

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Maandelijks tijdschrift  
April 2010  
Volume 37  
Nummer 4

---

Hyperkaliëmie

> **blz. 28**

---

De herziene vaccinatiefiches van de Hoge Gezondheidsraad

> **blz. 31**

---

Flash: metabole ongewenste effecten van antipsychotica bij kinderen en adolescenten

> **blz. 32**

---

Recente informatie

> **blz. 33**

---

Flash: *The Lancet* trekt publicatie over autisme en vaccin tegen bof-mazelen-rubella terug

> **blz. 34**

---

Goed om te weten: interactie tussen bepaalde SSRI's en tamoxifen

> **blz. 35**

---

Geneesmiddelenbewaking: het melden van ongewenste effecten aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

> **blz. 36**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Een verhoogd serumkalium kan vlug ernstige, zelfs levensbedreigende gevolgen hebben. Het is dan ook belangrijk goed te weten welke factoren hierbij een rol spelen en hoe men erover kan waken dat het serumkalium niet te hoog wordt. Ouderen hebben een ingekrompen nierfunctie en gebruiken frequent geneesmiddelen zoals de ACE-inhibitoren en sartanen: het ouder worden van de bevolking maakt dat hyperkaliëmie meer en meer voorkomt. In deze Folia wordt het probleem van hyperkaliëmie vanuit de praktijk benaderd.

Het gebeurt niet vaak dat een tijdschrift een gepubliceerd artikel terugtrekt. Dit gebeurde bij *The Lancet* voor een artikel dat een relatie suggereerde tussen de toediening van het vaccin tegen bof, mazelen en rubella, en het optreden van autisme. De gegevens waarop het artikel gebaseerd was, waren van een ondermaatse kwaliteit. Ondertussen heeft dit artikel wel al heel wat onterechte onrust veroorzaakt en daardoor kregen heel wat kinderen dit vaccin ten onrechte niet toegediend.

Er zijn observationele gegevens die wijzen op de mogelijkheid van een klinisch belangrijke interactie tussen bepaalde SSRJ's en tamoxifen, met daardoor een minder goede overleving na borstkanker. Hoewel deze gegevens nog niet voldoende kracht van bewijs hebben, lijkt het toch voorzichtig om in afwachting van aanvullende gegevens toediening van bepaalde SSRJ's, met name paroxetine of fluoxetine, te vermijden bij vrouwen behandeld met tamoxifen.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Vïctor Hortatplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft,

worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### REDACTIEBUREAU

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de

Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent),

N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen,

R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene

Pharmaceutische Bond), K. Vantighem.

---

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder 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)

---

Verantwoordelijke uitgever:

J.M. MALOTEAUX

Chaussée de Bruxelles, 633

6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA

PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen

worden zonder toestemming van het redactie bureau.

Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

## HYPERKALIEMIE

Echte hyperkaliëmie (serumkaliumconcentratie > 5,5 mmol/l, niet te wijten aan hemolyse) wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met als belangrijkste het bestaan van nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en de inname van bepaalde geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren, spironolacton, NSAID's, heparines). Bij ernstige hyperkaliëmie kunnen levensbedreigende aritmieën optreden, en is een dringende aanpak in hospitaalmilieu noodzakelijk. In minder ernstige situaties kunnen maatregelen zoals stoppen van de geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, starten van een lisdureticum en dieetmaatregelen, voldoende zijn.

De extracellulaire kaliumconcentratie wordt door allerlei mechanismen strikt gereguleerd (normaalwaarden: 3,8 tot 5 mmol/l), en bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie wordt meestal gedefinieerd als een serumkaliumconcentratie hoger dan 5,5 mmol/l. Vals verhoogde waarden (bv. door hemolyse bij bloedafname of door te lange tijd tussen afname en analyse) dienen uitgesloten te worden, maar bij ernstige hyperkaliëmie ( $K^+ > 6,5$  mmol/l, of  $K^+ > 6,0$  mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een onmiddellijke aanpak noodzakelijk (zie verder) [n.v.d.r.: het risico van hemolyse in de serum tube wordt beperkt door de gel; verder dienen de richtlijnen van het labo gevolgd te worden].

