

## Profylactisch gebruik van mefloquine

# Bijwerking geen reden tot verandering van indicatie

*Wie aan mefloquine denkt, denkt aan bijwerkingen. In 1998 en 1999 was mefloquine het meest genoemde respectievelijk het op een na meest genoemde geneesmiddel bij de Stichting Lareb. Toch verschilt de incidentie van bijwerkingen niet van die bij andere malariaprofylaxe.*



M. Heeringa



A.C. van Grootheest

**M**efloquine is een aan kinine verwante stof die in 1986 in Nederland werd geregistreerd [1]. Het wordt toegepast voor behandeling van malaria door *Plasmodium falciparum*-stammen die resistent zijn tegen andere malariamiddelen. In Nederland wordt mefloquine vooral voorgeschreven als profylacticum bij reizigers naar gebieden waar een groot risico bestaat van infectie door deze stammen [2]. Het werkingsmechanisme berust op vernietiging van de ongeslachtelijke bloedschizonten van *P. falciparum*. Overigens zijn ook *P. vivax*, *P. malariae* en *P. ovale* gevoelig voor mefloquine.

Vanwege de toenemende resistentie tegen alternatieve middelen is voor een groot aantal gebieden mefloquine het middel van eerste keus. Geschat wordt dat mefloquine wereldwijd in totaal bij meer dan 12 miljoen reizigers is toegepast [3].

Malaria is bij niet-immune personen een ernstig verlopende infectieziekte. Het is dan ook belangrijk, wanneer men de kans loopt besmet te raken, maatregelen te nemen ter voorkoming van infectie. Naast maatregelen tegen het oplopen van muggenbeten, waardoor de ziekte verspreid wordt, is een effectieve chemoprofylaxe noodzakelijk. Bekendheid met de

bijwerkingen van malariaprofylaxe is hierbij van het grootste belang, omdat deze kennis bijdraagt aan de therapietrouw.

### Bijwerkingen

De in de literatuur beschreven incidentie van bijwerkingen van mefloquine vertoont een grote spreiding, afhankelijk van onderzoekopzet, definities en methodes. De hoogste incidentie komt naar voren uit een retrospectief onderzoek onder Britse soldaten, waaruit bleek dat 131 van de 145 mefloquinegebruikers (90%) mogelijke bijwerkingen vertoonden. Waarschijnlijk is de incidentie lager [4]. Niet alle gerapporteerde klachten hangen samen met mefloquine. Bovendien retourneerde slechts 46% van de soldaten het

*Opvallend is dat ruim 60% van de meldingen betrekking heeft op neuropsychiatrische stoornissen*

### Kernpunten

- Malaria is bij niet-immune personen een ernstige verlopende infectieziekte. Het is dan ook belangrijk maatregelen te nemen ter voorkoming hiervan.
- Opvallend is dat ruim 60% van de meldingen betrekking heeft op neuropsychiatrische stoornissen.
- De incidentie van bijwerkingen van mefloquine verschilt niet van die van andere malariaprofylaxe.
- Mefloquine blijft aanbevolen als malariaprofylaxe voor reizigers naar malariegebieden met een groot infectierisico voor *P. falciparum*-stammen die resistent zijn tegen malariamiddelen.

vragenformulier, waarbij moet worden opgemerkt dat personen met klachten wellicht meer geneigd zijn een vragenformulier te retourneren.

Twee andere retrospectieve onderzoeken en een gerandomiseerd placebogecontroleerd klinisch onderzoek laten lagere percentages zien: respectievelijk 30, 38 en 43% [5-7]. Maar ook lagere incidenties zijn gemeld. Steffen e.a. voerden een groot retrospectief onderzoek uit onder 145.000 Australische reizigers, waaruit bleek dat 19% klachten had [8]. In het algemeen zijn de bijwerkingen van mefloquine mild van aard en nemen ze af bij voortgezet gebruik.

