

een discussie, meenden Terluin en Lucassen.<sup>38</sup>

Die discussie had, in ieder geval op korte termijn, niet veel effect. In 2004 constateerden T. Spies, H. Mokkink, P. de Vries Robbé en R. Grol dat het aantal recepten voor antidepressiva nog altijd steeg, ook voor de minder ernstige klachten. De regels van de NHG-Standaard Depressie werden met voeten getreden.<sup>39</sup>

### Over bijwerkingen, therapieontrouw en wetenschappelijke bevindingen

In diezelfde tijd werd weer eens wetenschappelijk vastgesteld dat tot de helft van de patiënten niet de voorgeschreven hoeveelheid medicatie op de voorgeschreven tijden innam. De onderzoekers noemden het gebrek aan therapietrouw 'schokkend' – wat eerder een persoonlijke dan een wetenschappelijke uiting is, al zullen ze vanuit het oogpunt van de arts wel gelijk hebben.<sup>40</sup> Is die therapieontrouw echter werkelijk zo onbegrijpelijk? De jarenlange – terecht – aandacht voor medicalisering en bijwerkingen levert voldoende argumenten om een recept niet klakkeloos op te volgen, zeker vanuit het oogpunt van de patiënt en al helemaal als blijkt dat de (huis)arts zélf zich bij het uitschrijven ervan niet aan

de eigen standaarden houdt. Natuurlijk, veel patiënten schreeuwen om bepaalde middelen, zelfs tegen de zin van de arts in. Maar er zijn er ook die juist medicatieangstig zijn gemaakt, en daarvoor ligt de verklaring, evengoed als die voor het wél trouw innemen van de medicijnen, in ieder geval voor een deel bij de dokter zelf. Wie weet kan men – moet men zelfs – therapieontrouw ook positief interpreteren omdat, na de arts zelf, nu ook de patiënt bewust of onbewust het tij van de medicalisering probeert te keren.

Het is echter de vraag of deze vorm van kritiek op de medicalisering de al zo lang door veel artsen bepleite kentering teweeg zal brengen. De hier beschreven geschiedenis van vijftig jaar geneesmiddelprescriptie laat immers zien dat geneesmiddelen vrijwel steeds met de nodige argwaan zijn bejegend, maar dat dat er eigenlijk nooit toe heeft geleid dat men minder is gaan voorschrijven, ook niet in tijden dat de vele, vaak zeer onprettige bijwerkingen volop in de aandacht stonden. Ook dit toont eens te meer dat de zogenaamd objectieve, waarde vrije wetenschap ten eerste door allerlei niet-wetenschappelijke zaken wordt beïnvloed en ten tweede niet altijd overeenkomstig haar resultaten naar de praktijk wordt vertaald.

## Klinische les

# Preventie van hoogteziekte met acetazolamide bij gezonde toeristen

Han Willems

### Casus

De heer Reitsma, 48 jaar, een goed getrainde toerist, staat op het punt de Kilimanjaro (5896 meter) te beklimmen. Hij heeft vaak gelopen in de Alpen en had nooit last van de hoogte. De Kilimanjaro is erg populair omdat hij technisch eenvoudig te beklimmen is. De heer Reitsma start op een van de meest gelopen routes; op 1829 meter. Van daaruit stijgt hij direct naar 2750 meter. De volgende dag klimt hij verder naar 3780 meter. In de tweede nacht, op 3780 meter, wordt Reitsma wakker met zware hoofdpijn en misselijkheid. Paracetamol helpt niet. De volgende morgen heeft hij nog steeds hevige hoofdpijn. Ook is hij verward alsof hij te veel gedronken heeft, terwijl hij nuchter is. De gids besluit dat Reitsma onmiddellijk moet afdalen naar het startpunt, begeleid door een hulpgids. De volgende dag zijn alle symptomen verdwenen en Reitsma kan enkele dagen later zonder problemen met een vliegtuig naar huis reizen.

