

## *L-tryptofaan en het eosinofilie-myalgie-syndroom\**

P. A. G. M. DE SMET EN B. H. CH. STRICKER

L-tryptofaan is een natuurlijk voorkomend aminozuur. Het is een hoofdbestanddeel van diverse niet-gereguleerde voedingssupplementen die worden gebruikt om te vermageren, om spiergroei te bevorderen of om aandoeningen zoals depressies, slaapstoornissen en premenstrueel syndroom te verlichten.

In de Verenigde Staten zijn L-tryptofaanbevattende voedingssupplementen (LTV) eind vorig jaar in verband gebracht met het ontstaan van een zogeheten Eosinofilie-Myalgie-Syndroom (EMS). Dit syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door relatieve en absolute eosinofilie (vaak  $> 2 \times 10^9/l$  eosinofiele granulocyten) en ernstige myalgie. Daarnaast komen vaak artralgie en vermoeidheid voor, en respiratoire verschijnselen zoals dyspnoe en hoesten. Ook kan er sprake zijn van maculopapulair of urticarieel exantheem, koorts, spierzwakte, perifeer oedeem en (of) abnormale serumwaarden van aminotransferasen, creatine-kinase en aldolase.<sup>12</sup> Verder is perifere neuropathie waargenomen,<sup>3,4</sup> evenals een op het syndroom van Guillain-Barré gelijkend ziektebeeld,<sup>5</sup> pneumonitis met of zonder pulmonaire vasculitis<sup>3,6,7</sup> en sclerodermiforme huidafwijkingen.<sup>3,4,8</sup> Hierbij kan worden aangetekend dat een op scleroderma gelijkend ziektebeeld met eosinofilie, ernstige myopathie en perifeer oedeem reeds in 1980 in verband is gebracht met het gebruik van het nauw aan L-tryptofaan verwante L-5-hydroxytryptofaan in combinatie met carbidopa.<sup>9</sup>

In het beenmerg van EMS-patiënten is een sterke toename van de aanmaak van eosinofiele granulocyten te zien.<sup>10</sup> Spierbiopten tonen normaal spierweefsel aan maar laten vaak wel infiltratie en ontsteking van perimysium en fascia zien, alsmede perivasculaire infiltratie met lymfocyten, plasmacellen, eosinofiele granulocyten en neerslagen van collageen.<sup>3,4,7,8,10,11</sup> Infiltratie met eosinofiele granulocyten kan ook voorkomen in ovarium, vaginale mucosa, maag, darmen en portale velden van de lever.<sup>10</sup> Andere oorzaken van eosinofilie, zoals worminfecties (waaronder trichinosis), allergieën, syndroom van Löffler, ziekte van Hodgkin en periarteriitis nodosa, kunnen vaak al op het klinisch beeld van EMS worden onderscheiden.<sup>5</sup> Eosinofiele fasciitis toont evenwel gelijkens met EMS. Ook bestaan er overeenkomsten tussen

EMS en het zogeheten 'toxic oil syndrome', dat zich in 1981 in Spanje voordeed bij gebruikers van gedenatureerde raapzaadolie en waarvan de precieze oorzaak nog altijd onbekend is.<sup>12,13</sup>

In hoeverre EMS zich kan voordoen bij kinderen, van wie de moeder tijdens de zwangerschap en (of) lactatie LTV heeft ingenomen, is nog onduidelijk. Er is één geval bekend van een zuigeling met onverklaarde eosinofilie, koorts, huiduitslag en braken, van wie de moeder gedurende de laatste vier maanden van de zwangerschap elke dag L-tryptofaan had gebruikt; de moeder had zelf geen klachten.<sup>2</sup>

EMS lijkt meestal acuut op te treden. Over het algemeen nemen de verschijnselen niet onmiddellijk af na staken van het LTV-gebruik; bij sommige patiënten is waargenomen dat de ziekte verder toenam. Wanneer er sprake is van een ernstige of voortschrijdende vorm, moet toepassing van een glucocorticoïd worden overwogen. Dit kan een snelle daling van het aantal eosinofielen in het bloed geven, maar niet alle EMS-verschijnselen reageren even goed. Het voordeel van steroïdtherapie moet dan ook zorgvuldig worden afgewogen tegen de bekende risico's daarvan. Verder kunnen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen en opioïde analgetica worden ingezet om de spierpijn te verlichten.<sup>1</sup>