In de periode van registratie van mefloquine – van 1986 tot 1 februari 2000 – ontving de Stichting Lareb een groot aantal meldingen over mefloquine, in totaal

1196, met 2862 vermoede bijwerkingen. In 1998 en 1999 was mefloquine respectievelijk het meest gemelde en het op een na meest gemelde geneesmiddel bij de Stichting Lareb. Opvallend is dat, zowel in de databank van Lareb als in die van het Uppsala Monitoring Centre van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), ruim 60% van de meldingen betrekking heeft op neuropsychiatrische stoornissen, dat wil zeggen psychiatrische stoornissen en stoornissen van het centrale en perifere zenuwstelsel, gevolgd door gastro-intestinale (16%), dermatologische (5%) en cardiovasculaire bijwerkingen (5%; figuur 1). Ook de databank van de registratiehouder Hoffmann-La Roche, laat soortgelijke percentages zien [9].

### NEUROPSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN

Milde neuropsychiatrische klachten komen frequent voor bij profylactisch gebruik van mefloquine; de incidentie bedraagt 2 tot 22% [9]. Vooral duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid en neerslachtigheid staan hierbij op de voorgrond, maar ook agitatie, concentratiestoornissen, angst, verwardheid, rusteloosheid en agressie komen veel voor [8-10]. Bij de Stichting Lareb zijn deze bijwerkingen veel gemeld (tabel 1). Ook visusstoornissen, oorsuizen en evenwichtsstoornissen kunnen optreden als bijwerking.

In tegenstelling tot deze milde neuropsychiatrische stoornissen, die bij een aanzienlijk deel optreden, zijn ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen tijdens het profylactisch gebruik van mefloquine zeldzaam [11]. Zowel convulsies, acute psychosen, ernstige depressies, angstneurosen en derealisatie zijn beschreven bij profylactisch gebruik van mefloquine. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij patiënten met en zonder neurologische of psychiatrische voorgeschiedenis [8-12-16]. Profylactisch gebruik van mefloquine is gecontraïndiceerd bij patiënten met psychiatrische stoornissen of convulsies in de anamnese.

Op grond van spontane meldingen van vermoede bijwerkingen en de geschatte hoeveelheden in 1988 in Duitsland gebruikte mefloquine, werd de incidentie van ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen geschat op

**Tabel 1**  
MEEST GEMELDE NEUROPSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN VAN MEFLOQUINE (TOTAAL 1749 GEMELDE BIJWERKINGEN)

Bijwerking	Aantal (%)
Duizeligheid	17
Slapeloosheid	14
Neerslachtigheid	11
Hoofdpijn	9
Abnormaal dromen	7
Angst	8
Emotionele labiliteit	5
Agitatie	5
Verminderde concentratie	3
Depersonalisatie	2

**Tabel 2**  
MEEST GEMELDE GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN VAN MEFLOQUINE (TOTAAL 448 GEMELDE BIJWERKINGEN)

Bijwerking	Aantal (%)
Misselijkheid	47
Diarree	15
Buikpijn	12
Braken	11
Verminderde eetlust	3

