

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Januari 2011
Volume 38
Nummer 1

Geneesmiddelenintoxicaties:
aanpak in de eerste lijn

> **blz. 1**

Goed om te weten: hormonale
substitutie therapie en risico van
invasieve borstkanker

> **blz. 4**

Protonpompinhibitoren en
clopidogrel: geen evidentie van
klinisch significante interactie

> **blz. 6**

Recente informatie december 2010

> **blz. 8**

De tweede uitgave van het
Therapeutisch Magistraal
Formularium

> **blz. 9**

Geneesmiddelenbewaking: online
melden van ongewenste effecten via
de website www.gelefiche.be

> **blz. 9**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Huisartsen worden gelukkig slechts zelden geconfronteerd met levensbedreigende geneesmiddelenintoxicaties. Toch kan snel en gepast handelen van het grootste belang zijn. Daarom is het nuttig de kennis daarover nu en dan bij te werken. In deze Folia staat wat de planmatige aanpak moet zijn, en welke middelen daarbij kunnen helpen, maar ook wat men beter niet doet.

Van interacties tussen geneesmiddelen, of tussen geneesmiddelen en voeding, is het klinische belang, zeker voor de concrete praktijksituatie, dikwijls moeilijk in te schatten. Er zijn dan ook heel wat factoren die dit kunnen beïnvloeden. Omdat ook genetische varianten een belangrijke rol kunnen spelen lijkt het soms aantrekkelijk om genetische tests uit te voeren en zo te bepalen voor wie een interactie belangrijk kan zijn. Het is echter belangrijk om steeds voor ogen te houden welke winst men daarvan kan verwachten. Voor de mogelijke interactie tussen protonpompinhibitoren en clopidogrel lijkt de winst van genetisch onderzoek onvoldoende, en helpt dit onderzoek niet de behandeling te optimaliseren.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

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

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

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

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

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 (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

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. Vantieghem.

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 redactiebureau. 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.

GENEESMIDDELENINTOXICATIES: AANPAK IN DE EERSTE LIJN

In dit artikel worden de belangrijkste maatregelen besproken wanneer men in de eerste lijn geconfronteerd wordt met een mogelijke geneesmiddelenintoxicatie. Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum, dat dag en nacht beschikbaar is op 070 245 245.

Een planmatige aanpak is belangrijk.

- Waar nodig hebben het ondersteunen van de vitale functies en het beveiligen van de luchtweg de hoogste prioriteit, samen met het inschakelen van de hulpdiensten.

- Bepaalde symptomen kunnen reeds in de eerste lijn een dringende medicamenteuze behandeling vergen, bv. respiratoire depressie door opiaatintoxicatie (naloxon toedienen), ernstige convulsies (diazepam rectaal toedienen), ernstige agitatie (een benzodiazepine of een antipsychoticum toedienen), ernstige hypoglykemie (glucose of glucagon toedienen).

- Vervolgens dient de ernst van de intoxicatie te worden ingeschat, o.a. op basis van (hetero)-anamnese en klinisch onderzoek.

- Met uitzondering van glucose, glucagon en naloxon, zijn specifieke antidota in de eerste lijn slechts zelden aangewezen.

- Hoewel toediening van actieve kool zinvol kan zijn, wordt het in de Belgische situatie in principe niet aanbevolen voor gebruik in de eerste lijn.

Acute intoxicatie door inname van geneesmiddelen, intentioneel of accidenteel, komt vaak voor, met wisselende ernst. Volgens het "Activiteitenverslag 2008" van het Antigifcentrum gaven volgende geneesmiddelenklassen aanleiding tot het grootste aantal oproepen (in volgorde van frequentie).

- Bij kinderen, meestal als gevolg van accidentele inname of therapeutische vergissing: geneesmiddelen i.v.m. het centrale zenuwstelsel (vooral benzodiazepines), geneesmiddelen i.v.m. het ademhalingsstelsel (vooral antitussiva), preparaten voor uitwendig gebruik (vooral ontsmettingsmiddelen op basis van alcohol), analgetica.