Hyperkaliëmie kan leiden tot cardiale problemen (gaande tot ventrikularitmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse). Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten met cardiale geleidingsstoornissen bij wie zelfs een lichte verhoging van de kaliëmie ernstige aritmieën kan veroorzaken.

### **Belangrijkste oorzaken van hyperkaliëmie**

Hyperkaliëmie wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met

nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en inname van geneesmiddelen als de belangrijkste.

- *Nierinsufficiëntie* is de meest frequente oorzaak van hyperkaliëmie. Zolang de creatinineklaring meer is dan 15 à 20 ml/min is de capaciteit om kalium uit te scheiden vrij goed behouden, en wordt zelden hyperkaliëmie gezien, tenzij andere risicofactoren aanwezig zijn. Let op dat bij ouderen het serumcreatinine dikwijls misleidend normaal is, waardoor de daling van de nierfunctie onderschat kan worden.

- *Bepaalde geneesmiddelen* interfereren, via verschillende mechanismen, met de kaliumhomeostasis. Ze worden vermeld in Tabel 1. Hyperkaliëmie wordt de laatste jaren frequenter gezien, en men wijt dit onder andere aan een toenemend gebruik van geneesmiddelen zoals ACE-inhibitoren, sartanen en spironolacton. Bij gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan in combinatie met spironolacton bij de behandeling van ernstig hartfalen is voorzichtigheid geboden, zeker bij patiënten met verminderde nierfunctie; de dosis spironolacton mag bij deze associaties in ieder geval niet meer dan 50 mg per dag bedragen [zie Folia juni 2004]. Andere frequent gebruikte geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken

zijn NSAID's en heparines (ook de heparines met laag moleculair gewicht, zie "Nota" bij dit artikel), zeker wanneer nog andere risicofactoren voor hyperkaliëmie bestaan.

Bij risicopatiënten (o.a. ouderen, diabetici) dienen de geneesmiddelen vermeld in Tabel 1 gestart te worden aan een lage dosis, en moet men overwegen de kaliumserumconcentraties te controleren na 1 week en bij elke dosisverhoging. Er bestaan echter geen precieze richtlijnen over de frequentie van de kaliumbepaling; deze is functie van de ernst van nierfalen, het bestaan van diabetes en de inname van meerdere geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken.

- Andere oorzaken van hyperkaliëmie zijn onder andere: *overmatige inname van kalium via het dieet* [voedingsmiddelen met hoog kaliumgehalte zijn: bepaalde zoutsubstituten, vijgen, zeewier, chocolade, zemelen en tarwekiemen, bepaalde groenten (o.a. spinazie, tomaten, wortelen, aardappelen, broccoli, champignons) en fruitsoorten (o.a. bananen, kiwi, mango)]; *bloedtransfusie* (door hemolyse); *hypoadosteronisme* (bv. bij diabetische nefropathie, chronisch nierfalen of gebruik van NSAID's); *bijnierinsufficiëntie* (bv. bij ziekte van Addison), *te vlugge intraveneuze toediening van kalium* bv. bij hypokaliëmie; toediening van *totale parenterale voeding* met hoge concentratie aan kalium; *shift van kalium van intracellulair naar extracellulair* (bv. bij rhabdomyolyse, tumorklysis-syndroom, acidose, zware inspanning).

### Aanpak van hyperkaliëmie

De aanpak van hyperkaliëmie is gericht op het normaliseren van de kaliumserumconcentraties, de preventie van complicaties, en de aanpak van de onderliggende oorzaken.

- Ernstige hyperkaliëmie ( $K^+ > 6,5$  mmol/l, of  $K^+ > 6,0$  mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring, met eventueel noodzaak voor toediening van calcium, natriumwaterstofcarbonaat, insuline + glucose,  $\beta_2$ -agonisten en/of lisdiuretica, en voor dialyse.

- Bij minder ernstige hyperkaliëmie kan behandeld worden met een lisdiureticum. Kaliuminname via het dieet moet worden beperkt en de geneesmiddelen die de kaliëmie kunnen verhogen, worden in de mate van het mogelijke gestopt. Bij patiënten met nierfalen kan dialyse noodzakelijk zijn.

