

# Medicamenten en epilepsie

Welke bijwerkingen worden gemeld bij anti-epileptica, en bij welke medicamenten worden convulsies als bijwerking gemeld? Dit artikel is gebaseerd op een eerdere publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Epileptologie, en wat betreft gegevens bijgewerkt tot 1 januari 2002.

W.L. Diemont  
E.P. van Puijenbroek  
Stichting Lareb,  
's-Hertogenbosch

Y.A. Hekster  
Afdeling Klinische  
Farmacie, Universitair  
Medisch Centrum  
St Radboud, Nijmegen

Dit artikel is gebaseerd op "Toeval of toeval? Epilepsie en bijwerkingen" [Ned Tijdschr Epileptologie 2001;28(4):134-44].

In dit artikel wordt de relatie tussen medicamenten en epilepsie besproken aan de hand van de Lareb-databank en de 'reporting odds ratio' (ROR), welke eerder in dit tijdschrift werd beschreven [1]. Een ROR >1 geeft aan dat de combinatie van het geneesmiddel of de geneesmiddelen-groep en de bijwerking of bijwerkingengroep vaker voorkomt in de databank dan op grond van het toeval mag worden verwacht. Deze berekening is alleen zinvol als sprake is van 3 of meer combinaties.

In het onderzoek zijn alle meldingen uit de Lareb-databank betrokken met een melddatum voor 1 januari 2002. Voor een overzicht van bijwerkingen bij anti-epileptische medicatie (ATC-code N03) geselecteerd. Van deze selectie is bekeken hoe sterk de bijbehorende bijwerkingen, ingedeeld naar orgaanklasse (system and organ class, conform de WHO-terminologie [2]), geassocieerd zijn met het anti-epileptische geneesmiddel. Waar relevant, is van de betrokken orgaanklasse een nadere verdeling van het type bijwerking weergegeven.

Voor het overzicht van aanvalsprovocatie door niet-neurologische medicatie zijn alle uitingen van epilepsie geselecteerd. Hiervoor werden meldingen die betrekking hebben op epilepsie en toevallen samengenomen, en vervolgens geordend op ATC-code. Enkele ATC-groepen zijn ter illustratie verder uitgewerkt.

## Bijwerkingen van anti-epileptische medicatie

In de Lareb-databank zijn 962 bijwerkingen op anti-epileptische medicatie opgenomen, hetgeen overeenkomt met 2% van het totale aantal bijwerkingen. Deze 962 bijwerkingen waren afkomstig van 629 patiënten. De 5 meest genoemde orgaansystemen in

verband met anti-epileptische geneesmiddelen zijn de huid, het centraal en perifeer zenuwstelsel, algemene stoornissen, psychiatrische stoornissen en gastro-intestinale stoornissen.

### HUID

Er werden 191 dermatologische bijwerkingen gemeld bij 174 patiënten. De meest gemelde bijwerkingen zijn rash, alopecia en erythematuze rash, waarvan rash en alopecia vaker met anti-epileptische medicatie zijn geassocieerd dan met andere geneesmiddelen. De huidbijwerkingen met de sterkste associatie met anti-epileptische medicatie zijn Stevens-Johnson-syndroom, epidermale necrolyse en lichtgevoeligheidsreactie (tabel 1).

### CENTRAAL EN PERIFER ZENUWSTELSEL

Bij 129 patiënten werden 203 neurologische bijwerkingen gemeld. De meest gemelde bijwerkingen zijn duizeligheid, gezichtsveldafwijkingen en hoofdpijn. De ROR is significant positief voor gezichtsveldafwijkingen, dementie, toegenomen aanvalsfrequentie, coma, afasie, extrapiramidale stoornissen, ataxie, spraakstoornissen, dyskinesie, onvrijwillige spiercontracties en convulsies. De ROR van hoofdpijn is

Tabel 1

OVERZICHT VAN DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN BIJ GEBRUIK VAN ANTI-EPILEPTISCHE MEDICATIE

Bijwerking*	Aantal bijwerkingen	ROR	BI95
Rash	48	1,6	1,2-2,2
Alopecia	32	2,6	1,8-3,7
Rash erythematous	19	1,0	0,7-1,7
Photosensitivity reaction	10	3,4	1,8-6,5
Stevens-Johnson syndrome	6	25,5	9,4-69,1
Epidermal necrolysis	4	14,3	4,6-44,0

