

## Bijwerkingen van mefloquine

# Onrust ondermijnt objectieve beoordeling

*In 1997 ontving de Stichting Lareb 531 meldingen van vermoede bijwerkingen van mefloquine (Lariam®). Nooit kwamen er bij de stichting meer meldingen op één geneesmiddel binnen. Dit zou twijfel kunnen oproepen over de veiligheid van mefloquine en mogelijk aanleiding kunnen geven tot maatregelen door de overheid. Toch is dat op heden niet het geval.*

Mefloquine is een aan kinine verwante stof, die in 1986 in Nederland werd geregistreerd als profylaxe tegen en behandeling van malaria, door besmetting met *Plasmodium falciparum* en *Plasmodium vivax*. Hoewel het in hogere doses ook therapeutisch werkzaam is, wordt het in Nederland vooral voorgeschreven als profylacticum tegen malaria. In dit artikel wordt, aan de hand van een overzicht van de recente literatuur, de stand van zaken weergegeven met betrekking tot de beoordeling van mogelijke bijwerkingen van mefloquine. Ook wordt nagegaan wat de betekenis kan zijn van het feit dat met betrekking tot mefloquine veelvuldig vermoede bijwerkingen worden gemeld.

Malaria is een bij niet-immune personen ernstig verlopende infectieziekte. Om deze reden zijn, wanneer men kans loopt besmet te raken, maatregelen ter voorkoming van deze infectie dringend gewenst. Dit is het geval in een groot gedeelte van de tropen. Naast maatregelen tegen het oplopen van muggenbeten, waardoor de infectie wordt overgebracht, is chemoprophylaxe noodzakelijk. Vanwege toenemende resistentie van de malariamug tegen alternatieve middelen, is voor een

groot aantal gebieden mefloquine het middel van eerste keus [1].

Eind 1997 verscheen in het *British Medical Journal* een 'systematic review' van onderzoeken naar de effectiviteit van en tolerantie voor mefloquine [2]. Slechts tien van deze onderzoeken waren gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij niet-immune volwassenen. In vijf van deze studies betrof de onderzoekspopulatie jonge gezonde militairen.

Uit het overzicht blijkt dat, hoewel ook tegen mefloquine reeds resistentie is gemeld, voor een groot aantal gebieden mefloquine het aangewezen middel ter voorkoming van malaria is. De onderzoekers constateren echter wel dat de betrouwbaarheid van het op zich werkzame middel in gevaar komt door het grote aantal gebruikers dat vanwege bijwerkingen de profylaxe met mefloquine beëindigt.

### Bijwerkingen

Er is de laatste tijd, zowel in de wetenschappelijke pers als in de publieke media, een discussie gaande over het grote aantal mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van mefloquine. Ook in Nederland is deze publieke discussie gaande, tot in de Tweede Kamer toe.

Onlangs verscheen er in de

*JAMA* een overzicht met betrekking tot de advisering over malariaprofylaxe [3]. Hieruit kwam naar voren dat bijwerkingen bij mefloquine niet méér voorkomen dan bij andere chemoprophylactica tegen malaria, en dat geen duidelijk causaal verband bestaat tussen mefloquine en de van dit middel gemelde bijwerkingen. Wel kan geconstateerd worden dat slapeloosheid en vermoeidheid bij mefloquine relatief vaak worden gemeld.

Ook door de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) is reeds in een vroeg stadium gepubliceerd over het voorkomen van slaapproblemen bij het gebruik van mefloquine. Zij adviseert dan ook reeds voor vertrek met het middel te starten [4]. Deze observatie werd bevestigd door een onderzoek onder bezoekers van de Travel Clinic in Rotterdam [5].

Recentelijk werd ook in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* door Wolters e.a. gewaarschuwd dat niet te gemakkelijk geconcludeerd mag worden dat de bij het gebruik van mefloquine gemelde bijwerkingen ook werkelijk het gevolg zijn van dit middel [6]. Kennelijk bestaat er een discrepantie tussen de uit onderzoek verkregen gegevens en

## Tabel 1

### GENEESMIDDELEN WAARVAN DE MEESTE BIJWERKINGEN WERDEN GEMELD

1996		1997	
1	Mefloquine (280)	1	Mefloquine (531)
2	Paroxetine (105)	2	Paroxetine (121)
3	Simvastatine (71)	3	Omeprazol (91)
4	Enalapril (67)	4	Losartan (87)
5	Diclofenac (65)	5	Simvastatine (86)
6	Omeprazol (59)	6	Diclofenac (76)
7	Losartan (59)	7	Terbinafine (63)
8	Terbinafine (52)	8	Budesonide (53)
9	Fluvastatine (44)	9	Fluvastatine (52)
10	Ibuprofen (43)	10	Alendroninezuur (48)

de publieke onrust omtrent bijwerkingen van mefloquine.

