

*Hypokaliëmie wordt gezien als klasse-effect van penicillines*

# RISICO OP HYPOKALIËMIE BIJ GEBRUIK VAN FLUCLOXACILLINE

Aandacht voor hypokaliëmie als mogelijke bijwerking van flucloxacilline is van belang, vooral wanneer het gebruik ervan wordt gecombineerd met hypokaliëmie-inducerende diuretica. Maar ook wanneer andere risicofactoren voor de ontwikkeling van hypokaliëmie aanwezig zijn. Tussen juni 2008 en september 2020 ontving Bijwerkingencentrum Lareb tien meldingen van hypokaliëmie bij het gebruik van flucloxacilline.

Auteurs

**Florence van Hunsel** en  
**Annet van Erp**

*De gevolgen van hypokaliëmie kunnen direct levensbedreigend zijn*

Flucloxacilline (Floxapen) is een betalactam-antibioticum. Het doodt bacteriën door de celwand van de bacterie af te breken. Het werkingsspectrum is (zeer) smal [1]. Flucloxacilline voor injectie is voornamelijk aangewezen voor behandeling van ernstige en levensbedreigende infecties veroorzaakt door (mogelijk) penicillinase-vormende stafylokokken. Bij milde tot matig ernstige infecties heeft orale toediening de voorkeur [2].

Bekende ernstige bijwerkingen van flucloxacilline zijn onder meer overgevoelighedsreacties, pseudomembraneuze colitis en interstiële nefritis. Bijwerkingencentrum Lareb ontving daarnaast meldingen van hypokaliëmie bij flucloxacillinegebruik.

### **Elektrolytstoornis**

Hypokaliëmie is een veelvoorkomende elektrolytstoornis. Zo wordt geschat dat het voorkomt bij 20% van de patiënten die

zijn opgenomen in het ziekenhuis. Hypokaliëmie wordt gedefinieerd als een serum kaliumconcentratie van 3,5 mmol/l of lager. Er kan verder onderscheid worden gemaakt tussen milde en ernstige hypokaliëmie; dit laatste betreft een serumkaliumconcentratie van 2,5 mmol/l of lager.

De gevolgen van hypokaliëmie kunnen direct levensbedreigend zijn. Met name zwakte en verlamming van de ademhalingspijpen leidend tot respiratoire insufficiëntie, maar ook hartritme stoornissen en rhabdomyolyse – al dan niet met de ontwikkeling van blijvend nierfalen – zijn de meest ernstige complicaties.

Patiënten met milde hypokaliëmie hoeven hiervan geen klachten te hebben. Patiënten met meer uitgesproken hypokaliëmie kunnen last hebben van niet-specifieke klachten zoals vermoeidheid en spierzwakte [3].

De totale hoeveelheid kalium in het lichaam wordt bepaald door inname met de voeding, het verlies via de darm, transpiratie en het verlies en uitscheiding met de urine. In de nier vindt de uiteindelijke regulatie plaats. Mineralocorticoïden, en met name aldosteron, zijn de belangrijkste regulerende hormonen. Catecholaminen en insuline veroorzaken een verplaatsing van het kalium van extra- naar intracellulair [4].

De oorzaken van hypokaliëmie kunnen worden ingedeeld in vier hoofdgroepen, weergegeven in tabel 1.

### **Relatie met flucloxacilline**

Hypokaliëmie wordt gezien als klasse-effect van penicillines. Penicillinederivaten die via de nier worden uitgescheiden, gedragen zich als niet-resorbeerbare anionen. In de verzamelbuis van de nier trekken deze negatief geladen deeltjes positief geladen kaliumionen aan, die vervolgens met de urine worden uitgescheiden.