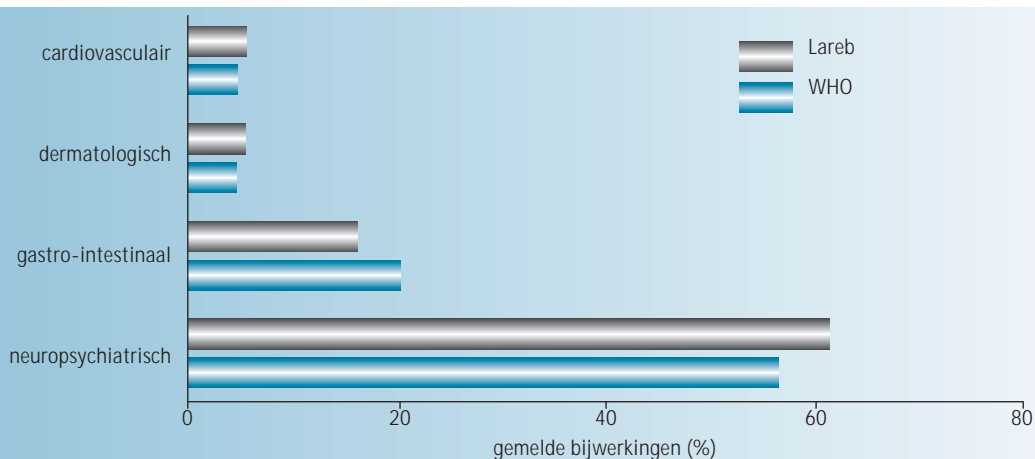
1:13.000 [12]. Op grond van het totaal aantal meldingen bij de WHO en een schatting van het mondiale gebruik tijdens de periode 1985-1990 werd de wereldwijde incidentie op 1:10.000 geschat [17]. Bij een onderzoek met vragenlijsten onder reizigers kwam een soortgelijke incidentie naar voren; bij 5 van de 52.981 mefloquine-gebruikers traden ernstige neuropsychiatrische stoornissen op (1:10.600) [8]. Toch is het waarschijnlijk dat de werkelijke incidentie hoger ligt. Spontane-meldingsystemen zijn niet bedoeld voor kwantitatieve bepalingen en worden gekenmerkt door onder-



### De auteurs

*Dr. Marten Heeringa is medisch bioloog en werkzaam als wetenschappelijk medewerker bij de Stichting Lareb. Hij verrichtte neurofarmacologisch onderzoek bij het Universitair Centrum voor Farmacie (Groningen), Hoffmann-La Roche (Zwitserland) en Rutgers University (Verenigde Staten). Hierop promoveerde hij in 1999.*

*Drs. A.C. van Grootheest, arts, is directeur van de Stichting Lareb. Hij was een aantal jaren als tropenarts in Afrika werkzaam.*



**Figuur 1**  
Gemelde bijwerkingen van mefloquine, onderverdeeld naar orgaansysteem

## De drijfveer

*De Stichting Lareb ontvangt een groot aantal meldingen van bijwerkingen van mefloquine. Op grond hiervan is er geen reden om de bestaande toepassing van mefloquine te veranderen. Bekendheid met de aard en de incidentie van bijwerkingen van malariaprofylaxe is van het grootste belang, ook omdat het bijdraagt aan therapietrouw.*

Heeringa M, Van Grootheest AC. Bijwerking geen reden tot verandering van indicatie. Profylactisch gebruik van mefloquine. Pharm Weekbl 2000;135(22):788-792.

Trefwoorden  
Bijwerkingen  
Malaria  
Mefloquine  
Preventie  
Reizen

### Samenvatting

Bijwerkingen treden frequent op bij profylactisch gebruik van mefloquine, maar de incidentie verschilt niet van die bij andere malariaprofylaxe. Wel lijkt mefloquine geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op slapeloosheid in vergelijking met andere malariaprofylaxe. Het grootste deel van de bijwerkingen van mefloquine betreft (vaak milde) neuropsychiatrische stoornissen, maar gastro-intestinale, dermatologische en cardiovasculaire bijwerkingen worden ook gemeld. Ernstige bijwerkingen, zoals psychosen, depressie en convulsies, treden slechts zelden op. Op grond van de beschikbare gegevens is er geen reden de bestaande indicatie te veranderen.

Aanvaard maart 2000.

