

Terbinafine oraal kan smaak en reuk verstoren

Oraal terbinafine kan smaak- en reukstoornissen geven. Dat blijkt uit enkele honderden meldingen die Bijwerkingencentrum Lareb ontving. De afloop van deze klachten is lang niet altijd bekend, maar uit de literatuur blijkt dat deze bijwerkingen vaak reversibel zijn.

Auteurs **Loek de Jong, Florence van Hunsel**

Terbinafine is zowel in een lokale (crème, lotion, oplossing, gel en spray) als een orale (tablet) toedieningsvorm beschikbaar. Terbinafine remt het enzym squaleenepoxidase in de membraan van de schimmelcel, waardoor een intracellulaire stapeling van squaleen ontstaat en de cel afsterft.

Smaak- en reukstoornissen zijn bekende bijwerkingen van oraal terbinafine. De klachten herstellen over het algemeen binnen enkele weken na het staken van de behandeling. Er zijn echter ook enkele gevallen van aanhoudende smaakstoornissen bekend. De smaakstoornissen kunnen in uitzonderlijke gevallen ook leiden tot angst, depressie en gewichtsafname [1].

Meldingen bij Lareb

Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot op heden 356 meldingen van smaakstoornissen bij het gebruik van terbinafine oraal. Reukstoornissen werden slechts vijftien keer gemeld. Bij tien van deze meldingen was sprake van een combinatie van reuk- en smaakstoornissen. Gezien het belang van de reuk bij de smaakperceptie is het aannemelijk dat er bij reukstoornissen ook een smaakstoornis meespeelt, alhoewel dit bij vijf meldingen niet werd vermeld. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 53 jaar (spreiding 16-87 jaar).

Na het optreden van deze klachten werd terbinafine in 81% van de meldingen gestaakt. Na stoppen was 25% van de patiënten hersteld of herstellende, 29% van de patiënten

bij wie terbinafine werd gestaakt, was op het moment van melden nog niet hersteld. Dit wil echter niet zeggen dat deze bijwerkingen altijd irreversibel zijn. Bij een groot deel van de meldingen is geen informatie verstrekt over de afloop op de langere termijn.

De productinformatie van geneesmiddelen geeft informatie over de aard en frequentie van (bekende) bijwerkingen. Informatie over de te verwachten latentietijd (tijd tussen de start van het geneesmiddel en het optreden van de bijwerking) en het beloop ontbreekt veelal. Met de gegevens uit de meldingen bij Lareb kunnen latentietijden worden afgeleid. De gemiddelde latentietijd bij de meldingen van smaak- en reukstoornissen bij het gebruik van terbinafine bedraagt 36,0 dagen (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 32, 1-39,8). De mediaan bedraagt 30,5 dagen (interkwartielafstand 21,0-42,0) (zie de figuur).

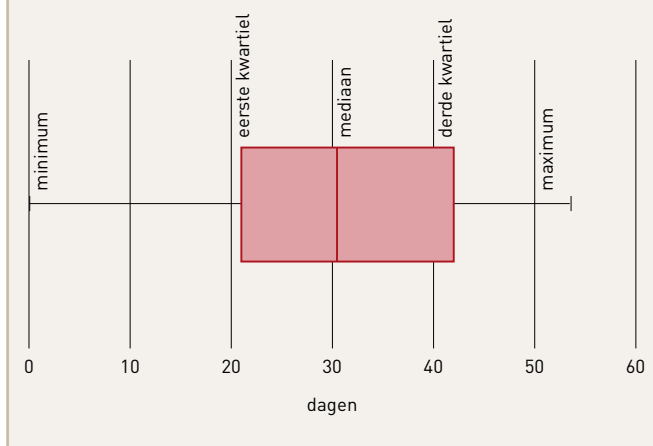
Literatuur

Een patiëntcontrole-onderzoek bracht de volgende risicofactoren voor terbinafine aan het licht: een lage *body mass index*, een voorgeschiedenis van smaakverlies en een hogere leeftijd. Het is onbekend of dezelfde factoren ook een risico vormen voor het optreden van reukstoornissen bij terbinafine. Bij 13,8% van de patiënten met terbinafine-geïnduceerde smaakstoornissen (n=87) traden gelijktijdig reukstoornissen op. De gemiddelde latentietijd voor het optreden van smaakstoornissen bij terbinafine bedroeg 35 dagen (BI95 31,1-38,9; mediaan 35) [2].

In een groot cohortonderzoek (n=10361) werden smaakveranderingen bij het gebruik van oraal terbinafine door 64 patiënten (0,6%) gerapporteerd. Twee patiënten meldten eveneens reukstoornissen. Alle klachten werden in de eerste drie maanden van de behandeling gemeld. De modale latentietijd bedroeg zeven weken. De mediane tijd tot

**SMAAKSTOORNISSEN LEIDEN
HEEL SOMS TOT ANGST, DEPRES-
SIE EN GEWICHTSAFNAME**

Mediane latentietijd: dertig dagen



LATENTIETIJD, SMAAK- EN REUKSTOORNISSEN BIJ TERBINAFINE.

herstel was 42 dagen met een minimum van twee dagen en een maximum van 186 dagen [3].