## OORZAKEN HYPOKALIËMIE ZIJN IN TE DELEN IN VIER HOOFDGROEPEN

te lage kalium inname	komt weinig voor: hypokaliëmie bij gezonde personen is meestal niet het gevolg van een te lage inname, maar kan bijvoorbeeld wel gezien worden bij anorexia nervosa
renaal verlies van kalium	is vaak het gevolg van diureticegebruik, maar wordt ook gezien bij onder meer hyperaldosteronisme
extrarenaal verlies van kalium	kaliumverlies via het maag-darmstelsel kan optreden bij braken en diarree; ook kan hypokaliëmie ontstaan bij verlies van kalium via de huid bij bijvoorbeeld grote brandwonden of overmatige transpiratie
redistributie van kalium naar van extra- naar intracellulair	dit kan onder meer optreden bij behandeling van anemie met vitamine B12 of foliumzuur, bij een toegenomen beschikbaarheid van insuline en bij een chloroquine-intoxicatie

Tabel 1. Oorzaken van hypokaliëmie [3].

Op deze wijze kan een hypokaliëmie ontstaan bij gebruik van penicillines [5].

Van der Heijden en collega's [5] beschrijven een retrospectief cohort uit een ziekenhuis in Nederland. In totaal werden 77 patiënten die flucloxacilline kregen (62% man, gemiddelde leeftijd 70,5 jaar, spreiding 32-96 jaar) en 84 patiënten die ceftriaxon kregen (46% man, gemiddelde leeftijd 70,8 jaar, spreiding 28-96 jaar) geïncludeerd; beide groepen hadden vergelijkbare kaliumspiegels bij aanvang (gemiddeld 3,9 mmol/l, range 3,3-4,7 mmol/l).

Patiënten in dit cohort die werden behandeld met hooggedoseerd intraveneus flucloxacilline hadden een driemaal hoger risico op hypokaliëmie dan patiënten die werden behandeld met ceftriaxon. Hypokaliëmie trad op bij 42% van de behandelde patiënten met flucloxacilline gedoseerd  $\geq 6$  g/dag, vergeleken met 14% bij met ceftriaxon behandelde patiënten. Dit laatste is volgens eerdere studies vergelijkbaar met het algemeen optreden van hypokaliëmie in een ziekenhuispopulatie.

Ook zijn er verschillende casusbeschrijvingen in de literatuur van het optreden van hypokaliëmie bij flucloxacilline [6,7].

### Meldingen bij Lareb

Tussen 9 juni 2008 en 24 september 2020 ontving Lareb tien meldingen van hypokaliëmie bij het gebruik van flucloxacilline. Drie meldingen beschrijven een metabole acidose met hoge aniongap (HAGMA) met hypokaliëmie als gevolg van een interactie tussen flucloxacilline en paracetamol [8]. Deze meldingen laten we verder buiten beschouwing. De overige zeven cases zijn weergegeven in tabel 2. De patiënten in melding A en F gebruiken paracetamol als comedicatie zonder dat een HAGMA is gemeld. Melding

D is ook gepubliceerd in de literatuur [7]. Deze patiënt van 61-70 jaar (BMI 16,5) werd behandeld met flucloxacilline (2 gram zes keer per dag) voor spondylodiscitis tijdens twee opnames. Tijdens beide opnames ontwikkelde zich hypokaliëmie nadat flucloxacilline was gestart (na respectievelijk drie en twee dagen) en verdween nadat het was gestopt. Hypokaliëmie werd veroorzaakt door renaal kaliumverlies. Andere oorzaken van renaal kaliumverlies waren afwezig. Bovendien was de inname van kalium via de voeding normaal en waren er geen aanwijzingen voor een verschuiving van kalium naar intracellulair door bijvoorbeeld alkalose of insuline. Ook was geen sprake van overmatig verlies van kalium via het maagdarmkanaal [7].