Side effects do not warrant restrictions on use. Mefloquine for malaria prophylaxis

### Keywords

Adverse effects  
Malaria  
Mefloquine  
Primary prevention  
Travel

### Abstract

Mefloquine is, like other malaria prophylactic agents, associated with a high incidence of side effects. The literature suggests, however, an increased risk of insomnia during prophylactic use of mefloquine. The majority of the side effects concerns (often mild) neuropsychiatric disturbances, but gastrointestinal, dermatological and cardiovascular events are also reported. Serious side effects, like psychotic reactions, depression and seizures, occur in rare occasions. The available information does not warrant to alter the guidelines for prophylaxis in the Netherlands.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. M. Heeringa, Stichting Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

rapportage. Bovendien wordt het mondiale gebruik van mefloquine overschat doordat na distributie niet alle geneesmiddelen daadwerkelijk gebruikt wordt. Resultaten van kleinere onderzoeken doen een hogere incidentie dan 1:10.000 vermoeden, maar de studies zijn te klein om het vóórkomen van deze zeldzame bijwerkingen precies te bepalen [14 15].

### GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN

Gastro-intestinale bijwerkingen komen veel voor tijdens profylactisch gebruik van mefloquine. Misselijkheid en braken treden het frequentst op; de incidentie wordt geschat op 12% [8 9 11]. Daarnaast komen diarree, buikpijn en verminderde eetlust veel voor. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest gemelde gastro-intestinale stoornissen, zoals ontvangen door de Stichting Lareb.

### DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN

Onder de dermatologische bijwerkingen komt overmatig zweten veel voor (tabel 3). Pruritis is een andere frequent optredende huidbijwerking; in een retrospectief onderzoek onder Britse militairen bleek 7% hiervan last te hebben bij profylactisch gebruik van mefloquine [4]. Maculo-papuleuze huiduitslag is eveneens een frequente huidbijwerking; bij kortdurend profylactisch gebruik wordt de incidentie op 4-7% geschat, maar bij langdurig gebruik kan dit oplopen tot 30% [18]. Daarnaast kunnen urticaria en huiduitslag van het gezicht optreden, zij het in zeldzamere gevallen. Haarruitval in vermoede samenhang met profylactisch gebruik van mefloquine is gemeld bij de Stichting Lareb en bij de registratiehouder, maar de causaliteit is niet bewezen [9]. In zeldzame gevallen kan cutane vasculitis optreden, maar ook ernstigere beelden, zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, kunnen optreden bij profylactisch gebruik [19-21].

### CARDIOVASCULAIRE BIJWERKINGEN

Mefloquine heeft een gunstig profiel wat betreft cardiovasculaire bijwerkingen, maar veranderingen in de cardiale geleiding zijn wel beschreven in samenhang met profylactisch gebruik van mefloquine. Een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek onder 46 gezonde vrijwilligers liet een geringe maar significante verlenging van het QT-interval zien in vergelijking met placebo [22]. Ook aberrante geleiding in vermoede samenhang met profylactisch gebruikt mefloquine is in de literatuur gepubliceerd [23]. Een 'case report' beschrijft boezemfibrilleren in vermoede samenhang met profylactisch gebruik van mefloquine bij een patiënt met een belaste voorgeschiedenis [24]. Theoretisch gezien zou mefloquine kunnen bijdragen aan QT-verlenging bij gebruik door patiënten met reeds aanwezige hartgeleidingstoornissen of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met deze stoornissen. Toch zijn dit geen contra-indicaties, vanwege de waarschijnlijk geringe klinische relevantie. Wel wordt afgeraden halofantrine gelijktijdig met of na mefloquine te gebruiken. De bij de Stichting

*Toch zijn dit geen  
contra-indicaties, vanwege de  
waarschijnlijk geringe klinische relevantie*

Lareb gemelde cardiovasculaire stoornissen staan vermeld in tabel 4.