ROR: reporting odds ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

\* uitgedrukt in preferred terms volgens WHO-terminologie

## Kernpunten

- Bijwerkingen op anti-epileptica betreffen 2% van het totaal aantal meldingen.
- Vrijwillig meldingssysteem lenen zich niet om harde conclusies aangaande incidentiecijfers te trekken.
- Het aantal middelen met epilepsie als bekende bijwerking is beduidend groter dan op grond van de Lareb-databank vermoed kan worden.

significant negatief: hoofdpijn wordt minder vaak gemeld in combinatie met een anti-epilepticum dan in combinatie met een ander geneesmiddel. De gezichtsveldstoornissen bij vigabatrine (28 patiënten) tonen de sterkste associatie. Figuur 1 geeft een overzicht van de ROR's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen van het centrale en perifere zenuwstelsel bij gebruik van anti-epileptische medicatie.

#### ALGEMENE STOORNISSEN

Met betrekking tot 'body as a whole' werden 150 bijwerkingen gemeld bij 96 patiënten. Vermoeidheid kwam het meest voor (18), gevolgd door koorts (16), hoofdpijn (14), beïnvloeding van bloedspiegels van andere geneesmiddelen (12) en overlijden (8). Alleen asthenie, beïnvloeding van bloedspiegels van andere geneesmiddelen en verminderd therapeutisch effect toonden statistisch significante ROR's.

#### PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN

Bij 95 patiënten werden 134 bijwerkingen van psychiatrische aard gemeld. Somnolentie kwam met 31 meldingen het meest voor, gevolgd door psychose (10). Dementie, psychose, somnolentie en amnesie toonden een significante associatie met anti-epileptica. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen bij gebruik van anti-epileptische medicatie, met hun ROR's.

#### GASTRO-INTESTINALE STOORNISSEN

Bij 63 patiënten werden 101 bijwerkingen op gastro-intestinaal terrein gemeld. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid, braken, stomatitis en buikpijn. Figuur 2 geeft een overzicht van de ROR's in dit orgaansysteem. →

ANTI-EPILEPTICA

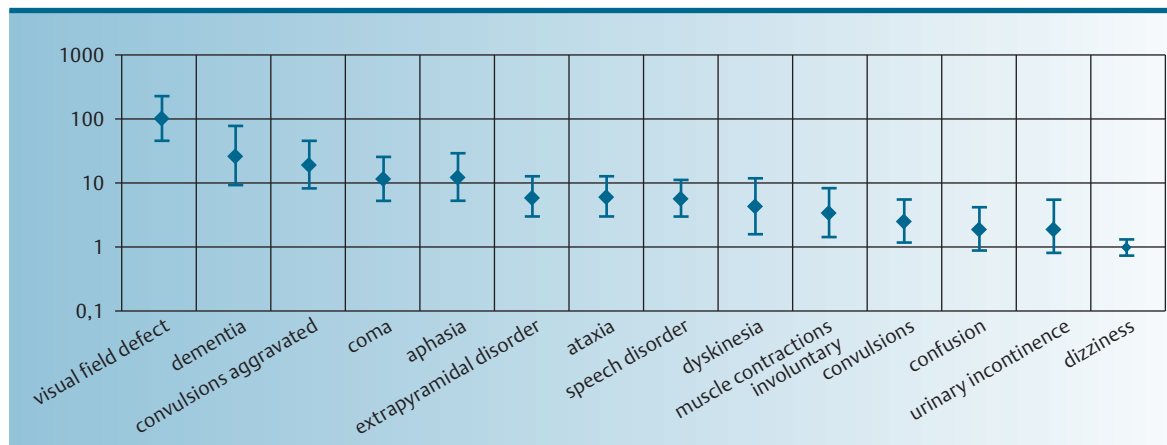
Tabel 2

#### OVERZICHT VAN PSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN BIJ GEBRUIK VAN ANTI-EPILEPTISCHE MEDICATIE

Bijwerking*	Aantal bijwerkingen	ROR	BI95
Somnolence	31	1,9	1,3-2,8
Psychosis	10	7,1	3,6-13,9
Impotence	9	1,7	0,9-3,4
Amnesia	8	2,5	1,2-5,2
Agitation	8	1,1	0,5-2,2
Confusion	7	1,9	0,8-4,0
Depression	7	0,6	0,3-1,3
Dementia	6	25,5	9,4-69,0