Het verband tussen het gebruik van LTV en het ontstaan van EMS kwam oktober 1989 aan het licht in New Mexico, waar het syndroom werd gezien bij 3 patiënten, die allen LTV per os hadden gebruikt.<sup>10</sup> Bekendmaking hiervan leidde in korte tijd tot de ontdekking van andere LTV-gebruikers met EMS.<sup>14,15</sup> Een maand later waren al 360 patiënten in de Verenigde Staten opgespoord en was bovendien in case-control-studies een verhoogd relatief risico aangetoond voor het optreden van het syndroom bij LTV-gebruikers.<sup>5,15</sup> Op 9 april 1990 was het totale aantal mogelijke EMS-gevallen in de Verenigde Staten opgelopen tot meer dan 1460, waaronder 21 met dodelijke afloop (Swygert; persoonlijke mededeling, 1990). Van enkele fatale gevallen zijn inmiddels bijzonderheden bekend geworden. Een 58-jarige vrouw overleed aan een cardiopulmonale stilstand na gebruik van 5-6 g L-tryptofaan per dag. Zij had aanvankelijk last gekregen van spierpijn, vermoeidheid en zwakte, waarna opstijgende polyneuropathie met vrijwel volledige quadriplegie en tweezijdige parese van de N. facialis was ontstaan.<sup>5</sup> Bij een andere patiënt was er sprake van fatale aspiratiepneumonie ten gevolge van ernstige bulbairparalyse.<sup>2</sup>

Waarom EMS juist bij LTV-gebruikers voorkomt, is nog onvoldoende duidelijk. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of er inderdaad een oorzakelijk verband tussen

\* Deze mededeling verschijnt tevens in het *Pharmaceutisch Weekblad*.

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddel Informatie Centrum, Postbus 30460, 2500 GL 's-Gravenhage.

Dr. P. A. G. M. de Smet, apotheker.

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Rijswijk.

Dr. B. H. Ch. Stricker, inspecteur van de Volksgezondheid.

Correspondentie-adres: dr. P. A. G. M. de Smet.

EMS en LTV bestaat, en zo ja, of dit aan L-tryptofaan zelf of aan een ongewenste chemische of microbiële verontreiniging moet worden toegeschreven. Dit laatste is veel aannemelijker dan het eerste, want EMS wordt reeds gezien vanaf 50 mg L-tryptofaan in de vorm van een LTV per dag (Swygert; persoonlijke mededeling, 1990), terwijl onze westerse voeding gemiddeld 1-3 g L-tryptofaan per dag levert.<sup>16</sup> Bovendien is het syndroom alleen in verband gebracht met producten waarin L-tryptofaan als een hoofdbestanddeel aanwezig was, en niet met middelen waarin L-tryptofaan voorkomt als onderdeel van een complex aminozuurmengsel, zoals preparaten voor parenterale voeding.<sup>17</sup> Een EMS veroorzakende verontreiniging is tot op heden echter niet geïdentificeerd. Alle LTV op de Amerikaanse markt zijn uiteindelijk afkomstig van een handvol Japanse L-tryptofaan-producenten. Hoewel tegen één van deze producenten een verdenking is gerezen,<sup>18</sup> is men er nog niet in geslaagd een onweerlegbaar verband tussen de EMS-epidemie en deze ene producent te bewijzen. In de Verenigde Staten zijn tegen de 200 verschillende merken bij de epidemie betrokken, en deze hebben soms zo'n ingewikkelde handelsweg afgelegd dat het traceren van de uiteindelijke producent zeer tijdrovend is (Swygert; persoonlijke mededeling, 1990).

