

Myasthenie: antibacteriële middelen (excl. cefalosporines)

Afkortingen:

BI: Betrouwbaarheidsinterval

MAUC-MG: medicatie die volgens het Myasthenia Gravis Foundation America (MGFA) vermeden moet worden of met voorzichtigheid moet worden gebruikt

MG: Myasthenie gravis

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation America

MRSA: Meticilline-resistente Staphylococcus aureus

SEH: Spoedeisende hulp

WHO: Wereldgezondheidsorganisatie

CONCLUSIE

De antibioticagroepen macroliden, chinolonen, aminoglycosiden, penicillines, polypeptiden, sulfonamiden in combinatie met trimethoprim, tetracyclines en glycopeptiden zouden voor verergering van myasthenie klachten kunnen zorgen bij patiënten met myasthenie gravis. Het risico op verergeren van MG is bij de aminoglycosiden, chinolonen en macroliden het meest beschreven. Kies voor een alternatief met een zo laag mogelijk risico op het verergeren van myasthenie gravis symptomen zoals de cefalosporines, carbapenems, rifamycinen, penicillinen, sulfonamiden en linezolid. Indien dit niet mogelijk is, weeg de noodzaak voor behandeling af tegen een mogelijke myasthenie crisis.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn nieuwe casus beschreven van verergering van myasthenie gravis symptomen door aminoglycosiden, macroliden, clindamycine en fluorchinolonen. Er is geen nieuwe evidence gevonden voor de verergering van myasthenie gravis symptomen als gevolg van blootstelling aan polypeptiden, penicillines, tetracyclines en sulfonamide in combinatie met trimethoprim. Er is evidence gevonden voor de verergering van myasthenie gravis symptomen tot een myastenische crisis aan toe, door vancomycine.

Het mechanisme dat ten grondslag lijkt te liggen aan de verergering van myasthenie gravis symptomen door antibiotica is dat antibiotica zowel presynaptisch (door verminderde afgifte van acetylcholine) als postsynaptisch (door blokkade van de acetylcholinereceptor) de neuromusculaire overdracht remmen. Maar ook de infectie zelf is een risicofactor voor het verergeren van myasthenie gravis.

PICO

P(atient)	Patiënten met myasthenie gravis
I(ntervention)	Antimicrobiële middelen
C(omparison / Control)	Geen antimicrobiële middelen
O(utcome)	Risico op verergering/exacerbatie van myasthenie gravis

Datum literatuursearch: 05-03-2020

PUBMED

Zoekterm (filter Publication dates: from 2006/01/01 to 2020/12/31) :

"Myasthenia Gravis" AND "Anti-Bacterial agents"

EMBASE

Zoekterm:

(myasthenia gravis AND (aminoglycosides OR quinolones OR macrolides OR penicillins OR sulfonamides OR trimethoprim OR tetracycline)).mp.

Filter: From 2006 To 2020

Elst et al. Risico-
inschatting antibiotica
bij myasthenie gravis.
*Pharmaceutische
Weekblad. 2017*

Review

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 – is er een risicoclassificatie gemaakt voor de verschillende antibioticagroepen. Literatuuronderzoek in PubMed en Embase leverde 86 Engelstalige artikelen op.

Voor elk antibiotica groep is een inschatting van de impact van klachten gedaan en is er gekeken naar het aantal meldingen met betrekking tot verergering van myasthenie dat is gemeld door LAREB/WHO. De resultaten van dit literatuuronderzoek is voor de relevante antibiotica groepen hieronder verkort weergegeven:

<u>Antibioticagroep</u>	<u>Impact klachten</u>	<u>Hoeveelheid meldingen</u>	<u>Aantal meldingen LAREB/ WHO</u>
Aminoglycosiden	Hoog	Hoog	Tobramycine; 5
Carbapenems	Middel	Laag	-
Cefalosporinen	n.v.t.	Geen	-
Chinolonen	Hoog	Hoog	Ciprofloxacin; 17 Norfloxacin; 2 Moxifloxacin; 21 Levofloxacin; 19
Glycopeptiden	Middel	Laag	-
Macroliden	Hoog	Hoog	Azithromycin; 2 Clarithromycin; 12
Penicillinen	Laag	Laag	-
Polypeptiden	Hoog	Laag	-
Sulfonamiden	Laag	Laag	-
Tetracyclinen	Middel	Laag	-
Overige (clindamycine)	Middel	Laag	-

Opmerkingen auteur:

- Bij patiënten met MG kan de infectie zelf ook MG-klachten verergeren
- 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, cefalosporinen, rifamycinen en linezolid lijken veilig gebruikt te kunnen worden.