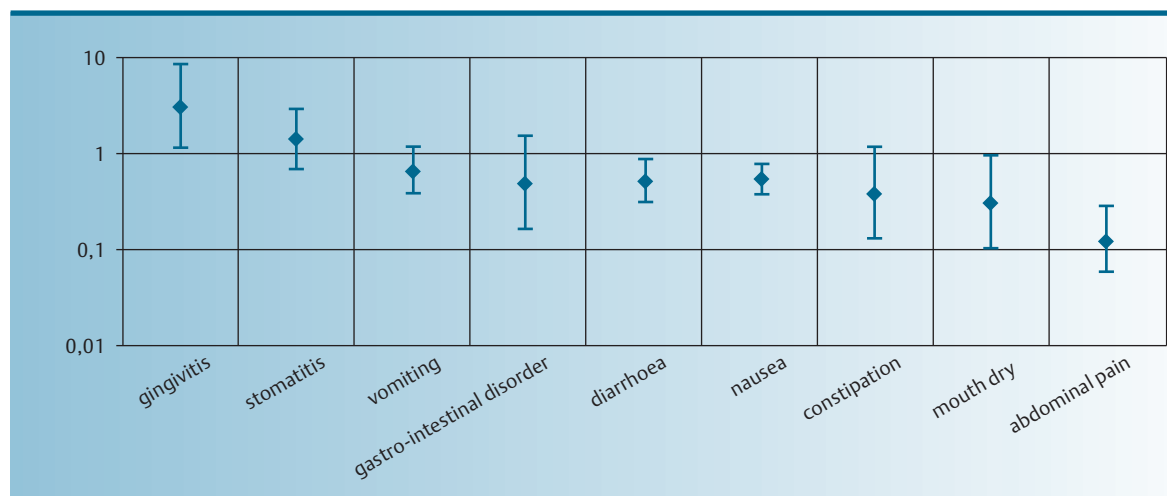
ROR: reporting odds ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

\* uitgedrukt in preferred terms volgens WHO-terminologie



Figuur 1

Reporting odds ratio's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen van associaties tussen neurologische bijwerkingen en anti-epileptische medicatie



Figuur 2

Reporting odds ratio's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen van associaties tussen gastro-intestinale bijwerkingen en anti-epileptische medicatie

## Epileptische bijwerkingen van niet-neurologische geneesmiddelen

Bij analyse van de relatie tussen geneesmiddelen-groepen (het vierde ATC-niveau, met 5 karakters) en uitingen van epilepsie (WHO-preferred terms: convulsions, convulsions aggravated, grand mal) werden 12 groepen gevonden met een significante associatie. Van enkele geneesmiddelen-groepen werd vervolgens nagegaan of opvallende verschillen bestonden tussen geneesmiddelen binnen één groep om te beoordelen of sprake is van een groepseffect (tabel 3). Het aantal gemelde bijwerkingen per geneesmiddel is niet steeds toereikend om een uitspraak te doen over het bestaan van effecten op geneesmiddelniveau.

Bij de aminochinolinen blijkt chloroquine positief geassocieerd te zijn met convulsieve uitingen, hetgeen bij mefloquine niet het geval is. De fluorchinolonen als groep zijn eveneens positief geassocieerd met epileptische uitingen; alleen voor ciprofloxacin kon een, overigens significant positieve, associatie worden berekend. Hoewel de SSRI's als groep geassocieerd zijn met convulsies, lijkt binnen de groep een verschil te bestaan. Dat betekent niet dat er daadwerkelijk verschillen zijn in de epileptogene eigenschappen, maar wel dat nader onderzoek naar zo'n verschil zinvol kan zijn. Van de overige antidepressiva springt bupropion eruit. Dit middel is in Nederland niet geregistreerd als

Diemont WL, Van Puijenbroek EP, Hekster YA. Medicamenten en epilepsie. Bijwerkingen van anti-epileptica en convulsies als bijwerkingen. Pharm Weekbl 2002;137(14):494-499.

### Keywords

Adverse effects  
Anticonvulsants  
Convulsions

### Abstract

Medicines and epilepsy. Adverse effects of antiepileptic agents and seizures as adverse effects  
The Netherlands Pharmacovigilance Foundation (Lareb) evaluates the reports as generated by the spontaneous adverse event reporting system. This article describes the adverse event profile of antiepileptic drugs, as well as other drugs that may cause seizures that have been reported to Lareb.

