

(Des)loratadine en convulsies

J.L.M. Passier, F.P.A.M. van Hunsel, E.P. van Puijenbroek

Bij het optreden van convulsies is een medicamenteuze oorzaak niet uitgesloten. Van meerdere geneesmiddelen is bekend dat ze kunnen leiden tot (verergering van) convulsies. Van (des)loratadine was dit niet eerder beschreven. In dit artikel worden 9 meldingen beschreven van (des)loratadine en convulsies, die bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn binnengekomen. Convulsies zijn ook buiten Nederland gemeld als bijwerking na gebruik van desloratadine of loratadine. Deze bijwerking zou mogelijk kunnen worden verklaard door de centrale antihistaminerge effecten van deze middelen. Het melden van bijwerkingen bij Lareb door specialisten kan in belangrijke mate bijdragen aan het vroegtijdig herkennen van mogelijke nieuwe bijwerkingen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:249-52)

Inleiding

Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kunnen zorgverleners en patiënten vermoedens van bijwerkingen melden. Op deze manier kunnen bijvoorbeeld bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen die net op de markt zijn gekomen in een vroeg stadium worden ontdekt. Nieuwe of onverwachte bijwerkingen van bestaande geneesmiddelen kunnen door middel van meldingen aan Lareb eveneens worden opgespoord. Loratadine en desloratadine zijn antihistaminica die geïndiceerd zijn voor de symptomatische behandeling van allergische rinitis en chronische idiopathische urticaria. Ze behoren tot de niet-sederende antihistaminica, die niet of slecht de bloed-hersenbarrière passeren. Desloratadine is de belangrijkste actieve metabooliet van loratadine; het heeft een twee- tot viermaal zo grote anti-H1-histaminerge activiteit als loratadine.¹ In tegenstelling tot deze niet-sederende antihistaminica hebben de zogenoemde klassieke antihistaminica een dempende werking op het centraal zenuwstelsel. Daarnaast kan bij gebruik van de klassieke antihistaminica een verhoogde neiging tot convulsies optreden. Bij (des)loratadine worden convulsies niet beschreven als mogelijke bijwerking in de productinformatie of literatuur.^{2,3}

Van meerdere geneesmiddel(groep)en is bekend dat ze aanleiding kunnen geven tot (verergering van) convulsies. Voorbeelden zijn onder meer antibiotica,

tricyclische antidepressiva, neuroleptica, lithium, protonpompremmers, H2-antagonisten en vaccins.⁴ Van loratadine en desloratadine is dit echter niet eerder beschreven. Daarom vraagt Lareb in dit artikel aandacht voor deze mogelijke nieuwe associatie.

Meldingen bij Lareb

Lareb ontving tot januari 2009 7 meldingen van convulsies of verergering van epilepsie na gebruik van desloratadine, en 2 meldingen van convulsies na gebruik van loratadine.

Van deze meldingen is er 1 door de betrokken neuroloog doorgegeven, 1 door de huisarts, 1 door de patiënt, 3 door de apotheker en de overige 3 door de registratiehouder.

De latentietijd varieerde van enkele uren tot een maand. Bij 6 van de 9 patiënten trad herstel op na staken van het verdachte middel.

Meldingen na gebruik van desloratadine

Patiënt A, een 75-jarige man die niet bekend is met epilepsie, kreeg één maand na start van een behandeling met eenmaal daags 5 mg desloratadine (indicatie hooikoorts) een tonisch-klonisch insult. Hij gebruikte als comedicatie beclometason en salmeterol plus fluticason. De CT- en MRI-scan, die direct na opname in het ziekenhuis werden gemaakt, vertoonden geen

Auteurs: mw. dr. J.L.M. Passier, mw. drs. F.P.A.M. van Hunsel en dhr. dr. E.P. van Puijenbroek, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's Hertogenbosch.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.L.M. Passier, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's Hertogenbosch, e-mailadres: a.passier@lareb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bijwerking, convulsie, desloratadine, Lareb, loratadine, tonisch-klonisch insult.

Ontvangen 10 maart 2009, geaccepteerd 13 juli 2009.

Kader.

Bijwerkingen kunnen bij Lareb worden gemeld door zowel artsen als apothekers als patiënten. Het aantal meldingen van specialisten bij Lareb is echter relatief laag in vergelijking met meldingen door huisartsen, apothekers en patiënten. Lareb probeert dan ook het melden van bijwerkingen door specialisten te bevorderen. Hiertoe is de campagne 'Melden moet' recent van start gegaan. Meer informatie over Lareb en het melden van bijwerkingen vindt u op de website www.lareb.nl.

afwijkingen. Het middel werd gestopt en de patiënt heeft geen aanvallen meer gehad.

Patiënt B, een 48-jarige vrouw, was evenmin bekend met epilepsie. De neuroloog meldde dat een gegeneraliseerd insult optrad 8 uur na inname van 5 mg desloratadine (indicatie hooikoorts). De CT-scan van het cerebrum vertoonde geen afwijkingen, het eeg gaf geen aanwijzingen voor epilepsie en ook het slaaponthoudings-eeg vertoonde geen specifieke eleptiforme afwijkingen. De neuroloog rapporteerde dat hij geen oorzaak voor de gebeurtenis heeft gevonden en daarom een relatie met desloratadine niet uit kon sluiten. De patiënte herstelde na staken van desloratadine.