Trillenberg P, Thern J. Antibiotic-induced myasthenia worsening- an estimation of risk based on reporting frequency. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3408-3410. doi:10.1093/jac/dkaa298		Resultaten • Database studie o.b.v. bij de WHO gemelde bijwerkingen (VigiBase) • Antibiotica die tenminste 5000 meldingen hadden werden bekeken en met elkaar vergeleken. • Auteurs classificeren meropenem als “intermediate” risico: 2 meldingen van myasthenie van de in totaal 17421 meldingen welke niet leidde tot een significante reporting odds ratio Opmerking auteurs • Mogelijk kans op reporting bias
Nguyen C.T. et al. Probable vancomycin-induced myasthenic crisis: a case report. J Antimicrob Chemother. 2018; 73: 1106 – 1108.	Score: 1 N = 1	Case-report • Patiënte met myasthenie gravis werd opgenomen met de volgende klachten: keelpijn, lage koorts, hoest en zwakte. Mogelijk waren dit symptomen van een myasthenie gravis exacerbatie als gevolg van een MRSA-infectie. • Voor de behandeling van de MRSA-infectie kreeg de patiënt een twee weekse daptomycine kuur voorgeschreven. Patiënt wilde de behandeling met daptomycine niet thuis voort zetten ivm hoge kosten. Zij werd daarom overgezet op vancomycine, waarop de patiënte naar eigen zeggen eerder goed op reageerde. • 1 uur na start van het vancomycine-infuus werd de patiënte lethargisch en verloor ze haar spraak. Haar negative inspiratory force en vital capacity daalde fors, waarna patiënte werd geïntubeerd. • De myasthenie crisis werd waarschijnlijk geïnduceerd door vancomycine. Vancomycine werd gestopt en vervangen door daptomycine. De patiënt herstelde en werd na 17 dagen ontslagen. Opmerkingen auteurs: • Het is waarschijnlijk dat de tweede exacerbatie met myasthenie crisis door vancomycine werd veroorzaakt. Het risico hierop was mogelijk verhoogd door de eerdere exacerbatie en/of de MRSA-infectie. • In de literatuur werd het risico op een exacerbatie van myasthenie met vancomycine laag geschat. De auteurs geven aan dat het belangrijk is om bedacht te zijn op een myasthenie crisis met vancomycine. De voordelen van het gebruik van vancomycine moeten bij patiënten met myasthenie gravis goed worden afgewogen tegen het risico van deze ernstige bijwerking.
Jones C.S. et al. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse events reporting system and a literature review. <i>Drugs safety</i>. 2011; 34(10): 839-847.	Score: 2 N = 37	Literatuur review Er zijn in totaal 37 casussen (27 verkregen via Adverse Event Reporting System database en 10 verkregen via literatuuronderzoek) beschreven van myasthenie gravis exacerbatie. Cases via het AERS (n=27): • Onder deze patiëntengroep hadden 9 levofloxacin, 6 moxifloxacin, 6 ciprofloxacin, 2 ofloxacin, 2 gatifloxacin, 1 norfloxacin en 1 trovafloxacin gebruikt. • De myasthenie gravis exacerbatie trad binnen een mediaan van 1 dag (0,5h – 10 dagen) op.