Correspondentie kan worden gericht aan W.L. Diemont, internist, Stichting Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

antidepressivum, maar als hulpmiddel bij het stoppen met roken (Zyban<sup>®</sup>). De NSAID's als groep lijken beschermend te werken tegen epileptische uitingen, maar ook hier zijn de getallen te klein om op geneesmiddelniveau een vergelijking te maken.

De website van Nefarma ([www.nefarma.nl](http://www.nefarma.nl)) geeft de mogelijkheid via een link met de tegenwoordige uitgever van het Repertorium te zoeken naar uitingen van epilepsie in de bijsluiterteksten van geneesmiddelen. Met de zoekopdracht "convulsie\* NEAR bijwerkingen" werden de 100 best passende geneesmiddelen met het woord convulsie(s) in de buurt van het woord bijwerkingen weergegeven. Tabel 4 geeft een overzicht van deze 100 (merk)geneesmiddelen met een sortering op stofnaam en met vermelding van de paragraaf waarin het woord convulsie(s) voorkomt. Hier moet worden benadrukt dat een zoekopdracht op bijvoorbeeld epileptiforme aanvallen of insulten een geheel andere lijst van medicamenten zal genereren. Tevens moet worden opgemerkt dat deze lijst niet compleet zal zijn, aangezien het Nefarma-bestand voornamelijk de specialités omvat.

### Beschouwing

Sinds de Softenon<sup>®</sup>-affaire in het begin van de jaren zestig worden vrijwillig meldingssystemen wereldwijd gebruikt voor het opsporen van bijwerkingen van geneesmiddelen die in (pre)klinisch onderzoek tot en met fase III niet aan het licht zijn gekomen. Stichting Lareb is de Nederlandse exponent van het vrijwillig meldingssysteem.

Aan de hand van gegevens uit de inmiddels opgebouwde databank, al dan niet gecombineerd met aanvullende gegevens zoals uit de WHO-databank, kunnen hypothesen worden gegenereerd over het bestaan van associaties tussen medicamenten en bijwerkingen. Nader onderzoek, observationeel dan wel experimenteel, zal dan deze hypothesen moeten bevestigen of verwerpen. Bij het genereren en interpreteren van hypothesen moet echter wel met een aantal factoren rekening worden gehouden.

Tabel 3

#### OVERZICHT VAN ASSOCIATIES TUSSEN EPILEPTISCHE BIJWERKINGEN EN NIET-ANTI-EPILEPTISCHE GENEESMIDDELEN

Geneesmiddel	ATC-klasse	Lareb-databank		
		Aantal associaties	ROR	BI95
Aminochinolinen	P01BA	15	1,7	1,0-2,8
Chloroquine	P01BA01	4	15,2	5,4-42,8
Mefloquine	P01BA05	11	1,3	0,7-2,4
Fluorchinolonen	J01MA	9	2,8	1,5-5,6
Ofloxacin	J01MA01	2		
Ciprofloxacin	J01MA02	5	6,1	2,5-15,0
Norfloxacin	J01MA06	2		
SSRI's	N06AB	18	1,7	1,1-2,9
Fluoxetine	N06AB03	1		
Citalopram	N06AB04	1		
Paroxetine	N06AB05	9	1,6	0,8-3,2
Sertraline	N06AB06	2		
Fluvoxamine	N06AB08	5	2,6	1,1-6,5
Overige antidepressiva	N06AX	15	2,8	1,7-4,8
Mirtazapine	N06AX11	3	2,3	0,7-7,2
Bupropion	N06AX12	10	5,3	2,8-10,1
NSAID's	M01A	10	0,5	0,3-0,9
Ibuprofen	M01AE01	3	1,3	0,4-4,2
Diclofenac	M01AB05	4	0,6	0,2-1,7
Nabumeton	M01AX01	2		
Rofecoxib	M01AH02	1		

ROR: reporting odds ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4

OVERZICHT VAN GENEESMIDDELEN WAARBIJ HET WOORD CONVULSIE IN DE IB-TEKST VOORKOMT ALS ONGEWENST EFFECT OF WAARSCHUWING (IB-TEKSTEN MET VERMELDING VAN INSULTEN OF EPILEPTIFORME AANVALLEN ZIJN NIET IN DIT OVERZICHT OPGENOMEN)