De bijwerkingen van mefloquine dienen onderscheiden te worden in relatief lichte klachten, die vaak na enige tijd minder worden (misselijkheid, diarree, dromen) en ernstiger klachten, die veel minder frequent voorkomen (hallucinaties en convulsies).

### Meldingen bij Lareb

Mefloquine is het geneesmiddel waarop bij de Stichting Lareb al enige jaren de meeste bijwerkingen gemeld worden (tabel 1). Dit wordt wellicht beïnvloed door de vele publiciteit rond mefloquine. Bij de Stichting Lareb werden in 1997 vooral duizeligheid, slapeloosheid en misselijkheid gemeld als bijwerking van mefloquine (tabel 2). Maar ook ernstige neuropsychiatrische stoornissen als depressie, convulsies en psychotische beelden werden gemeld.

In 1997 meldden, evenals in vorige jaren, ongeveer twee keer zo veel vrouwen als mannen bijwerkingen op mefloquine; de Stichting Lareb ontving 186 meldingen van mannen en 341 meldingen van vrouwen. Dit wijkt niet af van de man-vrouw-verdeling van alle meldingen van vermoede bijwerkingen bij de Stichting Lareb. Ook andere onderzoek laten een soortgelijke verdeling zien [2].

Alle bij de Stichting Lareb binnengekomen meldingen worden

doorgegeven aan de overheid en aan het WHO Uppsala Monitoring Centre in Zweden. De waarde van een spontaan meldingssysteem als de Stichting Lareb, is vooral gelegen in het opsporen van zeldzame en ernstige bijwerkingen die bij onderzoek in de pre-registratiefase niet aan het licht zijn gekomen. Met betrekking tot mefloquine richt de aandacht zich op dit moment vooral op neuropsychiatrische bijwerkingen, met name op epileptische verschijnselen.

In 1997 werd door de Sectie Farmaco-epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam samen met de Stichting Lareb een onderzoek gestart naar risicofactoren voor neuropsychiatrische effecten tijdens het gebruik van mefloquine.

### Beschouwing

De tegenstrijdige informatie over het voorkomen van bijwerkingen bij mefloquine leiden, ook voor de medicus practicus, tot verwarring. Enerzijds is er onvoldoende overtuigend wetenschappelijk bewijs voor het meer voorkomen van ernstige bijwerkingen bij mefloquine dan bij andere malariamiddelen. Anderzijds kan aan het grote aantal meldingen van vermoede bijwerkingen niet zomaar voorbijgegaan worden. Subjectieve factoren lijken een belangrijke rol te spelen bij de acceptatie van mefloquine.

Reizen naar de tropen betekent

meestal een vliegreis, al dan niet met jetlag, en vaak een cultuurschok. Te gemakkelijk kunnen verschijnselen die ten gevolge daarvan optreden aan mefloquine toegeschreven worden. Een groot deel van deze reizigers betreft gezonde jonge mensen, die niet gewend zijn geneesmiddelen te gebruiken en wellicht te snel klachten toeschrijven aan het voorhen bijzondere gegeven dat ze geneesmiddelen slikken.

Bij beschouwing van de meldingen bij de Stichting Lareb in 1997, komt de vraag naar voren of de gemelde bijwerkingen werkelijk representatief zijn. Het feit dat zoveel meer vrouwen dan mannen melding doen, lijkt niet gerechtvaardigd door de verdeling tussen mannen en vrouwen bij het aantal reizigers. Het is daarom mogelijk dat de dosis voor vrouwen relatief hoog is.

Malaria is een zeer ernstige ziekte; jaarlijks overlijden meer →

## Tabel 2

### VERMOEDE BIJWERKINGEN OP MEFLOQUINE IN 1997

Vermoede bijwerking	Aantal
Duizeligheid	162
Slapeloosheid	111
Misselijkheid	103
Neerslachtigheid	88
Hoofdpijn	77
Angst	53
Hartkloppingen	41
Abnormaal dromen	36
Emotionele labiliteit	35
Angstdromen	34
Vermoeidheid	31
Agitatie	31
Maagpijn	30
Concentratiestoornissen	27
Diarree	26
Gespannenheid	25
Braken	21
Overmatig zweten	21
Visusstoornissen	20
Malaise	16
Spierpijn	15
Depersonalisatie	13
Slaapstoornissen	11
Anorexia	11

dan een miljoen mensen aan de gevolgen ervan. Terecht waarschuwen Croft en Garner in hun 'update' dan ook voor het onderbreken of stoppen van de malariaprofylaxe met mefloquine, vanwege een te snelle conclusie dat er sprake is van bijwerkingen [2]. Mefloquine dient alleen dan gebruikt te worden, wanneer en waar het noodzakelijk is. In deze gevallen dient echter beslist op het belang van trouw gebruiken van het middel gewezen te worden.