### Voorzorgen om recidieven van hyperkaliëmie te voorkomen

In de eerste plaats dienen, voor zover mogelijk, de geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, gestopt te worden. Gezien het gunstig effect van ACE-inhibitoren en sartanen op de progressie van nierlijden bij bepaalde patiënten [zie Folia november 2004] kan het evenwel aangewezen zijn deze voort te zetten, eventueel in lagere doses. Andere maatregelen kunnen zijn: beperken van de kaliuminname via het dieet tot 40 à 60 mmol per dag, starten van diuretica (thiazidediuretica bij patiënten met behouden nierfunctie, lisdiuretica bij patiënten met een creatinineklaring  $< 40$  ml/min), toedienen van kaliumbinders (bv. kayexalaat).

## Tabel 1. Geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen uitlokken

*Geneesmiddelen die kaliumflux van intracellulair naar extracellulair beïnvloeden*

β-blokkers (vermeld in sommige handboeken, maar weinig documentatie om de klinische impact van het risico te evalueren), digoxine (bij overdosering), hyperosmolare oplossingen (mannitol, glucose), suxamethonium

*Kaliumbevattende middelen*

Kaliumsupplementen, bepaalde zoutsubstituten, bepaalde kruiden [bv. paardenstaart (heermoes, Equisetum arvense), paardenbloem (Taraxacum officinale), luzerne (alfalfa, Medicago sativa), brandnetel (Urtica dioica)]

*Geneesmiddelen die de aldosteronsecretie verminderen*

ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren, NSAID's, heparines, ciclosporine, tacrolimus

*Geneesmiddelen die de binding van aldosteron aan diens receptor inhiberen*

Spironolacton, drospirenon, canrenoaat

*Geneesmiddelen die de renale epitheliale natriumkanalen inhiberen*

Kaliumsparende diuretica (amiloride, triamteren), trimethoprim, pentamidine.

*Andere geneesmiddelen*

Erythropoëties

## Nuttige referentie

Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL en Seckl JR. Hyperkalaemia. *Brit Med J* 2009;339:b4114

## Nota

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent een gele fiche betreffende het optreden van hyperkaliëmie (6,1 mmol/l) bij een 70-jarige man met diabetes, 2 à 3 dagen na starten van een behandeling met enoxaparine (Clexane®). De patiënt was gehospitaliseerd omwille van septische shock ten gevolge van nierinfectie, met licht nierfalen tot gevolg (geen verdere details bekend); enoxaparine was gestart ter preventie van trombo-embolische complicaties. Enoxaparine werd gestopt en de hyperkaliëmie werd behandeld (o.a. glucose + insuline, kayexalaat). Bij hertoediening van enoxaparine trad opnieuw hyperkaliëmie op. Volgens *Meyler's Side Effects of Drugs* en *Martindale* kunnen alle heparines, met inbegrip van de heparines met laag moleculair gewicht, in zeldzame gevallen hyperkaliëmie veroorzaken, vooral bij behandeling gedurende meer dan 7 dagen, en kan deze zeker in aanwezigheid van andere risicofactoren klinisch belangrijk zijn.

- Met Farmanet worden in België gegevens verzameld over terugbetaalde geneesmiddelen die via de openbare apotheken worden afgeleverd. Een analyse van de gegevens van 2005 toont dat in de oudere populatie (65-79 jaar, > 80 jaar) een ACE-inhibitor/sartaan frequent werd voorgeschreven samen met een NSAID of spironolacton [*Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:1014-9]. Zo bijvoorbeeld werd de combinatie ACE-inhibitor/sartaan + NSAID minstens eenmaal voorgeschreven bij 25% (65-79 jaar) resp. 22% (> 80 jaar) van de populatie; de combinatie ACE-inhibitor/sartaan + spironolacton bij 5,8% (65-79 jaar) resp. 9,9% (> 80 jaar). Dergelijke combinaties zijn in de oudere populatie belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van acuut nierfalen en/of hyperkaliëmie.

## DE HERZIENE VACCINATIEFICHES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad

De vaccinatiefiches van de Hoge Gezondheidsraad werden herzien [zie [www.health.fgov.be/shc/vaccinatie](http://www.health.fgov.be/shc/vaccinatie), datum: mei 2009]. Het gaat om kleine aanpassingen waarover hieronder meer uitleg; de gegevens in dit artikel zijn afkomstig uit de herziene fiches, tenzij expliciet anders vermeld.