Generieke naam	Merknaam	Rubriek in IB-tekst
Acetylsalicylzuur	Ascal cardio	overdosering
	Ascal 38	overdosering
	Aspirine protect	overdosering
Acetylsalicylzuur + codeïne + coffeïne	Dolviran	bijwerkingen
Amfotericine B	Fungizone	beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen
	Ambisome	beïnvloeding rijvaardigheid
	Amphocil	beïnvloeding rijvaardigheid
Amoxicilline	Flemoxin	overdosering
Ampicilline	Pentrexyl	overdosering
Azelastine	Allergodil	overdosering
Baclofen	Lioresal	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Bromocriptine	Parlodol	speciale waarschuwingen
Cefepim	Maxipim	beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen, overdosering
Ceftazidim	Fortum	beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen, overdosering
Ciprofloxacine	Ciproxin	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Clomethiazol	Distraneurine	speciale waarschuwingen
Clozapine	Leponex	beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen, overdoseringen
Dexchlorfeniramine	Polaramine	overdosering
Dextromethorfan	Vicks vapoširoop	speciale waarschuwingen
Disopyramidefosfaat	Dirytmid duresettes	bijwerkingen
Droperidol	Dehydrobenzperidol	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Droperidol + fentanylcitraat	Thalamonal	epilepsie contra-indicatie, bijwerkingen
Enfluraan	Ethrane	bijwerkingen, speciale waarschuwingen
Fludrocortison	Florinef	speciale waarschuwingen
Flufenazine	Anatensol	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Flumazenil	Anexate	bijwerkingen
Fluspirileen	Imap	bijwerkingen
Foscarnet	Foscavir	bijwerkingen, overdosering
Gentamicine	Garamycine	bijwerkingen, overdosering
Glycolmonosalicylaat + benzylnicotinaat + menthol	Menthoneurin	overdosering
Haloperidol	Haldol	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Hepatitis-A-vaccin	Havrix junior	bijwerkingen
Hydroxycarbamide (hydroxyureum)	Hydrea	beïnvloeding rijvaardigheid
Imipenem + cilastatine	Tienam	speciale waarschuwingen, beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen
Interferon alfa-2a	Roferon-A	ongecontroleerde epilepsie contra-indicatie, bijwerkingen
Interferon beta-1a	Rebif	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Interferon beta-1b	Betaferon	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
lomeprol	lomerol	bijwerkingen
lotrolan	Isovist	bijwerkingen, waarschuwingen
Isosorbide	Cedocard	overdosering
	Promocard duresettes	overdosering
	Mono cedocard	overdosering
Levobupivacaïne	Chirocaïne	bijwerkingen, overdosering
Levofloxacine	Tavanic	bijwerkingen, overdosering
Levomepromazine	Nozinan	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Levothyroxine	Eltroxin	interacties, overdosering
Lidocaïne	Lidocaïne	speciale waarschuwingen, overdosering
	Xylocard	bijwerkingen, overdosering
Lidocaïne + hydrocortisonacetaat + zinkoxide + basisch aluminiumacetaat	Xyloproct zetpil	overdosering, bijwerkingen



Tabel 4 (vervolg)

Generieke naam	Merksnaam	Rubriek in IB-tekst
Lidocaïne + prilocaïne	Emla	overdosering, bijwerkingen
Marcaïne	Marcaïne 0,5% spinaal	overdosering
Mefloquine	Lariam	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Methotrexaat	Ledertrexaat	bijwerkingen
Methylprednisolonacetaat	Depo-medrol	bijwerkingen
	Solumedrol	bijwerkingen
Mirtazapine	Remeron	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Morfinesulfaat	Sevredol	contra-indicatie
Naproxen	Aleve	bijwerking, overdosering
Nefazodon	Dutonin	bijwerkingen
Nimustine	Acnu	bijwerkingen
Nitroglycerine	Minitran	overdosering
Oxatomide	Tinset	bijwerkingen
Pantoprazol + claritromycine + amoxicilline	Pantopac	bijwerkingen
Perfenazine	Trilafon	speciale waarschuwingen, interacties, bijwerkingen, overdosering
Pimozide	Orap	speciale waarschuwingen
Pipamperon	Dipiperon	speciale waarschuwingen
Pipemidinezuur	Pipram	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Prilocaïne + felypressine	Citanest 3%-octapressine	overdosering
Promethazine	Phenergan	bijwerkingen, speciale waarschuwingen, overdosering
Risperidon	Risperdal	bijwerkingen
Ropivacaïne	Naropin	bijwerkingen, overdosering
Sulpiride	Dogmatil	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Terfenadine	Triludan	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Theofylline	Theolin retard	interacties, bijwerking, overdosering
Thioridazine	Mellerette	speciale waarschuwingen, interacties, bijwerkingen, overdosering
	Melleril	speciale waarschuwingen, interacties, bijwerkingen, overdosering
Tinidazol	Fasigyn	speciale waarschuwingen, beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen
Tocaïne	Tonocard	beïnvloeding rijvaardigheid, bijwerkingen, overdosering
Tramadol	Tramal	speciale waarschuwingen, overdosering
	Theradol	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Triamcinolonacetonide	Kenacort	bijwerkingen
Triflupromazine	Siquil	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering
Trimethoprim + sulfamethoxazol	Eusaprim	bijwerkingen
Valproïnezuur	Depakine	overdosering
Vigabatrine	Sabril	speciale waarschuwingen, bijwerkingen
Xylocaïne	Xylocaïne 2% gel	overdosering
Zuclopenthixol	Cisordinol	speciale waarschuwingen, bijwerkingen, overdosering