De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft alle voedingssupplementen met als belangrijkste bestanddeel 100 mg L-tryptofaan of meer uit de handel laten nemen zonder de resultaten van nader onderzoek af te wachten.<sup>17</sup> Gezien de potentiële ernst en de omvang van het syndroom is dit een begrijpelijke en verstandige beslissing, te meer daar het nut van LTV nogal omstreden is. In de meeste ons omringende landen, waaronder West-Duitsland,<sup>19</sup> Frankrijk<sup>20</sup> en Groot-Brittannië, zijn eveneens maatregelen tegen voedingssupplementen en (of) orale geneesmiddelen met L-tryptofaan genomen. In Groot-Brittannië zijn niet-geregistreerde voedingssupplementen met L-tryptofaan als belangrijkste bestanddeel uit de markt gehaald en mogen orale L-tryptofaan-producten, die als geneesmiddel zijn geregistreerd, alleen nog worden gebruikt voor de behandeling van fenyketonurie. In ons eigen land, waar L-tryptofaan niet als geneesmiddel is geregistreerd, heeft het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur een persbericht uitgezonden, waarin het gebruik van niet-geregistreerde LTV wordt ontraden.<sup>21</sup>

EMS is niet alleen in de Verenigde Staten waargenomen, maar ook in Canada,<sup>22</sup> West-Duitsland,<sup>19,23</sup> Frankrijk<sup>20</sup> en Groot-Brittannië.<sup>23</sup> Toch lijkt het erop dat de EMS-problematiek aan Nederland is voorbijgegaan. Bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen zijn althans geen valide meldingen van EMS tijdens of na LTV-gebruik binnengekomen. Op zich zegt dit niet alles. Het is immers mogelijk dat ziektegeschiedenissen wel hebben plaatsgevonden maar niet zijn herkend of gemeld. In de Verenigde Staten kwam de stroom van EMS-meldingen pas op gang, nadat het syndroom in de publiciteit was gekomen. Wij zouden daarom artsen die patiënten hebben behandeld met EMS-verschijnselen en met LTV-gebruik in de voorgeschiedenis, willen verzoeken hier-

over contact op te nemen met het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Voorsnog is het echter niet aannemelijk dat een groot aantal gevallen onopgemerkt is gebleven. Desalniettemin verdient de EMS-affaire ook in ons land de aandacht. Hoewel nog nader onderzoek nodig is, ziet het er naar uit dat onschuldig geachte voedingssupplementen zich plotseling hebben ontpopt als een ernstig gevaar voor de volksgezondheid. Dat deze voedingssupplementen in ons land geen epidemie hebben veroorzaakt, lijkt meer een kwestie van geluk dan van wijsheid.

Het zou van donquichotterie getuigen, wanneer wij thans zouden bepleiten om de vrije handel in voedingssupplementen geheel te verbieden, zodat Nederland ook in de toekomst verschoond blijft van EMS-achtige toestanden. Het is naar ons oordeel echter evenmin juist om de EMS-affaire lichtvaardig te negeren. Wanneer ons land een EMS-epidemie het hoofd had moeten bieden, was een nauwkeurig inzicht in de Nederlandse LTV-markt natuurlijk een eerste vereiste geweest. Helaas wordt in ons land niet precies bijgehouden welke voedingssupplementen verkrijgbaar zijn en door wie deze in de handel worden gebracht. Een belangrijke les die uit de EMS-affaire kan worden getrokken is dan ook dat hierin verandering dient te komen.

Wij zijn Leslie A. Swygert, MD (Centers for Disease Control, Atlanta, USA) erkentelijk voor haar persoonlijke mededeling.