### Inleiding

Het aantal toeristen dat boven de hoogtegrens van 2500 meter verblijft, neemt elk jaar toe. De medische praktijk krijgt langzaam maar zeker meer kennis over gezondheidsrisico's van recreatie op grote hoogte. Ook toeristen zijn zich er meer van bewust. Zo

wist ruim 95% van een grote groep trekkers in Nepal dat hoogteziekte bestaat.<sup>1</sup> De incidentie van acute hoogteziekte (*acute mountain sickness*, AMS) bleek in twaalf jaar weliswaar afgenomen, maar bedroeg toch nog ruim 25%. In diverse onderzoeken vindt men percentages van 15-75%, afhankelijk van de omstandigheden.<sup>2,3</sup>

### AMS

Over de pathofysiologie van AMS is, ondanks de hoge incidentie, nog maar weinig bekend. De wetenschappelijke literatuur gaat er vaak van uit dat AMS en hersenoedeem dezelfde pathogenese hebben en dat hersenoedeem het eindstadium is van AMS. We zien echter lang niet altijd klinisch manifeste AMS voorafgaand aan hersenoedeem. Veel onderzoeken tonen aan dat op grote hoogte het hersenvolume gemiddeld wat toeneemt door vasodilatatie. Dit vergroot het bloedvolume en ook de cerebrale bloedstroom is verhoogd. Sommige auteurs beweren zelfs dat 'all brains swell at altitude', ook als er geen klinisch manifeste AMS is.<sup>4</sup> Een van de mogelijke verklaringen voor de klachten van AMS is oedeem in de hersenen door lekkende bloedvaten (*stress failure*). Dit noemt men HACE: *high altitude cerebral edema*. Het feit dat

**Tabel 1** Internationaal vastgestelde definitie van hoogteziekte

**Voor de diagnose acute hoogteziekte moet de patiënt aan drie voorwaarden voldoen en minstens één van onderstaande klachten hebben.**

**Voorwaarden:**

- de patiënt heeft de laatste 1 à 2 dagen geklommen: én boven de 2500 meter én meer dan 300 meter hoger slapen per dag
- de patiënt was al enkele uren op de nieuwe hoogte toen de klachten begonnen
- de patiënt heeft hoofdpijn (en had dat niet vóór het stijgen)

**Klachten:**

- gastro-intestinale klachten als misselijkheid, gebrek aan eetlust, braken
- sterke vermoeidheid of een abnormaal gevoel van zwakte
- duizeligheid of licht in het hoofd
- slaapproblemen, die de patiënt daarvoor niet had

corticosteroïden de symptomen van zowel AMS als HACE kunnen voorkomen en verhelpen, ondersteunt deze aanname.<sup>2,5</sup>

De casus is een klassiek voorbeeld van ernstige AMS met zeer waarschijnlijk al hersenoedeem. Op gemakkelijk te beklimmen bergen kiest men om praktische redenen voor hoge stijgsnelheden. Er is daardoor te weinig tijd voor acclimatisatie. Veel toeristen krijgen dan hoogteziekte, die dramatisch kan aflopen als men niet adequaat ingrijpt. De diagnose acute hoogteziekte berust uitsluitend op klachten en symptomen. Een arts kan de ernst onder andere bepalen aan de hand van de internationaal vastgestelde AMS-score (tabel 1).<sup>6</sup>

### Behandeling

Er zijn meerdere effectieve strategieën die helpen om hoogteziekte te voorkomen. De belangrijkste zijn:

- geleidelijk klimmen;
- corticosteroïden;
- acetazolamide (Diamox®).

### Samenvatting

Willems JHBM. Preventie van hoogteziekte met acetazolamide bij gezonde toeristen. Huisarts Wet 2007;50(12):632-5.

