

Casus

Mefloquine beïnvloedt mogelijk rijvaardigheid en diepzeeduiken

Dit mag de reiziger niet van adequaat gebruik weerhouden

M.M. Verduijn
M.G.J. Fischer-
Steenvoorden
Stichting LAREB

De Stichting LAREB ontving recentelijk enkele meldingen die suggereren dat mefloquine kan interfereren met rijvaardigheid en diepzeeduiken. Volledige aandacht bij deze activiteiten kan van levensbelang zijn.

Mefloquine is de laatste jaren veel in de publiciteit geweest in verband met het frequent optreden van (neuro)psychiatrische bijwerkingen, waaronder duizeligheid, evenwichtsstoornissen en verwardheid, bij gebruik van profylactische doseringen. Van deze bijwerkingen is bekend dat dit dosisafhankelijke effecten betreft [1] en dat deze vaak van voorbijgaande aard zijn bij voortzetting van de therapie [2].

Rijvaardigheid

De Stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) ontving drie vergelijkbare spontane meldingen over vermoede bijwerkingen, waarbij in combinatie met duizeligheid een invloed op de rijvaardigheid werd gesuggereerd. Deze problemen traden in alle drie de gevallen op in Nederland nog voor vertrek naar de tropen.

De eerste melding betrof een 62-jarige vrouw, die – in verband met een reis van twee weken naar Thailand – eenmaal per week 1 tablet mefloquine als malariaprofylacticum gebruikte. De patiënt gebruikte geen comedicaatie. De nacht na inname van de tweede tablet sliep de patiënt niet of slecht en de ochtend erna was zij zo duizelig, dat zij geen veilig gevoel meer had bij het autorijden (en zodoende niet meer durfde te rijden). De therapie met mefloquine is om deze reden gestaakt en gewijzigd in proguanil en chloroquine, waarna zij geen last meer had van de gemelde problemen. De tweede melding kwam van een 32-jarige vrouw die 2 dagen na inname van de eerste tablet mefloquine als malariaprofylacticum extreem duizelig werd en subjectief trager reageerde bij het autorijden. Verder had zij last van hoofdpijn, rillerigheid, moeheid en een down gevoel. Ook deze bijwerkingen schreef ze toe aan het gebruik van mefloquine. De therapie is gestaakt en gewijzigd in proguanil en chloroquine, waarna de klachten verdwenen. De derde melding betrof een

25-jarige man, die de eerste dag na de eerste inname van een tablet mefloquine – in verband met een reis naar Indonesië – last kreeg van duizeligheid, onrust, sufheid en verminderd concentratievermogen. Deze klachten waren ook merkbaar bij het autorijden, waardoor hij naar zijn zeggen geen auto meer kon besturen. De therapie is na de derde tablet mefloquine gewijzigd in proguanil en chloroquine. De klachten bleven bestaan tot een week na inname van de laatste tablet mefloquine; de patiënt had vervolgens geen klachten op de combinatie proguanil en chloroquine.

Vanwege duizeligheid, evenwichtsstoornissen, maar ook vanwege andere centrale en/of (neuro)psychiatrische bijwerkingen zou mefloquine het reactievermogen, de fijne motorische coördinatie, het ruimtelijk onderscheidingsvermogen en zodoende de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden [1].

In verband met deze bijwerkingen wordt in de officiële IB-tekst (en in de patiëntenbijsluiter) van mefloquine aanbevolen bij profylactisch gebruik van mefloquine (ter voorkoming van malaria bij reizigers naar malariagebieden) voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen, vliegtuigen en het bedienen van machines. Vanwege de lange en variabele plasma-eliminatiehalfwaardetijd van mefloquine van gemiddeld 3 weken, dient met genoemde effecten rekening te worden gehouden tot enkele weken na de laatste dosis [3]. Met name in een vreemde auto in een onbekende omgeving dient men bedacht te zijn op een eventuele beïnvloeding van de rijvaardigheid.

De Werkgroep Rijvaardigheid van de KNMP en de KNMG heeft mefloquine ingedeeld in categorie C, hetgeen wil zeggen dat het risico bij normaal gebruik gering geacht wordt of onvoldoende kan worden ingeschat [4]. Dit impliceert dat er door de apotheek geen gele sticker met de tekst “dit geneesmiddel kan de rijvaardigheid beïnvloeden” of een vergelijkbare waarschuwing op het etiket van een aflevering mefloquine aangebracht hoeft te worden.

Recent is een onderzoek gedaan bij reizigers naar malariagebieden in Afrika, waaruit bleek dat profylactisch gebruik van mefloquine geen significante



invloed zou hebben op het psychomotorisch functioneren van personen die last hadden van neuropsychiatrische bijwerkingen, vergeleken met mefloquinegebruikers die geen bijwerkingen ondervonden [2]. Tevens is onlangs in een Nederlands, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij veertig vrijwilligers geen negatieve invloed van mefloquine op de daadwerkelijke rijvaardigheid waargenomen, ook niet na meermalige toediening en zelfs niet in combinatie met alcohol. Vermeldenswaardig is dat wel zes van de twintig vrijwilligers die mefloquine gebruikten last hadden van duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd (versus twee van de twintig patiënten uit de placebogroep) [5].