Patiënt C, een 48-jarige man, was niet bekend met epilepsie. Vier uur na (eenmalige) inname van 5 mg desloratadine (indicatie urticaria) trad eenmalig een tonisch-klonisch insult op. De patiënt is door de dienstdoende huisarts op de huisartsenpost doorverwezen en in het ziekenhuis door een neuroloog onderzocht. Bij oriënterend bloedonderzoek werden geen afwijkingen gevonden: de bloedbezinkings-snelheid (BSE) was 2 mm/uur, het routine bloedbeeld was normaal en de waarden van elektrolyten, gammaglutamyltransferase (gamma-GT), glucose, schildklierfunctie, nierfunctie en vitamines waren alle binnen de normaalwaarden. Eeg en MRI vertoonden evenmin afwijkingen. De patiënt is hersteld.

Patiënt D betreft een 35-jarige man die bekend is met epilepsie sinds zijn tiende jaar. Drie weken na het starten met eenmaal daags 5 mg desloratadine (indicatie hooikoorts) kreeg hij een toename van zijn absences. Twee weken later werd de desloratadine gestaakt en namen de klachten af: de frequentie van absences die hij daarna nog had, pasten bij zijn normale conditie. De patiënt had een nervus-vagusstimulator waarvan de instelling net was aangepast in de week voor de klachten. Als comedicaatie gebruikte deze patiënt valproïnezuur (3.000 mg), clonazepam (2,5 mg), carbamazepine (800 mg) en topiramaat (200 mg). Patiënt E, een 48-jarige man, had een medische historie van epileptische aanvallen na contusio cerebri

ten gevolge van een auto-ongeval. De aanvallen waren goed onder controle door behandeling met fenytoïne. Tien uur na het starten met desloratadine (tweemaal daags 5 mg, indicatie hooikoorts) kreeg hij één of meerdere epileptische aanvallen. De patiënt staakte het gebruik van desloratadine en werd voor zijn klachten behandeld met tweemaal daags 150 mg fenytoïne. Het is onbekend of de patiënt is hersteld. De 2 overige ziektegevallen na gebruik van desloratadine zijn gemeld door de registratiehouder van desloratadine en zijn beperkt gedocumenteerd. Het betreft 2 vrouwen van 34 en 31 jaar, van wie de medische historie niet is gemeld. Beide vrouwen kregen een dag na start van 5 mg desloratadine convulsies. De indicatie voor het gebruik is onbekend. Eén van deze patiënten herstelde, van de andere is het beloop onbekend.

Meldingen na gebruik van loratadine

Beide meldingen na gebruik van loratadine hadden betrekking op kinderen. De eerste casus betreft een meisje van 2 jaar. Drie dagen na het starten van 5 mg loratadine (indicatie onbekend) kreeg ze convulsies en zij herstelde na staken. De andere melding betreft een 11-jarig meisje. Zij kreeg enkele uren na gebruik van 10 mg loratadine (indicatie allergie) en 200 µg salbutamol (indicatie astma) last van op een epileptische aanval gelijkende verschijnselen inclusief spierspasmen en bewustzijnsverlies. Deze reactie duurde 10 minuten. De patiënt herstelde na het staken van beide middelen.

Meldingen wereldwijd

In het WHO-rapport 'Convulsions with newer generation antihistamines' is in 2003 aandacht besteed aan het optreden van convulsies bij de 'nieuwere generatie'-antihistaminica. Health Canada had op dat moment 9 meldingen van convulsies na gebruik van loratadine ontvangen en geen na gebruik van desloratadine.⁵

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Indien u een bijwerking van een geneesmiddel vermoedt, graag melden bij Lareb op www.lareb.nl!
2. Denk bij patiënten met plotselinge (verergering van) convulsies ook aan de mogelijke invloed van antihistaminica, inclusief loratadine en desloratadine.

In de databank van het WHO Collaborating Centre in Uppsala worden meldingen van bijwerkingen over de hele wereld opgeslagen. Op 10 februari 2009 bevatte deze databank met betrekking tot desloratadine 1.609 meldingen, waarvan 12 meldingen betrekking hadden op een 'grand mal'-insult, 13 op niet nader gespecificeerde convulsies en 3 op verergering van reeds bestaande convulsies. In totaal waren 5.754 meldingen gedaan na het gebruik van loratadine, waarbij een 'grand mal'-insult 63 keer gemeld was, convulsies 121 keer en verergering van bestaande convulsies 11 keer.