Veel toeristen overschrijden tijdens hun vakantie de 'hoogtegrens' van 2500 meter. Zij beklimmen hoge bergen, rijden met bussen over hoge passen, of vliegen in op hooggelegen vliegvelden. Velen krijgen een lichte en sommigen een ernstige vorm van hoogteziekte, een klein aantal krijgt zelfs te maken met long- of hersenoedeem. Een verstandige stijgsnelheid is bijna altijd afdoende tegen hoogteziekte. Een andere manier om de klachten te verminderen of te voorkomen is kortdurend preventief gebruik van acetazolamide. Bij 'gedwongen' snel stijgen, hoog invliegen of een sterke gevoeligheid voor hoogteziekte kan de huisarts dit middel voor korte tijd voorschrijven. Daarvoor moet hij contra-indicaties uitsluiten en inzicht hebben in het stijgschema, zodat hij kan beoordelen of de indicatie acceptabel is.

AMC, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam: prof.dr. J.H.B.M Willems, arts, hoogleraar sociale verzekeringsgeneeskunde.

Correspondentie: Han@willemsnet.com

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Geleidelijk klimmen wil zeggen dat de klimmer boven de 2500 meter een slaaphoogteverschil aanhoudt van 300-600 meter per dag. Dit is de beste strategie, maar niet altijd mogelijk. Preventie van AMS (en hersenoedeem en longoedeem op hoogte) met corticosteroïden is weliswaar effectief gebleken, maar vanwege de bijwerkingen niet aan te bevelen voor toeristen. Acetazolamide is in bepaalde gevallen een nuttig en effectief preventief middel. Het is in veel landen vrij te koop en daardoor gebruiken veel mensen het te pas en te onpas, zonder voorschrift van een arts. In Nederland is het alleen op recept verkrijgbaar. Steeds meer mensen vragen hun huisarts om het middel voor te schrijven. In dit artikel beschrijf ik hoe huisartsen goed om kunnen gaan met acetazolamide als middel om AMS bij gezonde toeristen te voorkomen.

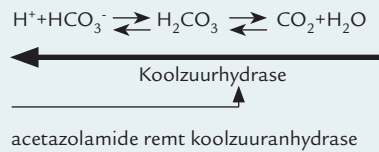
### Acetazolamide

Acetazolamide is ontwikkeld uit sulfonamide en hoort bij de koolzuuranhydraseremmers. Dit enzym is in de nieren betrokken bij de handhaving van de pH van het bloed. Remming van het enzym bevordert uitscheiding van bicarbonaat (figuur). Dit bevordert een metabole acidose of gaat een alkalose tegen, en ondersteunt daarmee de normale acclimatisatie aan hoogte. Niet alle anhydraseremmers werken hetzelfde. In de bergsport heeft men vooral ervaring opgedaan met acetazolamide.

Door acetazolamide daalt de pH in het bloed. Dit stimuleert de perifere chemoreceptoren in de carotislichaampjes, waardoor de ademhalingsfrequentie met 10-20% toeneemt en de arteriële zuurstofsaturatie (%SaO<sub>2</sub>) verbetert met 3-6% in absolute zin. We zien hierdoor een zeer substantiële verbetering van de weefseloxygenatie tijdens de acclimatisatie op hoogte.<sup>7-9</sup> Na de acclimatisatie is het voordeel van acetazolamide verdwenen, want ook zonder het middel zal de saturatie geleidelijk weer stijgen. Het gaat dus puur om versnelling van de acclimatisatie.

Acetazolamide werkt niet alleen in de nieren. Het remt koolzuuranhydrase effectief in alle cellen, onder andere in hersenweefsel en in de rode bloedcellen. Dit leidt vrijwel onmiddellijk tot retentie van CO<sub>2</sub> en intracellulaire acidose, voorafgaand aan de metabole acidose die de nieren bewerkstelligen.<sup>10</sup> De bijdrage van acetazolamide aan de pH-daling helpt in het acute stadium ook mee aan stimulering van de ventilatie, al zien de meeste auteurs het renale effect van acetazolamide op den duur als doorslaggevend. Acetazolamide kan de ventilatie ook verbeteren door zijn invloed

**Figuur** Werking van acetazolamide onder hypoxie



Koolzuuranhydrase remt de uitscheiding van bicarbonaat in de nieren. Acetazolamide remt de werking van koolzuuranhydrase, waardoor de uitscheiding van bicarbonaat toeneemt. Hierdoor daalt de pH van het bloed en verschuift de zuurstofdissociatiecurve naar rechts, wat de perifere dissociatie van zuurstof bevordert. De ademhalingsfrequentie stijgt en de alveolaire zuurstofspanning neemt toe, net als de zuurstofsaturatie.

op andere perifere en centrale chemoreceptoren. De werking van acetazolamide is dus complexer dan veel mensen denken.