In de beschreven onderzoeken met een relatief klein aantal geselecteerde personen is dus geen nadelig effect van mefloquine aangetoond op de bestudeerde aspecten die de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden [2-5]. Desondanks suggereren hierboven beschreven meldingen dat in individuele gevallen echter wel degelijk rekening dient te worden gehouden met een mogelijke invloed op de rijvaardigheid, met name wanneer de patiënt centrale en/of neuropsychiatrische bijwerkingen ondervindt ten gevolge van het gebruik van mefloquine.

Duiken

LAREB ontving onlangs een melding van een 28-jarige man die in geestelijk verwarde toestand geraakt was tijdens het duiken. Dit trad op bij geringe diepte (11 meter) en werd ervaren als een zogenaamde 'duikersdronkenschap'. Als malariaprofylaxe gebruikte hij mefloquine in de gebruikelijke dosering van 250 mg per week. 'Duikersdronkenschap', ook wel stikstofnarcose genoemd, treedt in de meeste gevallen op bij een diepte van 30 tot 35 meter en wordt veroorzaakt door een te hoge partiële stikstofdruk van de ingeademde lucht. De verschijnselen van stikstofnarcose lijken enigszins op de bekende bijwerkingen van mefloquine: een licht gevoel in het hoofd, overmoedigheid, onbehaaglijk gevoel, niet adequaat reageren, onrust en verwardheid die kan uitmonden in paniek en concentratiestoornissen [6]. Het is dus mogelijk dat de bijwerkingen van mefloquine in de huidige casus ten onrechte werden aangezien voor 'duikersdronkenschap'.

Het New Zealand Medical Journal beschrijft een aantal gevallen van mefloquinegebruikers die problemen tijdens het duiken ondervonden [7]. Men verdacht hen van decompressieziekte, een verschijnsel waarbij gasbellen ontstaan in het weefsel of de bloedbaan door een te grote stijgsnelheid vanuit de diepte naar het wateroppervlak [6]. Dit dient niet verward te worden met de eerder beschreven stikstofnarcose. Bij deze duikers vermoedde men achteraf dat de symptomen zoals duizeligheid, syncope, paraesthesia, spierpijn, misselijkheid, hoofdpijn, rash, abdominale pijn, vermoeidheid en tinnitus waarschijnlijk toe te schrijven waren aan het gebruik van mefloquine.

Het effect van het gebruik van geneesmiddelen

tijdens het duiken is vaak moeilijk te voorspellen. Er zijn veel mogelijke oorzaken die tijdens het duiken farmacokinetiek en werking van het geneesmiddel kunnen veranderen. Geneesmiddelen (dan wel werkzame metabolieten) met een lange halfwaardetijd, zoals mefloquine [3], lijken hier meer risico met zich mee te brengen [8]. Duikers die geneesmiddelen gebruiken moet door de voorschrijvend arts gewezen worden op de onbekendheid met mogelijke (bij)werkingen van geneesmiddelen onder hyperbare omstandigheden. Duiken moet sterk worden afgeraden als de duiker pas gestart is met een geneesmiddel of niet bekend is met de mogelijke bijwerkingen van het geneesmiddel [8].

Conclusie

Mefloquine is een eerstekeus malariaprofylacticum in gebieden met resistentie van *Plasmodium falciparum*. Het mogelijk optreden van bovenbeschreven effecten, dient de reiziger er dus niet van te weerhouden om de malariaprofylaxe adequaat in te nemen. Een waarschuwend mededeling van de voorschrijvend arts of van de apotheek lijkt een goede manier om de reiziger te attenderen op de risico's van mefloquinegebruik bij bovengenoemde activiteiten.

U wordt verzocht om vermoede bijwerkingen te melden bij LAREB via de meldingsformulieren achterin het Farmacotherapeutisch Kompas en het Repertorium ●

LITERATUUR

- 1 Tester-Dalderup CBM. Antiprotozoal drugs. In: Dukes MNG, red. Meyler's side effects of drugs. 13e ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1996:808-10.
- 2 Schlagenhaut P, Steffen R, Lobel H, Johnson R, Letz R, Tschopp A, e.a. Mefloquine tolerability during chemoprophylaxis: focus on adverse event assessments, stereochemistry and compliance. *Trop Med Int Health* 1996;1:485-94.
- 3 Repertorium: Overzicht van door het College ter beoordeling van geneesmiddelen geregistreerde informatieksten van farmaceutische specialités. Ed. 1996/97. Utrecht: Nefarma; 's-Gravenhage: Sdu. 991-2.
- 4 KNMP-Werkgroep Rijvaardigheid. Geneesmiddelen en verkeersveiligheid. In: De Smet PAGM, Van Loenen AC, Offerhaus L, Van der Does E. Medicatiebegeleiding: de medisch-farmaceutische achtergronden van verantwoord geneesmiddelengebruik. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990:352-66.
- 5 Vuurman EFP, Muntjewerff ND, Uiterwijk MMC, Van Veggel LMA, Crevoisier C, Haglund L, e.a. Effects of mefloquine alone and in combination with alcohol on psychomotor and driving performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:475-82.
- 6 NOB-Instructieboek. Nederlandse Onderwatersport Bond. 1993:18-23.
- 7 Wright D. Mefloquine and scuba diving. *N Z Med J* 1995;108:514.
- 8 Geurts J, Van Hulst RA. Keuringsrichtlijnen Sportduiken. Nederlandse Onderwatersport Bond, 1991:105-19.