

Folia Pharmacotherapeutica april 2022

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen 

Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ maakt een stand van zaken op over hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. De informatie werd aangevuld, waar relevant, met informatie uit het Repertorium of de Folia.

Definitie en beschrijving

Bij een **hitteslag** en **maligne hyperthermie** is er sprake van een sterke stijging van de lichaamstemperatuur. Deze sterke verhoging kan leiden tot arteriële hypotensie, functionele nierinsufficiëntie (als gevolg van dehydratie) en, vanaf 42°C, weefselischemie en orgaanfalen: ademhalingsinsufficiëntie, hartstoornissen, convulsies en andere neurologische stoornissen, rhabdomyolyse, nierinsufficiëntie, leverstoornissen. Het mechanisme **verschilt van dat van koorts** waarbij de verhoogde lichaamstemperatuur door de hypothalamus onder controle wordt gehouden en over het algemeen niet tot orgaanfalen leidt.

- Een **hitteslag** treft vooral personen ouder dan 70 jaar, in de context van een te langdurige blootstelling aan hoge omgevingstemperatuur, zonder de mogelijkheid van drinken of zich verfrissen. Het risico neemt toe in aanwezigheid van cardiovasculaire, neurologische of psychische aandoeningen, obesitas of een motorische handicap. Hitteslag als gevolg van intensieve lichamelijke inspanning in extreme hitte treft vooral jongere mensen. Een hitteslag **kan veroorzaakt of verergerd worden door geneesmiddelen**.
- **Maligne hyperthermie** wordt altijd door geneesmiddelen veroorzaakt.

Geneesmiddelen en hitteslag

De voornaamste geneesmiddelen die een **hitteslag uitlokken of verergeren zijn**:

- **Geneesmiddelen met anticholinerge werking**: door vermindering van zweten en verhoging van de lichaamswarmte. Het gaat onder meer om anticholinergica gebruikt bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson en bepaalde antidepressiva, H₁-antihistaminica en antipsychotica.



In het Repertorium Inleiding 6.2.3. worden anticholinergica en geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen gedefinieerd. Uit het Repertorium Inleiding 6.2.3.:

- Een aantal geneesmiddelen wordt in dit Repertorium als “anticholinergica” (syn. muscarinereceptorantagonisten of atropine-achtigen) aangeduid, gezien het beoogde effect berust op hun anticholinerge eigenschappen. Het gaat om butylhyoscinebromide bij abdominale krampen, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine.
- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om bepaalde antidepressiva (vooral tricyclische antidepressiva (vooral amitriptyline) en paroxetine), bepaalde H₁-antihistaminica (vooral difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine en promethazine; in mindere mate cetirizine, doxylamine, fexofenadine en loratadine), bepaalde antipsychotica (vooral fenothiazines, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, quetiapine), baclofen, carbamazepine en oxcarbazepine, disopyramide, nefopam en tizanidine.

- **Antipsychotica:** door hun centraal effect op de thermoregulatie, door hun antidopaminerg effect en (voor sommige antipsychotica, zie hierboven in “+ meer info”) door hun anticholinerg effect.
- **Schildklierhormonen:** door verhoging van het metabolisme.
- **De anti-epileptica topiramaat en zonisamide, en het diureticum acetazolamide:** door inhibitie van koolzuuranhydrase (met verminderde transpiratie en een diuretisch effect tot gevolg).
- **Serotoninerge middelen:** door het effect van serotonine op de warmteregeling; hyperthermie is een symptoom van het serotoninesyndroom. Het betreft onder meer bepaalde antidepressiva zoals de SSRI's, bepaalde opioïden.



In het Repertorium Inleiding 6.2.4. worden serotoninerge geneesmiddelen gedefinieerd. Uit het Repertorium Inleiding 6.2.4.:

- Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van twee of meer serotoninerge geneesmiddelen, waarvan meestal één MAO-A-inhibitor of een niet-selectieve MAO-inhibitor. In België zijn alleen de reversibele MAO-A-inhibitor moclobemide en de niet-psychotrope MAO-inhibitoren linezolid (een antibioticum) en methyleenblauw beschikbaar. Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.
- Andere geneesmiddelen die, meestal in onderlinge associatie, aanleiding kunnen geven tot het serotoninesyndroom, zijn vooral SSRI's (met inbegrip van dapoxetine) en andere antidepressiva (duloxetine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxetine), bepaalde opioïden (fentanyl, hydromorfon, methadon, oxycodon, pentazocine, pethidine, tapentadol, tramadol), dextromethorfan, lithium, methylfenidaat, Sint-janskruid, amfetaminen en derivaten (bv. ecstasy). Ook voor volgende geneesmiddelen is een risico van serotoninesyndroom gesuggereerd of niet uit te sluiten: mirtazapine, trazodon, de triptanen, en de MAO-B-inhibitoren selegiline, rasagiline en safinamide.
- Zie het Repertorium Inleiding 6.2.4. voor meer informatie over het serotoninesyndroom.

- Sympathomimetica: door een verhoogde warmteproductie en een verminderde warmte-afgifte. Het betreft onder meer amfetamines, pseudo-efedrine, bupropion, methylfenidaat.
- Niet-medicamenteuze psychotrope middelen: alcohol, cocaïne, ecstasy.

Sommige geneesmiddelen kunnen ook de **gevolgen van een hitteslag verergeren:**

- **Cholinerge geneesmiddelen** (verhoging van transpiratie en van het risico van dehydratie): pilocarpine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer, neostigmine, pyridostigmine.
- **Geneesmiddelen die functionele nierinsufficiëntie bevorderen in geval van dehydratie:** diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren), sartanen, gliflozinen.
- **Geneesmiddelen die hypotensie bevorderen:** bètablokkers en andere antihypertensiva.

Geneesmiddelen en maligne hyperthermie

Geneesmiddelen die **maligne hyperthermie kunnen uitlokken:**

- Vluchtige anesthetica zoals halothaan, sevofluraan en desfluraan.
- Antipsychotica: dit staat bekend als het "**maligne antipsychoticasyndroom**" (vroeger "maligne neuroleptisch syndroom" genoemd). Het syndroom is ook beschreven bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren.



Uit de Folia van april 2021:

Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neuroleptisch syndroom genoemd) is een potentieel levensbedreigende reactie op (de eventuele combinatie van) klassieke en atypische antipsychotica en andere dopaminereceptorantagonisten, zoals tetrabenazine en anti-emetica (bv. metoclopramide) en lithium. Het syndroom wordt ook beschreven bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren (zie Repertorium Inl. 6.2.5)

Specifieke bronnen

1 Coups de chaleur et hyperthermies malignes d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2021 ; 41 : 835-836, met verwijzing naar : Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. *La Revue Prescrire* 2004 ;24 :505-511

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.