### Effectiviteit

Hoewel het verband tussen AMS en arteriële zuurstofsaturatie niet erg sterk is, lijkt de gemiddelde verhoging van die saturatie bij gebruik van het middel toch een belangrijke rol te spelen. Theoretisch zou hierdoor de overvulling van bloedvaten in de hersenen moeten verminderen, waardoor de klachten afnemen. Deze hypothese is echter nog niet bewezen. Het diuretisch effect is in ieder geval geen verklaring: geen enkel ander beproefd diureticum blijkt AMS te voorkomen of verminderen. In een gerandomiseerde dubbelblinde trial zijn de effecten van een placebo, een antioxidant (Ginkgo Biloba) en acetazolamide met elkaar vergeleken. Acetazolamide bleek hierin effectief.<sup>11</sup> Andere onderzoeken laten vergelijkbare resultaten zien.

In de genoemde trial blijkt dat acetazolamide significante effecten heeft bij een dosis van 250 mg tweemaal daags. Het middel voorkomt bij 63% van de patiënten hoofdpijn die ze zonder acetazolamide wel zouden hebben gekregen.

Acetazolamide vermindert de incidentie van hoofdpijn van 53% (bij de placebogroep in dit onderzoek) naar 19%. Dus als we 100 personen behandelen, voorkomen we hoofdpijn bij 34 personen. Om één geval van hoofdpijn te voorkomen moeten we 2,9 personen behandelen, en om één geval van AMS te voorkomen moeten 4,5 personen acetazolamide gebruiken (NNT) = 2,9 respectievelijk 4,5).

Over de meest effectieve dosis van acetazolamide bestaan verschillende opvattingen. De officieel aanbevolen dosis is tweemaal daags 250 mg. De helft hiervan heeft mogelijk ook al een belangrijke preventieve werking, al zijn er onderzoeken bekend waarbij deze lage dosis geen resultaat liet zien.<sup>12</sup> In de praktijk is er een trend naar gebruik van de lagere dosering (125 mg tweemaal daags). Uit nog lopend onderzoek moet blijken of deze dosis effectief genoeg is.

Op basis van een meta-analyse kwamen onderzoekers tot een aanbevolen dagdosis van 750 mg, maar vrijwel geen enkele deskundige nam dit over omdat het onderzoek methodologische gebreken vertoonde.<sup>13-16</sup> In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek bleek het verschil tussen 125 en 375 mg tweemaal daags klinisch niet significant.<sup>9</sup> Anderzijds lijkt een relatie tussen dosis en effect over een bredere

range in dosering wel waarschijnlijk. Bij de huidige stand van de wetenschap is een dagdosis van 375 mg, verdeeld over 125 mg 's avonds en 250 mg 's ochtends, een goed verdedigbaar praktisch compromis. Dit beperkt de diuretische werking in de nacht, wat beter is voor de nachtrust. Van dit regime zijn geen onderzoeksgegevens bekend, maar het is vrij zeker dat het preventieve effect aanzienlijk zal zijn.

Acetazolamide is vrijwel altijd slechts korte tijd nodig. De klimmer start de dag voor de (te) sterke stijging, en stopt als hij op de beoogde hoogte is. Sommige tochten bevatten meerdere trajecten met een snelle of sterke stijging. Of de klimmer dan meerdere keren acetazolamide moet gebruiken, kan alleen besloten worden na bestudering van het tochtverloop en de eerder bereikte acclimatisatie.