Met deze gegevens werd ook rekening gehouden in de editie 2010 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. In deze editie worden voor de verschillende vaccins de adviezen van de Hoge Gezondheidsraad, al dan niet verkort, weergegeven onder een aparte rubriekstitel, met eventueel commentaren van het B.C.F.I.

### Vaccinatie van kinderen en adolescenten

- De kalender van de basisvaccinaties aanbevelen bij het kind en de adolescent (versie mei 2009, zal vermeld worden in editie 2010 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium) is niet gewijzigd ten opzichte van de kalender 2008. De vaccins die opgenomen zijn in de basisvaccinatiekalender (kinderen en adolescenten), worden gratis aangeboden door de Gemeenschappen, behalve de vaccins tegen rotavirus en tegen humaan papillomavirus: deze worden wel gedeeltelijk terugbetaald door het RIZIV (situatie op 01/03/2010).

- Voor de **vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b (Hib) en tegen kinkhoest** wordt in de herziene fiches extra benadrukt dat het belangrijk is de vaccinatie te starten op de leeftijd van 8 weken. Het vaccinatieschema voor Hib dient afgewerkt te zijn op de leeftijd van 15 maanden: het risico van ernstige infectie is immers het hoogst op zeer jonge leeftijd maar de herhalingsinenting op de leeftijd van 15 maanden is noodzakelijk voor afdoende bescherming op langere termijn.

-Voor de **primovaccinatie tegen hepatitis B** van jonge adolescenten kon tot voor kort enkel een schema met drie doses, met gebruik van een pediatriesch vaccin, toegepast worden (schema 0-1-6 maanden). Sinds kort kan ook een schema toegepast worden met 2 doses (schema 0-6 maanden), met gebruik van een vaccin voor volwassenen: momenteel wordt enkel voor Engerix B® (20 µg/ml) deze mogelijkheid in de bijsluiting vermeld (situatie op 01/03/2010).

- In de Vlaamse Gemeenschap werd voor de vaccinatie van de leerlingen van het eerste jaar secundair onderwijs die nog niet waren gevaccineerd tegen hepatitis B, overgeschakeld op het schema met twee doses (gebruik van Engerix B® 20 µg/ml).
- In de Franse Gemeenschap wordt voor deze groep van adolescenten nog steeds het schema met drie doses toegepast (gebruik van Hbvaxpro junior®).

- Voor de **vaccinatie tegen rotavirus** zijn twee vaccins beschikbaar: Rotarix® (2 doses op de leeftijd van 8 weken en 12 weken) en RotaTeq® (3 doses op de leeftijd van 8, 12 en 16 weken). De Hoge Gezondheidsraad benadrukt dat elk gestart vaccinatieschema moet afgewerkt worden met het vaccin van dezelfde producent, en dat de laatste dosis niet na de leeftijd van 6 maanden mag worden toegediend. [N.v.d.r.: de juiste plaats van vaccinatie tegen rotavirus in landen zoals het onze waar mortaliteit door dit virus zeer laag is, is ter discussie, zie ook Folia juli 2006 en februari 2007].

- De **vaccinatie tegen pneumokokken** bij zuigelingen is in de eerste plaats gericht op de preventie van ernstige, invasieve infecties; de bescherming tegen otitis media en pneumonie is minder duidelijk. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt erop gewe-

zen dat, gezien het gering aantal serotypen in het vaccin, grootschalige en langdurige toepassing van het vaccin zou kunnen leiden tot een verschuiving naar serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen. In de Verenigde Staten, waar sinds de veralgemeende vaccinatie tegen pneumokokken van jonge kinderen een significante daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties wordt gezien, wordt het beschermend effect inderdaad lichtjes afgevlakt ten gevolge van verschuiving naar invasieve infecties door serotypes die niet in het vaccin zijn opgenomen. Voor België wijzen recente gegevens bij kinderen jonger dan 5 jaar op een daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties door de serotypes opgenomen in het vaccin, maar niet van de globale incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (een stijging wordt vooral gezien voor serotypen 1, 7F en 19A). In de Verenigde Staten zijn er ook aanwijzingen van een verminderde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties bij oudere kinderen en volwassenen, en dit wordt verklaard door

de groepsimmunitet (*herd immunity*, d.w.z. dat dankzij de vaccinatie van de jonge kinderen, de kiem minder circuleert, en zo indirect ook niet-gevaccineerden worden beschermd). Voor België zijn er momenteel geen gegevens beschikbaar bij personen ouder dan 65 jaar.