De belangrijkste factor (vertekening) wordt gevormd door de patiënt en de betrokken arts of apotheker. Meldt de patiënt de bijwerking aan zijn arts of apotheker, herkent de arts of apotheker het fenomeen als bijwerking, is de arts of apotheker bereid om de bijwerking te melden bij Lareb? De bereidheid van de patiënt om klachten te melden bij de arts of apotheker zal onder meer samenhangen met de mate van hinder, met de relatie die de patiënt legt tussen geneesmiddelen-gebruik en klacht (patiëntenbijsluitertekst) en met de aard van de klacht (seksuele klachten worden wellicht minder snel gemeld – en nagevraagd – dan huidreacties). De bereidheid van de arts of apotheker om een klacht te melden als bijwerking zal onder meer afhankelijk zijn

van herkenning van de klacht als bijwerking, de klinische en praktische relevantie van de bijwerking, interesse en beschikbare tijd.

Bij gebruik van een vrijwilligemeldingssysteem kunnen geen directe conclusies worden getrokken over incidentie van bijwerkingen, en ook vergelijking met andere geneesmiddelen dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren. Met een aantal voorbeelden op neurologisch terrein zal worden geïllustreerd hoe associaties tussen een medicament en een bijwerking kunnen worden geïnterpreteerd en kunnen leiden tot maatregelen.

De Finse farmacovigilantie heeft in een vroeg stadium onderkend dat gezichtsvelafwijkingen moeten



worden beschouwd als bijwerking van vigabatrine. De basis voor deze onderkenning is alertheid en bereidheid tot melding bij behandelaars geweest. Achteraf bleek in Nederland deze informatie ook beschikbaar te zijn, maar melding vond door onbekendheid met Lareb in een later stadium plaats [3]. Desalniettemin hebben de in Nederland beschikbare gegevens een substantiële invloed gehad op het besluit om de richtlijnen voor het gebruik van vigabatrine belangrijk aan te passen.

In de Lareb-databank komt een melding van verhoogde spiegel van gammaglutamyltranspeptidase niet voor als bijwerking van anti-epileptica. Deze bijwerking is dermate bekend, reversibel en goedaardig dat de klinische relevantie van melding niet groot genoemd kan worden. Uit het ontbreken van deze associatie in de Lareb-databank mag echter niet worden geconcludeerd dat de associatie niet bestaat.

---

*Met een aantal  
voorbeelden op neurologisch  
terrein zal worden geïllustreerd  
hoe associaties tussen een medicament  
en een bijwerking kunnen worden geïnterpreteerd*

---

Anders staat het met een associatie tussen het gebruik van valproïnezuur en polycysteus ovariumsyndroom. Hoewel over deze associatie in de literatuur enkele malen is gepubliceerd [4, 5] moet worden betwijfeld of de neurologische en gynecologische beroepsgroepen voldoende zijn geïnformeerd. Het verschil in beroepsgroep tussen de voorschrijver van valproïnezuur (epilepsie) en de behandelaar van de bijwerking (amenorroe, infertiliteit, polycysteuze ovaria) leidt wellicht tot onvoldoende kennis over, dan wel herkenning van de klacht als bijwerking. Naar aanleiding van meldingen bij Lareb (viermaal amenorroe, tweemaal ovariumcysten) en de WHO heeft Lareb deze associatie onder de aandacht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen gebracht.