**Tabel 2** Effect van acetazolamide 250 mg tweemaal daags versus placebo bij preventie van klachten en AMS. Gegevens ontleend aan Gertsch.<sup>11</sup>

	Hoofdpijn	Ernstige hoofdpijn	AMS	Ernstige AMS
RRR (in %)	63	85	65	83
ARR (in %)	34	11	22	15
NNT	2,9	9	4,5	6,6

AMS= Acute Mountain Sickness (acute hoogtezieke)  
RRR= relatieve risicoreductie  
ARR= absolute risicoreductie  
NNT = number needed to treat = 1/ ARR

### Plaatsbepaling

In de bergsport is acetazolamide zeer populair. Tussen 1986 en 1998 is het gebruik gestegen van 1 tot 12%.<sup>1</sup> In Nederland is het middel niet erkend voor de preventie van AMS. Het *Farmacotherapeutisch Kompas* stelt ten onrechte dat acetazolamide geïndiceerd is als profylacticum van longoedeem op zeer grote hoogte. Voor deze indicatie bestaat (nog) geen bewijs. In de Verenigde Staten heeft de FDA acetazolamide officieel erkend als werkzaam middel tegen AMS, en Amerikaanse artsen schrijven het middel op relatief grote schaal voor. Toch is preventief gebruik bij een verstandig klimschema meestal niet geïndiceerd. Sommige artsen zien preventief gebruik van acetazolamide zelfs als een vorm van doping en wijzen het daarom af. Die stelling is echter niet houdbaar; het middel is effectief gebleken, het werkingsmechanisme is bekend en de te voorkomen ziekte kan ernstig zijn.

Er zijn drie indicaties waarbij acetazolamide verantwoord kan zijn:

- bij onvermijdelijk snelle stijgingen van meer dan 600 meter slaaphoogteverschil per dag (boven de 2500 meter);
- bij hoog invliegen (meer dan 300-600 meter boven de 2500 meter, bijvoorbeeld in Lhasa of La Paz);
- bij zeer gevoelige mensen die uit ervaring weten dat zij ondanks geleidelijk stijgen veel last krijgen van AMS en toch de bergen op willen.

### Contra-indicaties en bijwerkingen

Acetazolamide is gecontra-indiceerd bij natrium- en kaliumdeple-

tie, en in combinatie met geneesmiddelen of voedingsgewoonten die dit effect hebben. Schrijf het ook niet voor bij bestaande lever- en nierfunctiestoornissen en mogelijk longaandoeningen waarbij de alveolaire ventilatie gestoord is, omdat het middel acidose kan versnellen en verergeren. Voorkom dat een persoon acetazolamide en acetylsalicylzuur tegelijk gebruikt vanwege de competitieve remming van de binding van acetazolamide aan eiwitten, wat tot salicylaatintoxicatie zou kunnen leiden. De literatuur over hoogteziekte geeft deze waarschuwing overigens niet, de praktische betekenis ervan is waarschijnlijk beperkt bij kortdurend gebruik van de middelen. Zwangerschap is ook een contra-indicatie.

Gebruik het middel liever niet bij ziekten die kunnen neigen tot metabole acidose, zoals sommige vormen van diabetes mellitus, ook al is het risico bij kortdurend gebruik zeer klein.

Bij profylactisch gebruik op hoogte zijn klinisch relevante bijwerkingen van acetazolamide bij gezonde personen zeldzaam, mede gezien het korte gebruik en de relatief lage dosis. De meest genoemde is een allergische reactie op sulfa – hoewel deze in de bergsport nog nooit beschreven is en volgens sommigen ook nooit voorkomt.<sup>17</sup> Klachten die ook bij lage doses regelmatig voorkomen, zijn paresthesieën in vingertoppen en andere perifere lichaamsdelen. Deze verdwijnen weer snel als men het gebruik staakt. Door de remming van koolzuuranhydrase in slijmvliezen kan het lichaam het koolzuur van dranken niet omzetten in zuren. Daardoor smaken koolzuurhoudende dranken nogal slecht.