In de productinformatie van terbinafine wordt vermeld dat smaakstoornissen soms ($>1/1000$, $<1/100$) kunnen optreden en veelal reversibel zijn. Smaakstoornissen herstellen meestal binnen enkele weken tot maanden na het staken. Er zijn echter ook enkele gevallen van aanhoudende smaakstoornissen gemeld. Naast smaakstoornissen worden ook reukstoornissen vermeld in de productinformatie. De frequentie voor het optreden van reukstoornissen is onbekend [1].

Smaak- en reukwaarneming

Verschillende factoren beïnvloeden de smaak- en reukwaarneming. Speeksel zorgt voor het transport van smaakstoffen naar de smaakreceptoren in de mond en speelt hierdoor een belangrijke rol bij de smaakoverdracht. Een droge mond door anticholinergica kan ook smaakstoornissen veroorzaken. Andere mogelijk oorzaken zijn: verstoring van de mondflora, lokale chemische beschadigingen van de mucosa, uitscheiding van vreemde stoffen in het speeksel of beschadiging van de smaakreceptoren.

Ook verstoring van de vernieuwingscyclus van smaakreceptoren, door virusinfecties of oncolytica, kan een oorzaak zijn.

Voor de opbouw en functie van smaakreceptoren zijn speciale mucoproteïnen noodzakelijk. Zink is hiervan een belangrijke component. Geneesmiddelen die de zinkhuishouding verstoren, kunnen ook smaakverandering geven [4-6].

Bij reukverlies kan onderscheid worden gemaakt tussen perceptieve (neurologische) en conductieve (mechanische) stoornissen. Oorzaak van perceptief reukverlies kan bijvoorbeeld een trauma zijn, maar ook beschadiging door infectie met een bacterie of virus, maligniteiten of blootstelling aan toxische stoffen. Bovendien wordt de reuk bij vorderende leeftijd minder door afname van het aantal functioneren-

LAREB ONTVING 356 MELDINGEN VAN SMAAKSTOORNISSEN BIJ GEBRUIK VAN TERBINAFINE ORAAL

de receptorcellen. Ook bij de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson komt reukverlies voor. Bij de conductieve stoornissen gaat het onder meer om zwelling van het neusslijmvlies door infectie of om neuspoliepen [6,7]. Hoe terbinafine precies smaak- en reukveranderingen veroorzaakt, is onbekend. Een mogelijke verklaring is een verandering in structuur of functie van neuronen die betrokken zijn bij smaaksensaties, als gevolg van een verstoord cholesterolmetabolisme [4]. De literatuur vermeldt een dergelijke hypothese niet voor reukstoornissen.

Conclusie

Smaak- en reukstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van oraal terbinafine. De klachten treden veelal binnen drie tot zes weken na de start van de behandeling op. Ondanks dat de uiteindelijke afloop van een bijwerking bij Lareb vaak niet bekend is, kan er vanuit de literatuur worden geconcludeerd dat de klachten in de meeste gevallen reversibel zijn. Na stoppen van de behandeling duurt het vaak enkele weken tot maanden tot de klachten hersteld zijn. ■

Loek de Jong is apotheker. Dr. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog. Beiden zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Herstel gemeld bij slechts deel van patiënten

actie terbinafine, n [% van totaal (n=371)]	afloop op het moment van melden, n [% van totaal per ondernomen actie]
gestaakt (n = 300 [81%])	hersteld, n = 40 [13%] herstellende, n = 35 [12%] hersteld met restverschijnselen, n = 4 [1%] niet hersteld, n = 88 [29%] onbekend, n = 133 [44%]
geen aanpassing (n = 46 [12%])	hersteld, 4 [9%] herstellende, 5 [11%] niet hersteld, 9 [20%] onbekend, 28 [61%]
onbekend (n = 25 [7%])	hersteld, 3 [12%] herstellende, 2 [8%] hersteld met restverschijnselen, 3 [12%] niet hersteld, 6 [24%] onbekend, 11 [44%]

MELDINGEN BIJ LAREB VAN SMAAK- EN REUKSTOORNISSEN BIJ TERBINAFINE.

Literatuur

- 1 Productinformatie terbinafine (Lamisil, merkloos), via: www.cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
- 2 Stricker BH, et al. Taste loss to terbinafine: a case-control study of potential risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 313-318.
- 3 O'Sullivan DP, Needham CA, Bangs A, Atkin K, Kendall FD. Postmarketing surveillance of oral terbinafine in the UK: report of a large cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1996 Nov;42(5):559-65.
- 4 Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 2008;31(3):199-215.
- 5 Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):240-3.
- 6 Vissink A, van Weissenbruch R, van Nieuw Amerongen A. Smaak- en reukstoornissen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2001;108:229-36.
- 7 Middelweerd MJ, Vries N de. De behandelbare reukstoornis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1990;134:1577-9.