### Multifactoriële aandoening

Bij de meldingen van hypokaliëmie die Lareb ontving, kan een rol spelen dat het oudere patiënten betrof met multimorbiditeit en bacteriëmie. Hypokaliëmie wordt beschouwd als een multifactoriële aandoening. Met name de nierfunctie en het gebruik van kaliuretische diuretica zijn van invloed [9,10]. In enkele meldingen bij Lareb is het gebruik van diuretica een mogelijke *confounder*. Twee melders gaven echter aan dat flucloxacilline als een meer waarschijnlijke oorzaak werd gezien voor de hypokaliëmie. Bij één patiënt kan een interstitiële nefritis hebben meegespeeld.

Van Daele en collega's beschrijven een geval van ernstige hypokaliëmie bij een patiënt met distale renale tubulaire acidose als gevolg van tubulaire interstitiële nefritis bij de ziekte van Sjögren [11]. In de meldingen bij Lareb werd een aantal maal herstel na stoppen van flucloxacilline gemeld. Bij een enkele patiënten is de behandeling echter voortgezet terwijl ze kaliumsuppletie kregen.

**ADVERTENTIE**

Aandacht voor hypokaliëmie als mogelijke bijwerking van flucloxacilline is van belang, vooral wanneer het gebruik ervan wordt gecombineerd met hypokaliëmie-inducerende diuretica of wanneer andere risicofactoren voor de ontwikkeling van hypokaliëmie aanwezig zijn [12]. ■

Florence van Hunsel (apotheker) en Annet van Erp-van Boekel (arts) zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: [pw.nl](http://pw.nl).

melding, geslacht, leeftijdscategorie, melder	verdacht geneesmiddel, dosering	indicatie	comedicatie	bijwerkingen	tijd tussen start geneesmiddel en start bijwerking	actie met het verdachte geneesmiddel	uitkomst bijwerking
A, man, 71-80 jaar en ouder, arts & apotheker	flucloxacilline 500 mg oraal, 4000 mg/dag	geïnficeerd osteosynthesemateriaal olecranon links w.v. verwijdering osteosynthesemateriaal	esomeprazol, ferrofumaraat, foliumzuur, paracetamol, tramadol	hypokaliëmie, interstitiële nefritis, abnormale leverfunctie	onbekend	gestaakt	onbekend
B, man, 51-60 jaar, apotheker	flucloxacilline 1000 mg IV, 12 gram per dag  ----- hydrochloorthiazide 12,5 mg	abces  ----- hypertensie	dexamethason, oxycodon, diclofenac, nifedipine, triamteren	hypokaliëmie	1 dag	dosering niet gewijzigd	hersteld
C, vrouw, 81-90 jaar, arts	flucloxacilline 2000 mg IV, 8 gram per dag	bacteriëmie	alendroninezuur, ascorbinezuur, calciumcarbonaat/-colecalfiferol, hydroxocobalamine, kaliumchloride, macrogol, temazepam, timolol/latanoprost	hypokaliëmie	10 dagen	dosering niet gewijzigd	herstellende
D, vrouw, 61-70 jaar, medisch specialist via fabrikant	flucloxacilline 1000 mg IV, 2 gram per dag	spondylodiscitis		hypokaliëmie	onbekend	gestaakt	hersteld
E, vrouw, 81-90 jaar, arts	flucloxacilline 500 mg oraal, 500 mg per 6 uur	erysipelas	furosemide, colecalfiferol, perindopril, indapamide	hypokaliëmie	onbekend	gestaakt	hersteld
F, vrouw, 61-70 jaar, arts	flucloxacilline 48 mg/ml IV	staphylococcus aureus bacteriëmie	oxazepam, ketocanazol, ciclopirox, nadroparine, beclometason/-formoterol, citalopram, mirtazapine, paracetamol	hypokaliëmie	3 dagen	gestaakt	herstellende
G, vrouw, 71-80 jaar, arts	flucloxacilline IV, onbekende dosering gebruikt gedurende 12 dagen	staphylococcus aureus bacteriëmie	pantoprazol, chloortalidon, enoxaparine, prednisolon, naproxen	hypokaliëmie	onbekend	dosering niet gewijzigd	hersteld

Tabel 2. Meldingen van hypokaliëmie bij flucloxacilline.