Hoofdpijn, diarree, buikpijn en nausea staan in IB-teksten (bijsluitertekst) van veel anti-epileptica als bijwerking vermeld. De Lareb-databank vindt een negatieve associatie, hetgeen betekent dat deze bijwerkingen bij anti-epileptica significant minder vaak voorkomen dan bij andere geneesmiddelen. De vraag is of deze tegenstelling tussen IB-tekst en databank wordt verklaard door de selectiebias van melders, of dat deze bijwerkingen inderdaad minder vaak bij anti-epileptica dan bij andere geneesmiddelen voorkomen. Nader onderzoek door of in samenwerking met een beroepsgroep zou hierin meer duidelijkheid kunnen brengen.

Bepaalde bijwerkingen (somnolentie, amnesie, toegenomen convulsies) blijken significant positief te zijn geassocieerd met het gebruik van anti-epileptica. De vraag is of deze associatie duidt op een bijwerking of dat sprake is van het vaker voorkomen van somnolentie bij patiënten met een indicatie voor het gebruik van anti-

epileptica ('confounding by indication')? Alweer kan onderzoek door of in samenwerking met de beroepsgroep hierin meer duidelijkheid brengen.

Het overzicht van epilepsie als bijwerking van niet-anti-epileptische medicatie toont dat bijwerkingen in differentiaaldiagnostische overwegingen thuishoren. Wat betreft de SSRI's moet worden overwogen of sprake kan zijn van confounding by indication (worden SSRI's preferentieel voorgeschreven aan patiënten met verhoogde kans op uitingen van epilepsie?). De IB-teksten van de SSRI's citalopram, venlafaxine, fluvoxamine en fluoxetine bevatten op enige wijze 'convulsie' als bijwerking (in de rubrieken speciale waarschuwingen, bijwerkingen of overdosering). Dit is niet het geval bij paroxetine en sertraline. Wat betreft de fluorochinolonen is confounding by indication minder waarschijnlijk. De IB-tekst van ciprofloxacine vermeldt epileptiforme aanvallen, norfloxacine vermeldt convulsieve stoornissen en ofloxacin vermeldt convulsies. De klinische relevantie van deze vermeldingen wordt door de Lareb-databank krachtig ondersteund. De combinatie tussen NSAID's en uitingen van epilepsie is in de Lareb-databank negatief geassocieerd, hetgeen in de WHO-databank door grotere aantallen meldingen wordt bevestigd.

Het aantal middelen met epilepsie als bekende, in de IB-tekst vermelde, bijwerking is beduidend groter dan op grond van de Lareb-databank kan worden vermoed (tabel 4). Van de in Nederland toegelaten geneesmiddelen vermelden tientallen IB-teksten convulsies als bekende maar meestal zelden voorkomende bijwerking. Onderrapportage aan Lareb is waarschijnlijk een belangrijke oorzaak voor de discrepantie tussen IB-teksten en de Lareb-databank.

Opsporing van associaties tussen een geneesmiddel en een bijwerking met behulp van statistische methoden vereist dat de associaties een aantal keren als zodanig zijn gemeld. Het overzicht van epileptische bijwerkingen door niet-anti-epileptische geneesmiddelen maakt duidelijk dat de Lareb-databank in het algemeen voldoende meldingen bevat om een associatie tussen bijwerking en geneesmiddelengroep (ATC-code met 5 karakters) te analyseren, maar dat de associatie tussen bijwerking en geneesmiddel (ATC-code met 7 karakters) vaak onvoldoende meldingen bevat. Meer meldingen maken de Lareb-databank geschikter voor statistische analyse ●

#### LITERATUUR

- 1 Diemont WL, Van Puijenbroek EP, Van Grootheest AC. Het duiden van een associatie. Renale bijwerkingen van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2001;136(36):1354-8.
- 2 WHO Adverse Drug Reaction Dictionary. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2000.
- 3 Hardus P, Verduin WM, Postma G, et al. Concentric contraction of the visual field in patients with temporal lobe epilepsy and its association with the use of vigabatrin medication. Epilepsia 2000;41(5):581-7.
- 4 Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. J Endocrinol Invest 1997;20(9):519-26.
- 5 Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 1993;329(19):1383-8.