		• Acht patiënten werden mechanisch geventileerd en 1 patiënt overleed. • Vier patiënten werden nogmaals blootgesteld aan het antibioticum en hadden een positieve rechallenge. • Negen van de tien patiënten waarvan bekend was binnen welke tijd zij herstelden, herstelden al binnen 24 uur. Cases via het literatuuronderzoek (n=10): • Onder deze patiëntengroep hadden er 4 ciprofloxacin, 2 levofloxacin, 1 ofloxacin, 1 norfloxacin, 1 perfluoroxacin en 1 prulifloxacin gebruikt. • De myasthenie gravis exacerbatie trad binnen een mediaan van 2 dagen (1h – 8 dagen) op. • Drie patiënten werden mechanisch geventileerd en 1 patiënt overleed. • Twee patiënten werden nogmaals blootgesteld aan het antibioticum en hadden een positieve rechallenge. • Van de vijf patiënten waarvan bekend is binnen welke tijd zij herstelden, herstelde er 1 meteen na het stoppen van het infuus, twee herstelden meteen of binnen 8 uur, twee herstelden binnen 48 uur en 1 herstelde binnen enkele dagen. Opmerkingen auteurs: • Myasthenie gravis exacerbatie is een klasse bijwerking van de fluorochinolonen en kan voorkomen worden. In enkele gevallen wegen de voordelen voor het gebruik van een fluorochinolon zwaarder dan het risico op een exacerbatie.
Pradhan et al. Azithromycin-induced myasthenic crisis: reversibility with calcium gluconate. <i>Neurology India</i> . 2009; 57(3): 352-353.	Score: 2 N = 1	Case report • Een dertienjarige jongen verscheen op de SEH met klachten als niet-pijnlijke moeite met slikken en algehele zwakte. • Onderzoek toonde bilaterale ptosis, faryngeale zwakte en pneumonie in de linker longkwab aan. De diagnose van myasthenie gravis werd op basis van de neostigmine test vastgesteld. • Ter behandeling van de pneumonie kreeg de patiënt 500 mg intraveneus azitromycine toegediend. Binnen 10 minuten na het starten van het infuus kreeg de patiënt ademnood, cyanose en reageerde de patiënt niet meer. De patiënt werd onmiddellijk geïntubeerd en kreeg intraveneus calciumgluconaat toegediend. Na tien minuten was de patiënt weer bij bewustzijn. Opmerkingen auteurs: • Op basis van de ervaring met deze enkele patiënt kan er geen conclusie worden getrokken met betrekking tot de verergering van myasthenie gravis door azitromycine of verbetering van klachten met calciumgluconaat.
O'Riordan J, Javed M, Doherty C, Hutchinson M. Worsening of myasthenia gravis on treatment with	Score: 2 N = 1	Resultaten • 45-jarige man bekend met myasthenie. • Bij opname werden azathioprine en prednisolon gestart.

imipenem/cilastatin.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Mar;57(3):383.		• Twee maanden na opname werd prednisolon om de dag gegeven en azathioprine dagelijks. • Vanwege cellulitis werd behandeling met flucloxacilline 500 mg 3dd (iv) en imipenem/cilastatine 500 mg 4dd (iv) gestart. • Gedurende 48 uur na starten antibiotica trad verslechtering op van myasthenie. • Imipenem/cilastatine werd vervolgens gestaakt, de rest van de medicatie bleef hetzelfde. • Na 24 uur traden verbetering op van zijn toestand en na 48 uur keerde patiënt terug naar de baseline. Opmerkingen auteurs • Mogelijk heeft cellulitis bijgedragen aan de verslechtering van myasthenie, maar cellulitis hield aan nadat de symptomen verbeterde.
---	--	--

EMBASE

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Kristen Z., Ripal J., Jose M. Adverse events related to antibiotic use in patients with myasthenia gravis. <i>Open Forum Infectious Diseases.</i> 2017; 4(1): Alleen abstract beschikbaar	Score: 1 N = 205	Retrospectieve cohort onderzoek uitgevoerd in 1 centrum • Van de 205 geïncludeerde patiënten met myasthenie gravis hebben er 159 patiënten minstens 1 antimicrobiële middel ontvangen. 12,2% en 11,7% van deze patiënten hebben respectievelijk minstens 1 dosis ciprofloxacin of levofloxacin gekregen. 3,9% van de patiënten hebben minstens 1 dosis van een aminoglycoside (gentamicine of tobramycine) gekregen. • In totaal hebben 5 patiënten die een antibioticum hebben gebruikt een verergering van hun myasthenie gravis symptomen ervaren (levofloxacin (n=2), ciprofloxacin (n=1), cefazoline (n=1), clindamycine (n=1)). • De tijd tussen de verergering van de symptomen en het antibiotica gebruik was gemiddeld 2,6 dagen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gummi RR. et al. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve.</i> 2019; 60(6): 693- 699.	Retrospectieve cohort studie De studiepopulatie bestond uit 127 patiënten met myasthenie gravis. In 77 patiënten zijn er in totaal 212 exacerbaties van myasthenie gravis opgetreden tussen 2011 en 2016. De exacerbaties werden op basis van de oorzaak geclassificeerd in één of meerdere categorieën. Oorzaken voor het optreden van een exacerbatie waren onbekend (24%), medicatie die volgens het Myasthenia Gravis Foundation America (MGFA) vermeden moet worden of met voorzichtigheid moet worden gebruikt (MAUC-MG; 19%) en infecties (15%). Medicatie die op de lijst van MGFA staan en vooralsnog gebruikt werden door 84 patiënten waren: azitromycine, fluorochinolonen, gentamicine, magnesium, bètablokker en prednison. In deze groep zijn in totaal 178 exacerbaties opgetreden: De kans op een exacerbatie als gevolg van blootstelling aan azitromycine bleek 1,42 (95% BI 0,67 – 3,01) keer zo hoog te zijn. De

