

Oculotoxische en dermatotoxische bijwerkingen bij gebruik van fenothiazinen

W. GARENFELD, I. WILTING

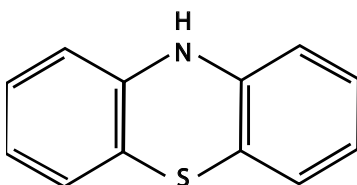
SAMENVATTING Fenothiazinen kunnen ernstige en soms irreversibele dermatologische en oculotoxische bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen uiten zich in fotosensibilisatie, grijs-paarsverkleuringen en hyperpigmentatie van de huid en hyperpigmentatie van de conjunctiva, de cornea, de lens, het netvlies, het choroidea en de macula. Betrokkenheid van netvlies of macula kan leiden tot visusdaling, wazig zien, gestoorde kleurwaarneming en nachtblindheid. De veronderstelde mechanismen die aan deze bijwerkingen ten grondslag liggen worden hier beschreven. Geadviseerd wordt om bij de behandeling met fenothiazinen jaarlijks een oogheelkundige controle uit te voeren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 251-255]

TREFWOORDEN dermatotoxiciteit, fenothiazinen, oculotoxiciteit

De oudste antipsychotica, met als prototype chloorpromazine, behoren tot de chemische groep van de fenothiazinen (figuur 1). Het fenothiazine-derivaat methyleenblauw werd al in 1890 door Ehrlich toegepast als analgeticum. In 1952 paste de Franse chirurg Laborit chloorpromazine toe als sedativum bij operaties, wat hij beschreef als 'sedatie zonder narcose'. Deniker en Delay ontdekten dat chloorpromazine ook meetbare positieve effecten heeft op psychotische symptomen. Hiermee werd de basis gelegd voor de farmacotherapeutische behandeling van psychotische stoornissen.

FIGUUR 1 Basiskelet van de fenothiazinegroep



Chloorpromazine werd in 1952 in verschillende Europese landen en in 1954 in de VS toegelaten als middel bij de behandeling van schizofrenie. Snel daarna werden meerdere fenothiazineantipsychotica op de markt gebracht. Fenothiazinen kunnen op basis van hun zijketen aan het stikstofatoom (aminopropyl-, piperidine-, piperazinezijketen) verder chemisch worden onderverdeeld (tabel 1). Fenothiazinen met een aminopropylzijketen hebben de laagste affiniteit voor de dopamine-2-receptor en fenothiazinen met een piperazinegroep hebben de grootste affiniteit voor de dopamine-2-receptor (Boet 1970).

Fenothiazineantipsychotica worden farmacologisch gekenmerkt door een relatief lage affiniteit voor de dopamine-2-receptor en door een relatief sterke histaminerge, cholinerge, adrenerge en serotonerge receptoraffiniteit. Naast de effecten die direct kunnen worden toegeschreven aan het receptorbindingsprofiel, zoals extrapiramidale en anticholinerge bijwerkingen, zijn er ook de bekende bijwerkingen, zoals verlagings van de con-

TABEL 1 In Nederland beschikbare fenothiazineantipsychotica (2006)

	Generieke naam
Fenothiazine met aminopropylzijketen	alimemazine
	chloorpromazine
	levomepromazine*
	promethazine*
met piperidinezijketen	periciazine
met piperazinezijketen	flufenazine
	perfenazine

* Niet geregistreerd als antipsychoticum, maar wel veelvuldig (chronisch) toegepast bij patiënten met psychotische symptomen.

vulsiedrempel, het risico op het ontwikkelen van een maligne antipsychoticasyndroom en het risico op inductie van ventriculaire repolarisatiestoornissen.

Het gebruik van fenothiazineantipsychotica brengt echter ook het risico op potentieel zeer ernstige en zelfs irreversibele dermatologische en oculaire bijwerkingen met zich mee. Dit artikel brengt deze bijwerkingen onder de aandacht.