### Vaccinatie van volwassenen

-Voor de **vaccinatie tegen hepatitis A** werd aan de groepen waarvoor vaccinatie wordt aanbevolen, ook de groep personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land met hoge hepatitis A-prevalentie, toegevoegd.

-Voor de **vaccinatie tegen hepatitis B** heeft de Hoge Gezondheidsraad een aantal risicogroepen geëxpliciteerd waarvoor vaccinatie wordt aanbevolen: mannelijke homoseksuelen, prostituees, druggebruikers, patiënten met een diagnose van een seksueel overdraagbare infectie en mensen met veelvuldige seksuele partners. Voor deze toegevoegde risicogroepen is geen terugbetaling voorzien.

## Flash

- Het is bekend dat **antipsychotica metabole ongewenste effecten** (o.a. gewichtstoename, hyperlipidemie, hyperglykemie) kunnen veroorzaken; men vermoedt dat er wel verschillen zijn in de grootte van dit risico tussen de antipsychotica [zie Folia februari 2006 en juni 2009]. Gegevens over metabole ongewenste effecten bij kinderen en adolescenten zijn schaars. Een cohort-studie (SATIETY-studie), uitgevoerd in de Verenigde Staten bij 272 kinderen en adolescenten (4 tot 19 jaar oud) behandeld met aripiprazol, olanzapine, quetiapine of risperidon levert meer informatie [JAMA 2009;302:1765-73, met editoriaal 1811-2]. Na behandeling gedurende 11 weken werd een duidelijke gewichtstoename gezien

bij de patiënten op antipsychotica (variërend van + 4,4 kg met aripiprazol tot + 8,5 kg met olanzapine), terwijl in de controlegroep de toename verwaarloosbaar was (+ 0,2 kg). Bij meer dan de helft van de behandelde patiënten bedroeg de gewichtstoename meer dan 7% van het lichaamsgewicht. Er waren ook negatieve effecten op het lipidenprofiel en de glucose- en insulinespiegels, maar deze effecten waren niet steeds statistisch significant. In de "Samenvattingen van de Kenmerken van het Product" (de wetenschappelijke bijsluiters) in België is gebruik bij kinderen en adolescenten zeker niet altijd een vermelde indicatie; de ervaring in deze populatie is gering en er zijn veel onzekerheden, bijvoorbeeld over de optimale dosis.

### **Ciclesonide**

(Alvesco®▼, Hoofdstuk 4.1.4.)

#### **Plaatsbepaling**

- Ciclesonide is een nieuw inhalatiecorticosteroid dat beschikbaar is in doseeraerosol. Het is een prodrug die gemetaboliseerd wordt ter hoogte van de longen tot een actieve metaboliet. De doeltreffendheid van ciclesonide lijkt vergelijkbaar met deze van de andere inhalatiecorticosteroiden aan equivalente doses. Er zijn geen bewijzen dat ciclesonide minder systemische ongewenste effecten zou uitlokken. Het wordt eenmaal daags toegediend.

#### **Indicatie**

- Persisterend astma bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar. Het RIZIV voorziet geen terugbetaling van ciclesonide (situatie op 10/03/10).

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten gelijkaardig aan deze van de andere inhalatiecorticosteroiden (heesheid, geïrriteerde keel, orale schimmelinfecties).  
- Zoals met de andere inhalatiecorticosteroiden kunnen systemische effecten optreden, vooral bij langdurige toediening van hoge doses.

#### **Interacties**

- Gezien CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat tussenkomt in de afbraak van de actieve metaboliet van ciclesonide, kan gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-inhibitor leiden tot een verhoging van de serumspiegels van de actieve metaboliet.

**Posologie:** 160 µg eenmaal per dag.

### **Studies**

- Er zijn zeer weinig vergelijkende studies met andere inhalatiecorticosteroiden. De huidige beschikbare gegevens wijzen op een gelijkaardige doeltreffendheid van ciclesonide ten opzichte van budesonide en fluticason aan equivalente doses, maar laten geen conclusies toe wat betreft het risico van systemische ongewenste effecten, vooral op lange termijn.