	kans op een exacerbatie als gevolg van blootstelling aan fluorchinolonen en gentamicine bleek respectievelijk 0,89 (0,56 – 1,42) en 0,07 (0,01 – 0,87) keer zo laag te zijn. De exacerbatie trad in 22% van de gevallen die werden uitgelokt door een MAUC-MG binnen 30 dagen na prescriptie op. Opmerkingen auteurs: Patiënten die MAUC-MG nodig hebben zouden deze niet hoeven te vermijden, maar zouden goed gemonitord worden, vooral in het de eerste dagen. Deze studie ondersteunt het gegeven van een associatie tussen MAUC-MG en een verhoogd risico op exacerbaties. Opmerkingen GIC: Doordat een exacerbatie gelinkt kon worden aan meerdere oorzaken, weten we niet of de patiënten met infecties ook antibiotica kregen. Hierdoor is het niet duidelijk of de exacerbatie veroorzaakt werd door de infectie of het antibioticum of door beide. Door de retrospectieve aard van de studie kan er geen causaal verband worden aangetoond. Het lage risico op een exacerbatie bij gebruik van gentamycine is waarschijnlijk toe te schrijven aan het kleine aantal patiënten (n=8).
--	---

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Cadisch R et al. Exazerbation einer Myasthenia gravis pseudoparalytica nach Azithromycin (Zithromax). Schweiz med Wochenschr 1996;126:308-10.	casus n=1	Bij patiënte (25 jaar, MG) treedt dyspnoe en ademhalingsproblemen op 1 uur na toediening van azithromycine (oraal, 500 mg), waarvoor ze aan de beademing moet. Na behandeling verminderen de symptomen.
Thanvi BR et al. Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J 2004;80: 690-700.	review	Aminoglycosiden kunnen myasthene symptomen veroorzaken of spierzwakte in patiënten met MG verergeren.
Kaeser HE. Drug-induced myasthenic syndromes. Acta Neurol Scand 1984;70:39-47.	review	Verscheidene antibiotica kunnen de symptomen van MG verergeren: o.a. de aminoglycosiden, de polypeptiden, erytromycine en penicilline. Aminoglycosiden, colistine en polymyxine B verlengen de spierrelaxatie geïnduceerd door anaesthetica. Van gentamicine en tobramycine zijn casus gemeld van postoperatieve ademhalingsdepressie.

SmPC's

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Obracin 80 mg/2 mL, oplossing voor injectie RVG 06890 14 april 2015	<u>CI</u>: - <u>Waarschuwing</u>: Aminoglycosiden moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met spieraandoeningen, zoals myasthenia gravis of parkinsonisme, aangezien deze geneesmiddelen de spierzwakte kunnen verergeren, vanwege het mogelijke curare-achtige effect op de neuromusculaire functie. <u>Bijwerking</u>: -
SmPC Ciprinol 250 mg, filmomhulde tabletten RVG 32444 17 oktober 2019	<u>CI</u>: - <u>Waarschuwing</u>: Ciprofloxacine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis. <u>Bijwerkingen</u>: Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis komt zeer zelden voor <1/10.000.