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN

In 1962 beschreven twee Franse dermatologen, Perrot en Bourjola, voor het eerst huidafwijkingen als gevolg van het gebruik van chloorpromazine (Dencker & Enoksson 1966). Later werd in tal van publicaties melding gemaakt van fotosensibilisatie, grijspaarsverkleuringen en hyperpigmentatie van de huid die verband houden met het gebruik van fenothiazinederivaten (Webber e.a. 2001). In één onderzoek lag de prevalentie van fotosensibilisatie van de huid op 9,1% bij een populatie van 541 patiënten (Boet 1970). Het risico op huidafwijkingen is gerelateerd aan de mate van blootstelling aan uv-licht en is gerelateerd aan de cumulatieve dosis van het middel (Webber e.a. 2001). Hierbij blijken juist mensen met een sterker gepigmenteerde huid gevoeliger te zijn voor het ontwikkelen van genoemde huidafwijkingen (Cameron 1967). De huidafwijkingen zijn na het staken van de fenothiazinetherapie meestal reversibel (Mathalone 1966).

OCULAIRE BIJWERKINGEN

De eerste oogheelkundige complicaties van een fenothiazineantipsychoticum 'NP207' zijn in 1959 beschreven door Kinross-Wright. 'NP207' is vanwege de oculotoxische effecten nooit op de markt gekomen. Later bleek het optreden van oogafwijkingen een groepscomplicatie van fenothiazinen te zijn. Het risico op oogafwijkingen staat ook vermeld in alle IB 1-registratieteksten (investigator's brochure) van fenothiazinen.

De oogafwijkingen uiteten zich in hyperpigmentatie van conjunctiva, cornea, lens, netvlies, choroidea en macula. Deze afwijkingen zijn voor een deel asymptomatisch, maar geven vooral bij betrokkenheid van netvlies of macula aanleiding tot functieverlies: visusdaling, wazig zien, gestoorde kleurwaarneming, nachtblindheid en een gestoord elektroretinogram (Fornaro e.a. 2002; Godel e.a. 1990; Siddall 1968).

De meest invaliderende oculaire complicatie is pigmentaire retinopathie. Deze is uitgebreid beschreven bij het gebruik van chloorpromazine en thioridazine, maar is ook gemeld bij gebruik van de andere fenothiazineantipsychotica (Boet 1970). Onderzoeken met chloorpromazine laten een prevalentie van 23-63,4% zien (Boet 1970; Weekley e.a. 1960). Retinopathie blijkt vooral na ten minste 2 jaar behandeling met een fenothiazineantipsychoticum op te treden.

Veel gevalsbeschrijvingen wijzen op een relatie met hoge doseringen (ca. 800 mg thioridazine-equivalent) (Forrest & Snow 1968; Wheeler e.a. 1969), maar er zijn ook bijwerkingen beschreven bij relatief lage doseringen en bij relatief kortdurend gebruik (Lam & Remick 1985; Neves e.a. 1990; Siddall 1968). Oculaire hyperpigmentatie blijkt irreversibel te zijn. Dit wordt onderstreept door een beschrijving van twee patiënten die een transplantatie ondergingen met ieder een hoornvlies van dezelfde donor. Postoperatief bleek er bij beide patiënten sprake van irreversibele intracorneale pigmentaties, toe te schrijven aan chronisch chloorpromazinegebruik door de donor (Cahane e.a. 1997). In de literatuur zijn verder diverse patiënten

beschreven die jaren na het staken van fenothiazinegebruik nog steeds oogafwijkingen en irreversibele visusstoornissen hadden (Mathalone 1968; Tamai & Holland 1975).

FARMACOLOGISCHE MECHANISMEN

Fenothiazinen zijn afgeleid van de kleurstof aniline. Ze geven met uv-licht een chemische reactie via de ringstructuur. Deze structuur-activiteitrelatie is van betekenis voor de patiënt die chronisch wordt behandeld met fenothiazinen.

Oculaire bijwerkingen Het mechanisme waarmee fenothiazinen de oogcomplicaties veroorzaken is nog niet geheel opgehelderd. Er zijn drie belangrijke hypothesen geformuleerd. Volgens de eerste hypothese accumuleren fenothiazinen en/of de metabolieten in pigmenthoudend oculair weefsel – net als bij de huid – op basis van chemische binding aan melanine (Kimbrough & Campbell 1981; Rubin 1968). Dit zou leiden tot verstoring van de choroideavasculatuur en schade aan de fotoreceptoren en het netvliesepitheel (Potts 1962). Tevens zouden enzymsystemen in de retina verstoord raken, wat resulteert in een destructie van fotoreceptoren en netvliesdystrofie (Zinn & Greenesid 1975). Anderen veronderstellen dat fenothiazinen oculotoxiciteit veroorzaken via oxidatieve stress (Toler 2004). Nog een mogelijke verklaring is dat dopamine-4-blokkade leidt tot een toename van de melatoninesynthese, wat resulteert in een afname van het retinale dopamine en vervolgens in allerlei irreversibele retinale functiestoornissen (Fornaro e.a. 2002).