In het recent verschenen advies van het Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), dat met de steun van de Inspectie voor de Volksgezondheid tot stand is gekomen, wordt geadviseerd mefloquine niet te gebruiken bij een (zeer) kort verblijf, of bij een verblijf in gebieden waar goede alternatieven voorhanden zijn.

Omdat bijwerkingen van mefloquine mogelijk meer voorkomen bij ouderen en bij personen die reeds eerder psychopathologische klachten hebben gehad, valt het te overwegen met name deze groepen te wijzen op de noodzaak van een alternatieve profylaxe bij het staken van de mefloquine.

De conclusie kan zijn dat de gegevens uit postmarketing surveillance, zoals in Nederland door de Stichting Lareb verzameld, alle aanleiding geven tot verder onderzoek naar de bijwerkingen van mefloquine. Het is daarnaast van groot belang dat ernstige vermoede bijwerkingen van mefloquine gemeld worden bij de Stichting Lareb. Dit kan door middel van het formulier dat zich achter in het Farmacotherapeutisch Kompas en het Repertorium bevindt ●

## LITERATUUR

- 1 Malariaprofylaxe bulletin 1997. Amsterdam: Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing, 1997.
- 2 Croft A, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systemic review of trials. *BMJ* 1997;315:1412-6.
- 3 Lobel HO, Kozarsky MD. Update on prevention of malaria for travellers. *JAMA* 1997;278(21):1767.
- 4 Van Puijtenbroek EP, Meyboom RHB. Slaapstoornissen tijdens gebruik van mefloquine. *Pharm Weekbl* 1995;130(17):477-9.
- 5 Riemsdijk MM, Van der Klauw MM, Van Heest JAC, et al. Neuropsychiatric effects of antimalarials. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:1-6.
- 6 Wolters BA, Bosje T, Luistra-Passchier MJ. Niet meer klachten bij mefloquinegebruik dan bij malariaprofylaxe met andere middelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(7):331-4.

“ *Kleine, roze pilletjes waren het, die je in 1968 gewoon zonder recept kon krijgen en waar de Eiffeltoren tweemaal zo hoog van werd, de dag dubbel zo zonnig en een Parijse nacht driemaal zo lang. Wij kopen eerst acht tandenborstels, wat liters eau de cologne, een fles jodium en een maxipak aspirine en vragen dan, alsof dit ons bijna was ontschoten: Ah oui! Avez-vous peut-être du Kinortine? Kinortine? Nee, dat kent de apotheker niet. Ik schat hem zo'n vijftien jaar jonger dan wij zijn, maar hij is niet onaardig, dus leggen wij hem Omi uit. Oude dame somber somber niet genieten dus wij ook niet en is jammer want nu trieste vakantie in uw zoete France. Ah juist. En het hart van de oude dame? vraagt de apotheker, terwijl hij zijn onderlip krult, een lade opentrekt en peinzend de inhoud overziet.*  
*– O zij heeft een hart als een paard! verzeker ik hem: de oude dame zij is namelijk zo sterk als een beer!*  
*– Als een beer, als een beer, herhaalt de apotheker fronsend en doet de lade dicht. Nu gaat hij naar de wandkast achter in de zaak, schuift deze open en tilt, met behulp van een trapje, een koekblik van de bovenste plank. Hij plaatst het voor ons op de toonbank. Er zitten een stuk of vijftig buisjes in, allemaal van hetzelfde merk. Hij kiest er eentje uit en legt het plechtig en dwars voor mij neer. Dan sluit hij de trommel en zet hem weer weg.*  
*Euforidrine heten ze, lees ik.*  
*Hoe lang blijven wij hier nog? wil de apotheker weten.*  
*– Een maand lieg ik.*  
*– Zes weken, overdrijft Bar en ik weet dat zij nu het liefste linea recta naar de dorpspomp zou lopen om daar een hand vol Euforidrine achterover te slaan, want bij tijd en wijle is zij precies zo'n gretige alleskicker als ik.* ”

Kees van Kooten  
 Zeven sloten  
 Ingezonden door R. van Otterloo, Hilversum

De redactie verwelkomt inzending van meer farmaceutische citaten