Mechanisme

Bij gebruik van zogenoemde klassieke antihistaminica komen centrale bijwerkingen vaak voor, omdat deze stoffen doordringen in het centrale zenuwstelsel. Bovendien is het optreden van convulsies bij deze middelen bekend, vooral bij kinderen. Histamine speelt een belangrijke rol bij de bescherming tegen convulsies. De epileptogene activiteit van de klassieke H_1 -antagonisten wordt dan ook toegeschreven aan de centrale antihistaminerge werking van deze middelen.⁶⁻⁸ Klassieke antihistaminica remmen de H_1 -receptorgemedieerde effecten van histamine op het K^+ -ionentransport in centrale neuronen en op de synaptische respons op glutamaat en GABA. De niet- H_1 -receptorgemedieerde effecten van histamine worden niet beïnvloed, waardoor het centrale elektrofysiologische evenwicht wordt verstoord. Dit is vergelijkbaar met de onderliggende situatie bij een epileptisch insult.⁷

Bij loratadine en desloratadine, die niet of slecht de bloed-hersenbarrière passeren (en daardoor niet-sederend zouden zijn), wordt het optreden van convulsies niet als mogelijke bijwerking beschreven in de literatuur. Bijzondere omstandigheden, zoals verhoogde lokale bloeddruk, vorming van vrije radicalen, ontstekingsreacties, verlies van 'tight junctions' en (recent opgetreden) epileptische aanvallen kunnen leiden tot een verhoogde doorlaatbaarheid van de

bloed-hersenbarrière.⁹ Dit zou het optreden van centrale bijwerkingen bij niet-sederende antihistaminica in individuele gevallen (mede) kunnen verklaren. Bij de gepresenteerde ziektegevallen heeft wellicht bij patiënt E de oude contusiehaard en bij patiënt D de bestaande epilepsie geleid tot verhoogde doorlaatbaarheid.

Discussie

Het doel van deze publicatie is het onder de aandacht brengen van aan Lareb gerapporteerde casuïstiek. De relatie tussen (des)loratadine en convulsies is hiermee echter niet bewezen. Zo is bij de patiënten die al bekend waren met epilepsie een spontane fluctuatie van het ziektebeeld en/of veranderde bloedspiegel van de gebruikte anti-epileptica niet uit te sluiten. De gepresenteerde casuïstiek vraagt om nadere analyse. Aanvullende meldingen uit de praktijk zijn hiervoor onmisbaar: gevallen die de veronderstelde associatie ondersteunen of wellicht juist tegenspreken. Optimale documentatie van de casus is belangrijk om onduidelijkheden bij nadere analyse te voorkomen.

Conclusie

Indien u een patiënt ziet met plotselinge (verergering van) convulsies, moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden. De beschreven patiëntengevallen geven aan dat ook navraag naar het gebruik van antihistaminica zinvol kan zijn. Om meer duidelijkheid te krijgen over deze en andere nieuwe associaties, is het belangrijk dat specialisten (nieuwe) bijwerkingen melden bij Lareb.

Actie

Lareb heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen erop gewezen dat het optreden van convulsies als mogelijke bijwerking in de productinformatie van (des)loratadine dient te worden opgenomen en dat aanvullend onderzoek naar deze associatie gewenst is.

Nawoord: het belang van specialistenmeldingen

Voor specifiek neurologische bijwerkingen, zoals de hier besproken convulsies, heeft uw expertise als neuroloog voor Lareb meerwaarde bij het interpreteren van een mogelijk verband met geneesmiddelengebruik. Van de in dit artikel besproken meldingen aan Lareb werd er slechts één gemeld door een neuroloog, terwijl de meeste patiënten door neurologen werden gezien. Bij geneesmiddelen die vooral in de neurologie worden voorgeschreven, kunnen eventuele bijwerkingen bij uitstek worden gesignaleerd door de voorschrijvend neuroloog. Lareb wil u dan ook graag aansporen om meer (vermoedens van) bijwerkingen te melden (op www.lareb.nl). Op deze manier kunnen we meer bijwerkingen op het spoor komen.

Referenties

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), College voor zorgverzekeringen; 2009.
2. Verkorte samenvatting van de productkenmerken van loratadine; datum laatste herziening 23 december 2009. Te raadplegen op: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h13388.pdf> (bekeken op 11 september 2009).
3. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA). Samenvatting van de productkenmerken van desloratadine; datum laatste herziening 15 januari 2006. Te raadplegen op: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aerius/H-313-PI-nl.pdf> (bekeken op 11 september 2009).
4. Davies DM, Ferber RE, De Glanville H. Davies' textbook of adverse drug reactions. 5th ed. London: Chapman & Hall Medical; 1998.
5. World Health Organisation (WHO). Convulsions with newer generation antihistamines. WHO Drug Information 2002;16:269-312. Te raadplegen op: <http://www.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4952e/3.7.html> (bekeken op 10 februari 2009).
6. Kamei C, Ohuchi M, Sugimoto Y, Okuma C. Mechanism responsible for epileptogenic activity by first-generation H1-antagonists in rats. Brain Res 2000;887:183-6.
7. Sangalli BC. Role of the central histaminergic neuronal system in the CNS toxicity of the first generation H1-antagonists. Prog Neurobiol 1997;52:145-57.
8. Yokoyama H. The role of central histaminergic neuron system as an anti-convulsive mechanism in developing brain. Brain Dev 2001;23:542-7.
9. Van Vliet EA, Da Costa Araújo S, Redeker S, Van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. Brain 2007;130:521-34.