Dermatologische bijwerkingen Een mogelijke verklaring voor de dermatotoxische effecten van fenothiazinen is dat ze onder invloed van uv-licht via stimulatie van het enzym tyrosinase aanleiding geven tot inductie van de melaninesynthese. Daarnaast wordt verondersteld dat fenothiazinemetabolieten met melanine blauwachtig gekleurde huidpigmentaties veroorzaken (Mathalone 1968; Rubin 1968). Greiner en Nicol-

son vonden bij obductie ook melanineachtige neerslagen in onder meer lever, nieren en longen (Dencker & Enoksson 1966).

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Fenothiazineantipsychotica zijn, hoewel ze in de jaren vijftig een belangrijke doorbraak vormden bij de behandeling van psychotische verschijnselen, in deze tijd met vele alternatieven zeker geen eerstekeusmiddelen meer. Fenothiazinen kunnen ernstige en eventueel irreversibele bijwerkingen veroorzaken. Vooral het optreden van oculotoxiciteit is zeer frequent beschreven voor de fenothiazinen met een aminopropyl- of piperidinezijketen, maar ook voor fenothiazinen met een piperazinezijketen. De in vitro dopamine-2-receptoraffiniteiten van fenothiazinen correleren goed met de klinische effecten, onder meer de relatief zwakke antipsychotische werking (Van Wielink 1984; Van Wielink & Leysen 1983). Mogelijk speelt de mate van antipsychotisch effect en de bijbehorende benodigde dosis een rol bij een lagere incidentie van oculotoxiciteit bij fenothiazinen met een piperazinegroep. Op langere termijn valt echter ook voor deze groep van fenothiazinen een verhoogd risico op oculo- en dermatotoxiciteit te verwachten vanwege de aangetoonde relatie met de cumulatieve dosis. Vooral chronische behandeling geeft aanleiding tot de hier besproken oculotoxische en dermatotoxische bijwerkingen.

Wordt er toch gekozen voor een langdurige therapie met een fenothiazine, dan is het raadzaam om alert te blijven op oogheelkundige afwijkingen en ten minste eenmaal per jaar een controle door de oogarts te laten uitvoeren (To & Townsend 2000). Daarnaast moeten patiënten gewaarschuwd worden voor het mogelijk optreden van fototoxische dermatologische bijwerkingen die in het bijzonder kunnen optreden bij blootstelling aan uv-licht.