### OVERIGE BIJWERKINGEN

Behalve met neuropsychiatrische, gastro-intestinale, dermatologische en cardiovasculaire bijwerkingen, kunnen profylactische doseringen ook gepaard gaan met een geringe stijging van levertransaminasespiegels [9 24]. Steatose van de lever



is als casuïstiek beschreven bij profylactisch gebruik van mefloquine [25]. Verder is asymptomatische hypoglykemie beschreven in samenhang met profylactische dosering van mefloquine in een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers [22]. Hematologische stoornissen, zoals trombopenie, lymfadenopathie, leukopenie en agranulocytose tijdens het profylactisch gebruik van mefloquine zijn gemeld, maar een oorzakelijk verband is niet duidelijk [9].

### Geschiktheid voor profylaxe

Anekdotische berichten met betrekking tot de veiligheid van mefloquine, halverwege de jaren negentig, hebben geleid tot het ter discussie stellen van mefloquine als malariaprofylaxe [26 27]. Met name de mogelijke ernst en frequentie van de neuropsychiatrische bijwerkingen hadden tot gevolg dat mefloquine werd afgeraden als profylacticum, terwijl andere auteurs een beperking van de indicatie adviseerden [27 28]. Dit leidde tot ongerustheid onder reizigers, vooral in het Verenigd Koninkrijk, Canada en Nederland. Ook de Stichting Lareb ontving een groot aantal meldingen op mefloquine, waarvan ruim 60% neuropsychiatrische bijwerkingen betrof.

Komen bijwerkingen meer voor bij mefloquine dan bij andere malariaprofylaxe? Retrospectieve onderzoeken onder militairen en reizigers laten zien dat de incidentie van bijwerkingen van mefloquine niet verschilt van die bij de combinatie chloroquine en proguanil [4 5 14]. Een soortgelijk onderzoek liet zelfs meer bijwerkingen zien bij de combinatie chloroquine en proguanil dan bij mefloquine: respectievelijk 30 en 19% [8]. Ook gerandomiseerde dubbelblinde klinische

onderzoeken laten gelijke incidenties van bijwerkingen zien bij mefloquine en andere malariaprofylaxe [4 7 15 18 29]. Een hoge incidentie van bijwerkingen is dus niet alleen een eigenschap van mefloquine, maar komt voor bij alle malariaprofylaxe.

De discussie rond de veiligheid van mefloquine heeft zich vooral toegespitst op de neuropsychiatrische bijwerkingen. Prospectieve onderzoeken toonden geen significante verschillen tussen de incidenties van neuropsychiatrische bijwerkingen van mefloquine en chloroquine, behalve een hogere incidentie van duizeligheid bij mefloquine [8 30]. Ook bleek geen verschil in de incidentie van ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen, zoals psychosen en convulsies [30]. Barrett e.a. maakten een onderverdeling naar ernst van de neuropsychiatrische bijwerkingen en vonden wel verschillen [14]. Uit dit retrospectieve onderzoek onder 2395 reizigers bleek dat een groter deel van de mefloquine-gebruikende patiënten last had van milde neuropsychiatrische bijwerkingen, dan het geval was bij chloroquine + proguanil. Zeer ernstige ('disabling') bijwerkingen kwamen voor bij 0,5% van de mefloquinegebruikers, tegen 0,07% bij chloroquine + proguanil. Dit had grote gevolgen voor het Britse malariaprofylaxebeleid en leidde tot beperking van de indicatie van mefloquine in het Verenigd Koninkrijk. Mogelijk hangt de uitkomst samen met methodologische tekortkomingen. Bovendien werd het onderzoek uitgevoerd in een periode dat de media veel (negatieve) aandacht besteedden aan mefloquine, waardoor in de mefloquine-groep klagers oververtegenwoordigd zijn. Een ander prospectief observationeel onderzoek, met minder methodologische tekortkomingen, liet bij mefloquine een toegenomen risico zien op slapeloosheid in vergelijking met proguanil [11].

