

September 2001

Latanoprost-oogdruppels en hoofdpijn

Inleiding

Xalatan® oogdruppels zijn sinds 10-6-1997 geregistreerd voor open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie, indien andere middelen onvoldoende effectief zijn of niet worden verdragen. De actieve stof latanoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist, die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De piekconcentratie in het kamerwater na lokale toediening wordt na ongeveer twee uur bereikt. De meest voorkomende bijwerkingen van latanoprost zijn lokale reacties: langzaam optredende irreversibele kleurverandering van de iris door ophoping van bruin pigment, m.n. bij irissen met een gemengde kleur, conjunctivale hyperemie, voorbijgaande epitheelerosie, cornea-oedeem en lichte vreemdlichaamreactie. Zelden zijn huiduitslag en gevallen van astma, verergering van astma en dyspnoe gerapporteerd[1].

Tot op heden heeft Lareb 52 meldingen van vermoede bijwerkingen ontvangen bij 37 patiënten. Hiervan hadden enkele meldingen betrekking op hoofdpijn.

Meldingen

Lareb heeft tot 1 juli 2001 vier meldingen ontvangen van (hevige) hoofdpijn tijdens gebruik van latanoprost-oogdruppels. In de tabel staan de meldingen kort samengevat. De vermoede bijwerking trad in alle 4 gevallen binnen 1 dag op en was voor alle 4 patiënten reden om de therapie te staken. Twee patiënten herstelden na het staken; bij de andere twee patiënten is de afloop onbekend.

Tabel: Overzicht van meldingen van hoofdpijn tijdens gebruik van latanoprost-oogdruppels, gemeld bij Lareb

Patiënt, geslacht leeftijd	Comedicatie	Bijwerking	Latentietijd	Afloop
A. m, 53	Timolol (sinds 1999)	hevige hoofdpijn, transpireren	1 dag na aanvang	onbekend; behandeld met paracetamol hersteld na staken
B. v, 66	Carbasalaatcalcium, Formoterol, Budesonide, losartan, Carbo-meer-ooggel, Triamtereen/epitizide, Magnesiumhydroxide	hoofdpijn, rode branderige ogen, veel dromen, depressieve gevoelens	1 dag na aanvang	hersteld na staken
C. m, ?	-	Hoofdpijn	onbekend uren na aanvang	hersteld na staken
D. v, 71	Diazepam, Triamcinoloncrème	heftige hoofdpijn	onbekend uren na aanvang	onbekend

Overige gegevens

Literatuur

Hoofdpijn en migraine zijn één van de meest voorkomende bijwerkingen van prostaglandine-agonisten met betrekking tot het centraal zenuwstelsel bij oraal gebruik[2]. Het is bekend dat oogdruppels systemische effecten kunnen hebben. Klinische onderzoeken lieten bij latanoprost-oogdruppels een lage incidentie van systemische bijwerkingen zien; echter hoofdpijn werd niet beschreven[3].

Er is onlangs een artikel verschenen, waarin drie casus beschreven staan van patiënten, die na gebruik van latanoprost-oogdruppels, last kregen van migraineuze hoofdpijn[4]. Het ging hier om 2 mannen en 1 vrouw in de leeftijd tussen 54 en 67 jaar. Bij één patiënt ontstond de zware hoofdpijn 's nachts, nadat de oogdruppel voor het slapen gaan werd toegediend. Paracetamol hielp niet. De volgende ochtend was de hoofdpijn verdwenen. Dit gebeurde zo enkele nachten, totdat na 4 dagen de hoofdpijn niet meer terugkwam. Bij de andere twee patiënten werd de hoofdpijn in de loop van de tijd steeds erger. Ook bij deze patiënten hadden pijnstillers onvoldoende resultaat. Beiden zijn met het gebruik van de latanoprost-oogdruppels gestopt en binnen 1-2 dagen waren de klachten verdwenen. Eén patiënt is later weer begonnen met het gebruik van de latanoprost-oogdruppels. De hoofdpijnklachten kwamen direct terug en verdwenen weer na staken van de therapie[4].

Databanken

Van de 52 meldingen die de stichting Lareb heeft ontvangen op latanoprost, hebben 4 betrekking op hoofdpijn. Dit is 8% van het aantal gemelde vermoede bijwerkingen. Hoofdpijn wordt niet significant vaker gemeld op latanoprost, dan op andere geneesmiddelen. De 'reporting odds ratio' was 1.87 (95% CI 0.66-5.30).

Naast de Lareb-meldingen heeft de WHO-databank nog 75 meldingen van hoofdpijn tijdens gebruik van latanoprost ontvangen. Dit is 3% van het totaal aantal meldingen van 2578 op latanoprost. De associatie hoofdpijn bij latanoprost is disproportioneel vaker aanwezig in de WHO-databank.

Mechanisme

Het mechanisme van de mogelijke bijwerking is niet geheel bekend. Prostaglandines worden overal in het lichaam aangetroffen en veroorzaken een groot scala aan farmacologische en fysiologische effecten.

Er zijn veel theorieën over het ontstaan van migraineuze hoofdpijn, maar het exacte mechanisme is nog steeds niet geheel bekend. Een nieuwe theorie van de pathogenese van migraine suggereert dat het trigeminovasculaire systeem een sleutelrol speelt via de activatie van pijnvezels[4].

Latanoprost zou mogelijk migraine kunnen veroorzaken door activatie van dit trigeminovasculaire systeem. Latanoprost stimuleert de productie van de vaso-actieve, endogene prostaglandines D_2 , E_2 en $F_{2\alpha}$ in het corpus ciliare. Een kleine concentratie van latanoprost zou kunnen leiden tot hoge spiegels van vaso-actieve prostaglandines in het oog. Door omzeiling van het first-pass effect zou dit kunnen resulteren in significante spiegels van prostaglandines in het bloed. Als migraineuze hoofdpijn dus inderdaad kan worden aangezet door directe stimulatie van het trigeminovasculaire systeem, dan zou latanoprost dit ook kunnen doen[4].

Beschouwing en conclusie

In de Lareb-databank heeft 8% van de gemelde bijwerkingen op latanoprost-oogdruppels betrekking op hoofdpijn. In de WHO-databank is dit 3%. Hoofdpijn staat niet in de 1B-tekst beschreven, alhoewel het bij oraal gebruik één van de meest voorkomende bijwerkingen van prostaglandines is. Het is bekend dat oogdruppels door omzeiling van het first-pass-effect ook systemische bijwerkingen kunnen hebben.

Van de 4 meldingen die Lareb heeft ontvangen, gaat het bij 2 meldingen om ernstige hoofdpijn. In de literatuur zijn er drie casus beschreven met migraine-achtige hoofdpijn, waarvan zelfs 1 met een positieve de- en rechallenge. Het mechanisme is nog niet bekend, maar er lijkt wel een causaal verband te bestaan.

Referenties

- 1 1B-tekst latanoprost, 12 jan. 2000.
- 2 Duker MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th edition, 2000.

- 3 Peak AS, Sutton BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. *Ann Pharmacother* 1998; 32:504-505.
- 4 Weston BC. Migraine headache associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 300-301.