#### LITERATUUR

- Kilbourne EM, Swygert LA, Philen RM, et al. Interim guidance on the eosinophilia-myalgia-syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 112: 85-6.
- Anonymus. Clinical spectrum of eosinophilia-myalgia syndrome - California. *MMWR* 1990; 39: 89-91.
- Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322: 874-81.
- Clauw DJ, Nashel DJ, Umhau A, Katz P. Tryptophan-associated eosinophilic connective-tissue disease. A new clinical entity? *JAMA* 1990; 263: 1502-6.
- Anonymus. Eosinophilia-myalgia syndrome and L-tryptophan-containing products - New Mexico, Minnesota, Oregon, and New York, 1989. *MMWR* 1989; 38: 785-8.
- Travis WD, Kalafer ME, Robin HS, Luibel FJ. Hypersensitivity pneumonitis and pulmonary vasculitis with eosinophilia in a patient taking an L-tryptophan preparation. *Ann Intern Med* 1990; 112: 301-3.
- Pfanner TP, Person DA, Berenberg JL, Gayle EL, Lockett LJ. Eosinophilia/myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Lancet* 1990; 335: 353-4.
- Varga J, Peltonen J, Uitto J, Jimenez S. Development of diffuse fasciitis with eosinophilia during L-tryptophan treatment: demonstration of elevated type I collagen gene expression in affected tissues. A clinicopathologic study of four patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 344-51.
- Sternberg EM, Woert MH Van, Young SN, Magnussen I, Baker H, Gauthier S, Osterland CK. Development of a scleroderma-like illness during therapy with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *N Engl J Med* 1980; 303: 782-7.
- Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322: 869-73.
- Flannery MT, Wallach PM, Espinoza LR, Dohrenwend MP, Moscinski LC. A case of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with use of an L-tryptophan product. *Ann Intern Med* 1990; 112: 300-1.
- Toxic Epidemic Syndrome Study Group. Toxic epidemic syndrome, Spain, 1981. *Lancet* 1982; ii: 697-702.

- <sup>13</sup> Kilbourne EM, Rigau-Perez JG, Heath Jr CW, et al. Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome. Manifestations of a new illness. *N Engl J Med* 1983; 309: 1408-14.
- <sup>14</sup> Anonymus. Eosinophilia-myalgia syndrome - New Mexico. *MMWR* 1989; 38: 765-7.
- <sup>15</sup> Eidson M, Philen RM, Sewell CM, Voorhees R, Kilbourne EM. L-tryptophan and eosinophilia-myalgia syndrome in New Mexico. *Lancet* 1990; 335: 645-8.
- <sup>16</sup> Stedman TJ, Whiteford HA. Tryptophan is natural, perhaps even rational, but is it effective? *Austr Prescr* 1989; 12(1): 3-4.
- <sup>17</sup> Anonymus. Risk with L-tryptophan. *JAMA* 1990; 263: 202.
- <sup>18</sup> Anonymus. L-Tryptophan: Verdacht gegen einen Hersteller. *Pharm Ztg* 1990; 135: 382-3.

- <sup>19</sup> Anonymus. BGA ordnet vorläufigen Betriebsstopp für L-Tryptophan-haltige Schlafmittel an. Berlin: BGA Pressedienst, nr 66/1989, 28 Dezember 1989.
- <sup>20</sup> Amor B, Rajzbaum G, Poiraudou S, Haas C, Kahan A. Eosinophilia-myalgia linked with L-tryptophan. *Lancet* 1990; 335: 420.
- <sup>21</sup> Anonymus. Gebruik van L-tryptofaan-bevattende voedingssupplementen ontraden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 408.
- <sup>22</sup> Liston AJ. About L-tryptophan. *Can Pharm J* 1990; 123: 5.
- <sup>23</sup> Anonymus. L-Tryptophan: ein Beispiel für mangelhafte Informationsvermittlung. *Arznei-Telegramm* 1990; 1: 1-3.

Aanvaard op 10 mei 1990

## Galblaassteenvergruizing, een verwachting in gruzels?

J. H. M. LOCKEFEER EN H. OBERTOP

Zoals met enige tijd toegepaste technologische ontwikkelingen vaak het geval is, blijkt het aanvankelijk beperkte indicatiegebied zich na verloop van tijd uit te breiden. Zo ook wat betreft de steenvergruizer. Werden in de beginfase alleen in het nierbekken gelegen stenen geschikt geacht om met behulp van schokgolven te vergruizen, later bleken ook ureterstenen op deze wijze te kunnen worden behandeld. Met de komst van de tweede generatie vergruizers werd iedere vorm van steenvorming in het lichaam als mogelijk behandelingsobject beschouwd. In het bijzonder gold dit voor galblaasstenen. Deze komen vaak voor; 10% van de Nederlandse bevolking bezit ze, maar van de mensen met galstenen heeft slechts 20% symptomen die aan galsteenziekte zijn toe te schrijven.