### **Lacosamide**

(Vimpat®▼, Hoofdstuk 6.6.7.)

#### **Plaatsbepaling**

- Lacosamide is een nieuw anti-epilepticum waarvan het werkingsmechanisme niet volledig duidelijk is. Het zou o.a. werken door vermindering van de activiteit van de natriumkanalen. Lacosamide is een mogelijke aanvulling bij de aanpak van partiële epilepsie, maar er zijn geen bewijzen dat lacosamide doeltreffender is dan de andere reeds beschikbare anti-epileptica.

#### **Indicatie**

- Behandeling van partiële epileptische aanvallen, met of zonder secundaire veralgemening, in associatie met andere anti-epileptica, bij patiënten ouder dan 16 jaar. Het RIZIV voorziet terugbetaling van lacosamide (categorie a volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met « a priori » controle) bij falen van een behandeling met minstens drie anti-epileptica.

#### **Ongewenste effecten**

- Zoals met de andere anti-epileptica: neuropsychiatrische en digestieve stoornissen (vooral duizeligheid, hoofdpijn, diplopie, nausea).



- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van aritmie en syncopes.

### Contra-indicaties

- Tweede- en derdegraads-atrioventriculair blok.

### Interacties

- Farmacodynamische interacties met andere geneesmiddelen die de atrioventriculaire geleiding beïnvloeden, zijn mogelijk (o.a. carbamazepine, lamotrigine, pregabaline).

**Posologie:** 100 à 200 mg per dag in twee giften.

### Studies

- Er zijn geen vergelijkende studies met andere anti-epileptica.

### Plerixafor

(Mozobil®▼, Hoofdstuk 10.8.)

Plerixafor is een immunostimulans, voor hospitaalgebruik, dat gebruikt wordt in associatie met *granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF) om de circulerende leukocytenpiegels en het aantal hematopoëtische stamcellen te verhogen vóór hun collecte met het oog op een autologe transplantatie bij patiënten met lymfoom of multipel myeloom. De voornaamste ongewenste effecten van plerixafor zijn overgevoelighedsreacties en reacties op de injectieplaats. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

### Engerix B® en Hbvaxpro®

(Hoofdstuk 9.1.1.1.5.)

We wensen ook te signaleren dat sinds 1 februari 2010 deze vaccins tegen hepatitis B ook terugbetaald worden aan de partner, gezinsleden en huisgenoten van een HBs-antigeen-positief persoon (dus niet meer enkel aan de eerstegraadsverwanten van deze personen).

## Flash

- De redactie van *The Lancet* trok begin februari 2010 de van 1998 daterende publicatie over een mogelijke associatie tussen **vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella, en autisme** terug [*The Lancet* 2010;375:445; *Brit Med J* 2010;340:281 en 294-5]. Hiermee volgt de redactie van *The Lancet* het besluit van een onderzoek uitgevoerd door de Britse *General Medical Council*, waarbij ernstige ethische en wetenschappelijke tekorten bij het uitvoeren

en publiceren van de studie aan het licht werden gesteld. Suggesties van een verband tussen vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella en autisme kregen meerdere jaren geleden veel aandacht, ook in de lekenpers, maar de meeste gegevens die daarover beschikbaar zijn, blijken dus van een dermate slechte kwaliteit dat er geen enkel argument is voor een causaal verband; dit was ook de conclusie in de Folia van juni 2001.

### INTERACTIE TUSSEN BEPAALDE SSRI's EN TAMOXIFEN

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 17/03/10]

De resultaten van een recent verschenen observationele studie suggereren een klinisch significante interactie tussen bepaalde selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's) en tamoxifen [*Brit Med J* 2010;340:c693, met editoriaal c783]. Het gaat om een cohortstudie bij 2.430 vrouwen behandeld met tamoxifen in de secundaire preventie van borstkanker, die daarnaast ook een SSRI of verwant middel (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine) namen ter behandeling van depressie of van warmte-opwellingen ten gevolge van tamoxifen. Bij de vrouwen op paroxetine was er een toenemend risico van overlijden door borstkanker met toenemende duur van de behandeling. Met de andere antidepressiva werd een dergelijke associatie niet gezien. Deze bevinding kan misschien verklaard worden door het feit dat tamoxifen een prodrug is die door tussenkomst van CYP2D6 wordt omgezet in zijn actieve metabooliet endoxifen, en dat paroxetine een krachtige en irreversibele CYP2D6-inhibitor is. De resultaten van een dergelijke observationele studie