Waarschuw de gebruiker dat het middel een licht diuretisch effect heeft. Hij moet daarom extra aandacht geven aan zijn vochtbalans, toch al precair op hoogte. Tot slot kan het middel zeldzame klachten veroorzaken als malaise en vermoeidheid, en mogelijk de prestaties verminderen.<sup>18</sup> Dit effect zou ontstaan door acidose in spierweefsel. Raad de gebruiker daarom aan om in de periode dat hij het middel gebruikt – dus tijdens de acclimatisatie – excessieve inspanning te vermijden, behalve dan voor het klimmen zelf. Dat is overigens ter preventie van hoogteziekte ook zonder medicatie al verstandig.

#### Literatuur

- 1 Gaillard S, Deltasanta P, Loutan L, Kayser B. Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up. *High Alt Med Biol* 2004;5:410-9.
- 2 Willems Han. Hoogteziekte. Theorie en praktijk. Derde druk. Voorburg: Willems Medisch Adviesbureau, 2007.
- 3 Willems JHBM. Randvoorwaarden aan een verblijf op grote hoogte bij bestaande gezondheidsproblemen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2216-20.
- 4 Dubowitz DJ, Dyer E, Theilmann R, Buxton RB, Hopkins SR. Cerebral swelling is an early feature of the brain's response to hypoxia. Abstract. In: *High Alt Med Biol* 2006;7(4):325.
- 5 Hackett P, Roach RC. High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol* 2004;5:136-46.
- 6 Roach RC, Bärtsch P, Häkett PH, Oelz O. The Lake Louis acute mountain sickness scoring system. In: JR Sutton, CS Houston & G Coates (eds). *Hypoxia and Molecular Medicine*. New York: Lippincott, 1993:272-4.
- 7 Swenson ER, Hughes JMB. Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. *J Appl Physiol* 1993;74:230-7.

#### Abstract

Willems JHBM. Prevention of altitude sickness with acetazolamide in healthy tourists. *Huisarts Wet* 2007;50(12):632-5. During their holidays many tourists cross over the 'altitude boundary' of 2500 m. They climb high mountains, ride with busses over high passes or fly into airports located at high altitudes. Many develop a light, and some a serious, form of altitude sickness and a small number even experience lung or brain edema. A gradual increase in altitude is the best strategy to prevent serious altitude sickness. Another way of reducing or preventing the complaints is the short-term preventive use of acetazolamide. In the event of 'forced' fast altitude rises such as flying into a high-altitude airport or a high sensitivity for altitude sickness, the general practitioner can prescribe this drug for a short period. To do this he must exclude contraindications and have an understanding of the intended rise in altitude, so that he can assess whether or not the indication is acceptable.

- 8 Mirrakhimov M, Brimkulov N, Cieslicki J, Tobiasz M, Kudaiberdiev Z, Moldotashev I, et al. Effects of acetazolamide on overnight oxygenation and acute mountain sickness in patients with asthma. *Eur Respir J* 1993;6:536-40.
- 9 Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS, Johnson EW, Luks AM, Donham BP, et al. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: the prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial. *High Alt Med Biol* 2006;7:17-27.
- 10 León-Velarde F, Richalet J-P. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol* 2006;7:125-37.
- 11 Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomized, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ* 2004;328:797.
- 12 Carlsten Ch, Swenson ER, Ruoss S. A dose-response study of acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis in vacationing tourists at 12,000 feet (3630 m). *High Alt Med Biol* 2004;5:33-9.
- 13 Dumont L, Mardirosoff Ch, Tramer MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;321:267-72.
- 14 Dumont L, Mardirosoff Ch, Tramer MR. Authors' reply. *BMJ* 2001;322:49.
- 15 Dumont L, Tramer MR, Lysakowski C, Mardirosoff C, Kayser B. Efficacy of low-dose acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness. Letter to the editor. *High Alt Med Biol* 2003;4:399-400.
- 16 Dumont L, Lysakowski C, Tramer MR, Kayser B. Controversies in altitude medicine. *Travel Med Infect Dis* 2005;3:183-8.
- 17 Johnson KK, Green DL, Rife JP. Sulfonamide cross-reactivity: Fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2005;39:290-301.
- 18 Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB. Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *West J of Med* 1991;154:289-93.