LITERATUUR

- Boet, D.J. (1970). Toxic effects of phenothiazines on the eye. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 28, 1-69.
- Cahane, M., Chen, V., & Avni, I. (1997). Persistent chlorpromazine deposits in donor corneal tissue after corneal transplantation. *Cornea*, 16, 588-589.
- Cameron, M.E. (1967). Ocular melanosis with special reference to chlorpromazine. *The British Journal of Ophthalmology*, 51, 295-305.
- Dencker S.J., & Enoksson, P. (1966). Ocular changes produced by chlorpromazine. *Acta Ophthalmologica*, 44, 397-403.
- Fornaro, P., Calabria, G., Corallo, G., e.a. (2002). Pathogenesis of degenerative retinopathies induced by thioridazine and other antipsychotics: a dopamine hypothesis. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 105, 41-49.
- Forrest, F.M., & Snow, H.L. (1968). Prognosis of eye complications caused by phenothiazines. *Diseases of the Nervous System*, 29(Suppl.), 26-28.
- Godel, V., Loewenstein, A., & Lazar, M. (1990). Spectral electroretinography in thioridazine toxicity. *Annals of Ophthalmology*, 22, 293-296.
- Kimbrough, B.O., & Campbell, R.J. (1981). Thioridazine levels in the human eye. *Archives of Ophthalmology*, 99, 2188-2189.
- Kinross-Wright, J. (1959). Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders. *Journal of the American Medical Association*, 170, 1283-1288.
- Lam, R.W., & Remick, R.A. (1985). Pigmentary retinopathy associated with low-dose thioridazine treatment. *Canadian Medical Association Journal*, 132, 737.
- Mathalone, M.B. (1966). Ocular complications of phenothiazines. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, 86, 77-88.
- Mathalone, M.B. (1968). Ocular effects of phenothiazine derivatives and reversibility. *Diseases of the Nervous System*, 29(Suppl.), 29-35.
- Neves, M.S., Jordon, K., & Dragt, H. (1990). Extensive chorioretinopathy associated with very low dose thioridazine. *Eye*, 4, 767-770.
- Potts, A.M. (1962). The concentration of phenothiazines in the eye of experimental animals. *Investigative Ophthalmology*, 1, 522-530.
- Rubin, M. (1968). Prolonged pharmacotherapy and the eye. A symposium. The antimalarials and the tranquilizers. *Diseases of the Nervous System*, 29(Suppl.), 67-76.
- Siddall, J.R. (1968). Ocular complications related to phenothiazines. *Diseases of the Nervous System*, 29(Suppl.), 10-13.
- Tamai, A., & Holland, M.G. (1975). Electrophysiological studies on a case of thioridazine pigmentary retinopathy. *Yonago Acta Medica*, 19, 188-196.
- To, T.Q., & Townsend, J.C. (2000). Ocular toxicity of systemic medications: a case series. *Optometry*, 71, 29-39.
- Toler, S.M. (2004). Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of drug-induced retinopathy. *Experimental Biology and Medicine*, 229, 607-615.
- Webber, S.K., Domniz, Y., Sutton, G.L., e.a. (2001). Corneal deposition after high-dose chlorpromazine hydrochloride therapy. *Cornea*, 20, 217-219.
- Weekley, R.D., Potts, A.M., Reboton, J., e.a. (1960). Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Archives of Ophthalmology*, 64, 65-76.
- Wheeler, R.H., Bhalerao, V.R., & Gilkes, M.J. (1969). Ocular pigmentation, extrapyramidal symptoms and phenothiazine dosage. *The British Journal of Psychiatry*, 115, 687-690.
- Wielink, P.S. van. (1984). Neuroleptica in de geriatrie. Farmacologische criteria voor een verantwoorde keuze en een juist gebruik. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 15, 73-80.
- Wielink, P.S. van, & Leysen, J.E. (1983). Farmacologische keuzecriteria voor neuroleptica. *Tijdschrift voor Geneesmiddelenonderzoek*, 8, 1984-1991.
- Zinn, K.M., & Greenesid, D.Z. (1975). Toxicology of the retinal pigment epithelium. *International Ophthalmology Clinics*, 15, 147-158.

AUTEURS

W. GARENFELD is als psychiater werkzaam bij GGZ Midden-Brabant in Tilburg.

I. WILTING is ziekenhuisapotheker i.o. en werkzaam in de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant (TweeSteden ziekenhuis Tilburg en GGZ Midden-Brabant); en als klinisch onderzoeker verbonden aan de Faculteit bètawetenschappen, Utrecht Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, divisie Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie van Universiteit Utrecht.

Correspondentieadres: W. Garenfeld, psychiater, GGZ Midden-Brabant, Lage Witsiebaan 4, 5042 DA Tilburg.

E-mail: w.garenfeld@ggzmb.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-12-2006.

SUMMARY

Oculotoxic and dermatotoxic side effects of phenothiazines – W. Garenfeld, I. Wilting – Phenothiazines can give rise to serious and sometimes irreversible dermatological and oculotoxic side effects. These effects can take the form of photosensitivity, grey-purple discoloration and hyperpigmentation of the skin and hyperpigmentation of the conjunctiva, cornea, lens, retina, choroidea and macula. Involvement of the retina or macula can lead to impaired vision, blurred vision, disturbed colour perception and nightblindness. We describe the mechanisms that are currently believed to underlie these side-effects. We advise annual ophthalmic monitoring of patients receiving long-term treatment with phenothiazines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 251-255]

KEY WORDS dermatotoxicity, oculotoxicity, phenothiazines, side effect