SmPC Azitromycine ADOH 500 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie RVG 121238 26 september 2019	<u>CI:</u> - <u>Waarschuwing:</u> Verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het opnieuw verschijnen van het myastheensyndroom zijn gemeld bij patiënten die azitromycine kregen. <u>Bijwerking:</u> Frequentie van het optreden van myasthenie gravis als bijwerking is niet bekend.
SmPC Erythromycine Eureco-Pharma I.V. 1g poeder voor oplossing voor infusie RVG 01800 18 september 2018	<u>CI:</u> <u>Waarschuwing:</u> Bij patiënten met myasthenia gravis kan erytromycine de symptomen van zwakte verergeren. <u>Bijwerking:</u> -
Clindamycine Added Pharma 300 mg oplossing voor infusie RVG 123244 29 januari 2020	<u>CI:</u> <u>Waarschuwing:</u> Verstoringen in de neuromusculaire transmissie (bijv. bij myasthenia gravis, ziekte van Parkinson enz.) en ook bij een voorgeschiedenis met gastro-intestinale aandoeningen. <u>Bijwerking:</u> Bijwerking neuromusculair transmissie blokkerend effect komt soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) voor.
Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE RVG 29664 17 december 2016	<u>CI:</u> Myasthenia gravis. Reden hiervoor is dat colistimethaatsnatrium de hoeveelheid acetylcholine mogelijk verminderd die wordt afgegeven uit de presynaptische neuromusculaire overgang. <u>Waarschuwing:</u> <u>Bijwerking:</u>
SPC Imipenem/Cilastatine Hikma geraadpleegd november 2023	4.8 bijwerkingen Zeer zelden($< 1/10.000$): verergering van myasthenie gravis

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Mehrizi M., Fontem R.F., Gearhart T.R., Pascuzzi R.M. Medications and Myasthenia Gravis August, 2012	- Gentamicine, neomycine, streptomycine tobramycine en kanamycine blijken klinisch significant spierzwakte te veroorzaken bij patiënten zonder myasthenie gravis. Patiënten met myasthenie gravis kunnen bij antibiotica gebruik een verhoogde spierzwakte krijgen. - Andere antibiotica waaronder tetracyclines, sulfonamiden, penicillines, aminozuuranibiotica, nitrofurantoïne zijn ofwel in verband gebracht met meldingen van toegenomen myasthenische zwakte of benoemd in vitro studies als potentieel problematisch. - Fluorchinolonen (perfloroxacine, ofloxacin en norfloxacin) kunnen myasthenie gravis exacerbaties uitlokken. - Tetracyclines zijn nog niet geassocieerd met het veroorzaken van zwaktes, maar analogen zoals oxytetracycline is bevonden een myasthenie gravis exacerbatie te veroorzaken. - Van colistine, colistinmethaat en polymyxin B is gemeld dat zij zwaktes kunnen veroorzaken. - Er is zelden vermeld dat ampicilline myasthenie gravis symptomen verergert. - Erythromycine kan toegenomen zwakte veroorzaken in patiënten met myasthenie gravis. - Azitromycine kan ernstige myasthenie gravis exacerbaties uitlokken binnen een uur na inname van een dosering van 500 mg. Azitromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt in patiënten met myasthenie gravis. - Telithromycine kan een myasthenie gravis exacerbatie uitlokken binnen 2 uur na inname van de eerste dosering. Dit middel wordt niet aanbevolen bij patiënten met myasthenie gravis. - Vancomycine kan de neuromusculaire blokkade van succinylcholine versterken. - Clindamycine kan de spiercontractiliteit direct blokkeren.

Consensus richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis Spierziekten Centrum Nederland December, 2018	Van de volgende antibiotica is bekend dat zij de verschijnselen van myasthenie gravis verergeren: Tetracyclines (doxycycline, tetracycline); macroliden (azithromycine, clarithromycine); penicilline (ampicillin); chinolonen (ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin); aminoglycosiden (gentamycine, amikacine, neomycine, tobramycine, clindamycine); polypeptiden (colistine, polymyxine B) en macrolide (erytromycine).
Informatie voor de huisarts over Myasthenia gravis De Vereniging Spierziekte Nederland, Het Nederlands Huisartsen Genootschap, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisatie 2009	Van de volgende antibiotica is bekend dat zij de verschijnselen van myasthenie gravis verergeren: Tetracyclines (doxycycline, tetracycline); macroliden (azithromycine, clarithromycine en erythromycine); penicilline (ampicillin); clindamycine; chinolonen (ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin); aminoglycosiden (gentamycine, amikacine, neomycine, streptomycine); polypeptiden (colistine, polymyxine B).
Advies deskundige (internist-(neuro-)immunoloog) 2019 carbapenems	Bij deze middelen kan je vaak niet uitwijken naar een alternatief. Bij actieve MG is het advies om een alternatief te zoeken prima, maar bij stabiele/in remissie MG kan het gegeven worden mits op symptomen gelet wordt.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	-
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing carbapenems	Nee	Nee	12-04-2024
Beslissing overige antibiotica m.u.v. cefalosporines	Ja	Ja	30-03-2020