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, onder betrekkelijk kleine groepen militairen, laten geen verschil zien in de incidentie van milde neuropsychiatrische klachten bij mefloquine in vergelijking met chloroquine + proguanil [4 29]. Wel werd verschil gevonden met chloroquinegebruikers: een gerandomiseerd klinisch onderzoek onder 359 Amerikaanse mariniers leverde twee tot drie keer meer patiënten met neerslachtigheid bij mefloquinegebruikers [7]. Een meta-analyse van tien gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, waarvan de helft onder militairen, liet een verhoogde kans op slapeloosheid en vermoeidheid zien in vergelijking met andere malariaprofylaxe [28]. Het gebruik van mefloquine werd vaker gestaakt dan placebo, maar niet vaker dan andere malariaprofylaxe. Ondanks het feit dat het staken vaak niet samenhangt met het optreden van bijwerkingen, adviseerden de auteurs om de indicatie aanzienlijk aan te scherpen [28]. Een probleem is echter dat de onderzoeken waarin vergeleken werd met placebo, niet plaatsvonden in de tropen. Andere onderzoeken, waarbij vergeleken werd met andere malariaprofylaxe, vonden wel plaats in de tropen (veldonderzoek), maar betroffen



**Tabel 3**

**MEEST GEMELDE DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN VAN MEFLOQUINE (TOTAAL 129 GEMELDE BIJWERKINGEN)**

Bijwerking	Aantal (%)
Toegenomen transpiratie	30
Haaruitval	19
Huiduitslag	16
Jeuk	8
Urticaria	6

**Tabel 4**

**MEEST GEMELDE CARDIOVASCULAIRE BIJWERKINGEN VAN MEFLOQUINE (TOTAAL 138 GEMELDE BIJWERKINGEN)**

Bijwerking	Aantal (%)
Hartkloppingen	70
Hypertensie	7
Flushing	5
Aritmieën	4
Tachycardie	4

hoofdzakelijk mannelijke militairen. Het is de vraag in hoeverre deze homogene groep representatief is voor reizigers, een heterogene groep [28]. Vrouwen bijvoorbeeld lijken meer last te hebben van met mefloquine geassocieerde bijwerkingen dan mannen. Hoewel een grotere toxiciteit van profylactisch mefloquine bij reizigers niet geheel is uit te sluiten, lijkt

*Het is de vraag in hoeverre  
mannelijke militairen representatief  
zijn voor reizigers, een heterogene groep*

het waarschijnlijk dat ook de grote media-aandacht een rol heeft gespeeld bij het grote aantal meldingen dat de Stichting Lareb ontving [31].

De grotere neiging van mefloquinegebruikers om een klacht toe te schrijven aan de malariaprofylaxe en te rapporteren, is hiermee in overeenstemming [11].