Sinds een patiënt met galstenen in 1985 voor de eerste maal met extracorporele schokgolflithotripsie (ESWL) werd behandeld, is het aantal patiënten dat die behandeling onderging exponentieel gestegen: eind 1989 wereldwijd ca. 6000. Het is dan ook niet te verwonderen dat de medische literatuur aandacht aan dit onderwerp besteedde, ook dit tijdschrift.<sup>12</sup> Tijdens een symposium in Rotterdam op 9 februari jl. werden alle aspecten van galsteenvergruizing nog eens uitvoerig belicht. Bovendien gaven Vergunst et al. een voortreffelijk overzicht van de mogelijkheden van ESWL voor galstenen.<sup>3</sup>

Tot voor kort was cholecystectomie de eerste keus van behandeling bij patiënten met symptomatische galblaasstenen. Op die grond werden er in Nederland jaarlijks 12.000 galblaasextirpaties verricht. Een aantal factoren verdient bij deze vorm van behandeling overweging. Zo blijkt deze ingreep, zoals iedere operatie, niet geheel zonder risico's, want de gemiddelde sterfte in Nederland als gevolg van deze operatie was in de periode 1982-1985 2,1% voor mannen en 1,1% voor vrouwen; de sterfte

bleek toe te nemen met de leeftijd.<sup>4</sup> Ook gaat de operatie met nogal wat morbiditeit gepaard. Wel is de kans op succes zeer groot, want vijf jaar na de ingreep blijken alle patiënten van hun stenen verlost te zijn. De lange ligduur van gemiddeld 12 dagen, het langdurig gebruik van de operatiekamer en eventueel bijkomende onderzoeken en behandeling doen de kosten flink stijgen, in Nederland tot 80 miljoen gulden en in de V.S. zelfs tot 1 miljard dollar per jaar. Daarbij komt dan nog dat het ziekteverzuim na de operatie al gauw twee maanden bedraagt. Het is daarom begrijpelijk dat men gezocht heeft naar andere, niet-operatieve behandelingsmethoden. Toediening van geneesmiddelen die de stenen oplossen, zoals cheno- en ursodeoxycholzuur gedurende een tot twee jaar, is bij een zeer beperkt aantal patiënten mogelijk. Het betreft dan patiënten bij wie zich geen complicaties van galstenen hebben voorgedaan, met een goede functie van de galblaas en met niet-kalkhoudende cholesterolstenen. De kosten zijn hoog (bij de voorgeschreven doseringen ca. f 4.000 in twee jaar) en de kans op succes is slechts 50%. Bovendien duren de klachten als gevolg van cholelithiasis door de in het algemeen lange genezingsduur nog geruime tijd voort.

Extracorporele schokgolflithotripsie is een belangrijke nieuwe technische ontwikkeling, nauwelijks invasief, veilig en in sommige gevallen effectief. Niet alle patiënten met symptomatische galblaasstenen komen echter voor deze behandeling in aanmerking; het opgegeven percentage varieert van 15 tot 30%.<sup>5,6</sup> Er zijn zeer duidelijke indicaties en contra-indicaties.<sup>1</sup>

Bij niersteenvergruizing wordt het gruis of de fragmentjes spontaan uitgescheiden, maar bij vergruizing van galstenen is zulks niet het geval en is nabehandeling met cholelitholytische galzouten ook om deze reden noodzakelijk. In feite is de lithotripsie slechts een, weliswaar niet onbelangrijk, deel van de behandeling. Fragmenten die in de galwegen terecht komen, kunnen aanleiding geven tot kolieken; bij 30 tot 50% van de patiënten, gewoonlijk in de eerste twee maanden na behandeling. De gepubliceerde en tijdens symposia gepresenteerde gegevens uit Europa wijzen er op dat

Dr. J. H. M. Lockefeer, internist, Jan Luykenstraat 5, 1071 CJ Amsterdam.

Academisch Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Utrecht.

Prof. dr. H. Obertop, chirurg.

Correspondentie-adres: dr. J. H. M. Lockefeer.