dienen echter met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd gezien de mogelijkheid van « confounding factors ». Zo werd er in deze studie bijvoorbeeld geen verhoging van de mortaliteit gezien bij de vrouwen op fluoxetine, eveneens een krachtige CYP2D6-inhibitor; dit kan te maken hebben met het feit dat slechts een gering aantal vrouwen behandeld werd met fluoxetine. Paroxetine en fluoxetine zijn vermeld als krachtige CYP2D6-inhibitoren in de CYP-tabel in de inleiding van het Repertorium (blz.37).

In afwachting van bijkomende gegevens en uit voorzorg raden de auteurs van het editoriaal aan toediening van paroxetine of fluoxetine te vermijden bij vrouwen behandeld met tamoxifen.

De mogelijkheid van interacties met CYP2D6-inhibitoren wordt momenteel niet vermeld in de bijsluiters van de specialiteiten op basis van tamoxifen.

De gegevens worden momenteel geëvalueerd op Europees niveau (bij het *European Medicines Agency*, EMA); we houden u op de hoogte van eventuele beslissingen.

## HET MELDEN VAN ONGEWENSTE EFFECTEN AAN HET CENTRUM VOOR GENEESMIDDELENBEWAKING

De spontane meldingen van vermoedelijke ongewenste effecten door mensen werkzaam in de gezondheidssector vormen een belangrijke bron van informatie i.v.m. de veiligheid van geneesmiddelen. Deze meldingen kunnen immers signalen genereren die op een mogelijke relatie tussen het gebruik van een bepaald geneesmiddel en een ongewenst effect wijzen. Naast de noodzaak te beschikken over een voldoende aantal meldingen, is ook de kwaliteit van de meldingen van belang. Voor een goede kwaliteit is volgende informatie essentieel: de tijdsrelatie tussen de inname van het geneesmiddel en het ongewenst effect, de comediatie en comorbiditeit, en het resultaat van een eventuele “dechallenge-rechallenge”.

### Wat in het bijzonder melden?

Men kan alle medische verschijnselen melden die men van belang acht of die abnormaal lijken binnen de context van het gebruik van een geneesmiddel, zelfs indien de medicamenteuze oorzaak niet zeker is. Volgende ongewenste effecten zijn echter in het bijzonder het melden waard.

- **Ernstige effecten:** wanneer sprake is van overlijden of levensgevaar, hospitalisatie of verlenging van de duur ervan, blijvende of significante arbeidsongeschiktheid/invaliditeit of aangeboren afwijkingen.
- **Onverwachte effecten:** effecten waarvan de aard, de ernst of de evolutie niet overeenstemt met wat in de bijsluiters van het verdachte middel wordt vermeld.
- **Verdachte effecten:** effecten die bekend zijn maar waarvan de frequentie, de ernst of de uitkomst abnormaal is.

- **Effecten in bijzondere situaties:** na toediening aan *kwetsbare groepen* (bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen), na toediening van *vaccins, bij het overschakelen* van een “origineel” naar een “generisch” geneesmiddel of omgekeerd, na toediening van een *recent gecommercialiseerd geneesmiddel* (zie hieronder) en na “*oneigenlijk*” gebruik (met inbegrip van “off-label use”).

Melden kan gebeuren via de papieren gele fiche, en zal vanaf eind 2010 ook online kunnen gebeuren.

### De specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel: symbool ▼

Voor geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel is op het ogenblik van de commercialisering de ervaring nog gering en bijgevolg het veiligheidsprofiel nog niet goed bekend. Om die reden worden deze middelen van nabij gevolgd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking: de gezondheidszorgbeoefenaars worden aangemoedigd om de vermoedelijke ongewenste effecten met deze geneesmiddelen systematisch te melden, zelfs bij twijfel over het oorzakelijke verband. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (papier en online versie) worden deze specialiteiten gedurende de eerste drie jaar na de commercialisering aangeduid met het symbool ▼; de lijst van alle betrokken specialiteiten is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be). Vanaf nu zullen de recent gecommercialiseerde specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel maandelijks worden gepubliceerd in de Folia.