#### LITERATUUR

- 1 Informatorium medicamentorum 2000. Den Haag: Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2000:260-1.
- 2 Repertorium 98/99. Den Haag: Sdu, 1998.
- 3 Lobel HO, Kozarsky PE. Update on prevention of malaria for travelers. *JAMA* 1997;278:1767-71.
- 4 Croft A. Malaria prophylaxis. Toxicity of mefloquine is similar to that of other chemoprophylaxis. *BMJ* 1995;311:191-2.
- 5 Phillips MA, Kass RB. User acceptability patterns for mefloquine and doxycycline malaria chemoprophylaxis. *J Travel Med* 1996;3:40-5.
- 6 Hopperus Buma AP, Van Thiel PP, Lobel HO, et al. Long-term malaria chemoprophylaxis with mefloquine in Dutch marines in Cambodia. *J Infect Dis* 1996;173:1506-9.
- 7 Boudreau E, Schuster B, Sanchez J, et al. Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Trop Med Parasitol* 1993;44:257-65.
- 8 Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993;341:1299-303.
- 9 Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN. Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993;45:430-75.
- 10 Van Puijtenbroek EP, Meyboom RHB. Slaapstoornissen tijdens het gebruik van mefloquine. *Pharm Weekbl* 1995;130:477-9.
- 11 Van Riemsdijk MM, Van der Klauw MM, Van Heest JAC, et al. Neuro-psychiatric effects of antimalarials. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:1-6.
- 12 Weinke T, Trautmann M, Held T, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:86-91.
- 13 Bem JL, Kerr L, Stürchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *J Trop Med Hyg* 1992;95:167-79.
- 14 Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, et al. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996;313:525-8.
- 15 Croft AMJ, World MJ. Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. *Lancet* 1996;347:326.
- 16 Heeringa M, Kuster JAM, Meyboom RHB, et al. Convulsies tijdens profylactisch gebruik van mefloquine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2477-80.
- 17 Review of central nervous system adverse events related to the antimalarial drug mefloquine (1985-1990) [WHO/MAL/91.1063]. Genève: World Health Organization, 1991.
- 18 Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:963-72.
- 19 White AC Jr, Gard DA, Sessoms SL. Cutaneous vasculitis associated with mefloquine. *Ann Intern Med* 1995;123:894.
- 20 Van den Enden E, Van Gompel A, Colebunders R, et al. Mefloquine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1991;337:683.
- 21 McBride SR, Lawrence CM, Pape SA, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with mefloquine antimalarial prophylaxis. *Lancet* 1997;349:101.
- 22 Davis TM, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, et al. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:415-21.
- 23 Richter J, Burbach G, Hellgren U, et al. Aberrant atrioventricular conduction triggered by antimalarial prophylaxis with mefloquine. *Lancet* 1997;349:101-2.
- 24 Jaspers CA, Hopperus Buma AP, Van Thiel PP, et al. Tolerance of mefloquine chemoprophylaxis in Dutch military personnel. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:230-4.
- 25 Grieco A, Vecchio FM, Natale L, et al. Acute fatty liver after malaria prophylaxis with mefloquine. *Lancet* 1999;353:295-6.
- 26 Choo V. Uncertainty about mefloquine will take time to resolve. *Lancet* 1996;347:891.
- 27 Perry IC. Malaria prophylaxis. *BMJ* 1995;310:1673.
- 28 Croft A, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *BMJ* 1997;315:1412-6.
- 29 Croft AM, Clayton TC, World MJ. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:199-203.
- 30 Lobel HO, Miani M, Eng T, et al. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993;341:848-51.
- 31 Van Grootheest AC, Van Puijtenbroek EP, Heeringa M. Onrust ondermijnt objectieve beoordeling. Bijwerkingen van mefloquine. *Pharm Weekbl* 1999;134:114-6.

## Besluit

Bijwerkingen treden frequent op bij mefloquine, maar de incidentie verschilt niet van die bij andere malariaprofylaxe. Het grootste deel van de bijwerkingen van mefloquine betreft milde neuropsychiatrische stoornissen. Ernstige bijwerkingen, zoals psychosen, depressie en convulsies, treden slechts zelden op. Wel lijkt mefloquine geassocieerd te zijn met een verhoogde kans op slapeloosheid in vergelijking met andere malariaprofylaxe. Grote gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken onder heterogene populaties kunnen meer helderheid verschaffen rond het voorkomen van (neuropsychiatrische) bijwerkingen van mefloquine.

Op grond van de beschikbare gegevens is er geen reden om de bestaande indicatie te veranderen. Mefloquine blijft aanbevolen als malariaprofylaxe voor reizigers naar malariagebieden met een groot infectierisico voor *P. falciparum*-stammen die resistent zijn tegen andere malariamiddelen ●

“ Ik kocht twee lunchpakketten en een paar appels.  
Duffill zei: 'Engels geld, ik heb alleen Engels geld.'  
De Italiaan griste een pond weg bij de oude man  
en gaf hem zijn wisselgeld.  
Molesworth kwam terug en zei: 'Die appels  
moet je wassen. Er heerst hier cholera.' ”

Paul Theroux

De grote spoorwegcarroussel