- Bij volwassenen (in bijna de helft van de gevallen in het kader van een zelfmoordpoging): geneesmiddelen i.v.m. het centrale zenuwstelsel (vooral benzo-

diazepines en antidepressiva), analgetica (NSAID's, paracetamol, narcotische analgetica).

Bij een mogelijke geneesmiddelenintoxicatie zijn een planmatige aanpak en behandeling belangrijk. Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum, dat dag en nacht beschikbaar is via 070 245 245.

Ondersteunen van de vitale functies en symptomatische behandeling

Als de vitale parameters bedreigd zijn, moeten de hulpdiensten onmiddellijk worden gebeld (nummer 100 of 112), met de vraag naar MUG-bijstand. Ondertussen moeten de klassieke ondersteunende maatregelen worden genomen (bv. vrijmaken van de luchtweg, reanimatie); ook het plaatsen van een intraveneuze lijn kan nuttig zijn.

Bepaalde symptomen kunnen reeds in de eerste lijn dringende medicamenteuze behandeling vergen. Ze worden vermeld in

de tabel, waarin ook de keuze en de dosis van de eventueel toe te dienen geneesmiddelen worden gegeven.

Symptomen die dringende medicatie kunnen vergen, met keuze van geneesmiddel en dosis

Respiratoire depressie door opiaatintoxicatie	<p>Naloxon (amp. 0,4 mg/1ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niet-opiaatafhankelijke patiënten <ul style="list-style-type: none"> - traag i.v.: startdosis 0,4 mg (verdund), indien nodig te herhalen om de 2 à 3 minuten (maximale dosis 10 mg); - i.m.: startdosis 0,4 mg (onverdund), indien nodig te herhalen om de 2 à 3 minuten (maximale dosis 10 mg); • Opiaatafhankelijke patiënten: titratie met lagere startdosis (0,1 à 0,2 mg per keer) gezien het risico van acute ontweningsverschijnselen.
Ernstige hypoglykemie	<p>Glucose (i.v.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinderen: 10%-glucoseoplossing met een aanvangsdosis van 0,5 g (= 5 ml) per kg lichaamsgewicht. • Volwassenen: 50%-glucoseoplossing met een maximale aanvangsdosis van 25 g; in de meeste gevallen volstaat een dosis van 10 tot 15 g. <p>Glucagon (i.m.) (hypokit 1 mg + 1 ml spuit solv.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 8 jaar (of lichaamsgewicht < 25 kg): 0,5 mg • > 8 jaar en volwassenen: 1 mg <p>Bij onvoldoende respons na 10 minuten, overschakelen op glucose i.v.</p>
Convulsies	<p>Diazepam rectaal (amp. 10 mg/2 ml) (via rectiole)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 jaar: 0,5 mg/kg • 1 - 3 jaar: 5 mg (0,2 à 0,5 mg/kg) • > 3 jaar: 10 mg (0,2 à 0,5 mg/kg) • volwassenen: 10 tot 20 mg
Ernstige agitatie	<p>Benzodiazepine of antipsychoticum, oraal of, indien dit onmogelijk is, intramusculair (bv. lorazepam 2 mg, eventueel te herhalen na 45 à 60 minuten; haloperidol 5 mg i.m.)</p>
Ernstig braken	<p>Metoclopramide i.m. (amp. 10 mg/2 ml): 10 mg, te herhalen tot max. 1 mg/kg</p>

Enkele commentaren

- *Respiratoire depressie door opiaatintoxicatie* maakt dringende toediening van naloxon noodzakelijk. Aangezien de werkingsduur van naloxon korter is dan deze van de opiaten, dient rekening te worden gehouden met mogelijk opnieuw optreden van

centrale depressie, en is ziekenhuisopname met voldoende lang toezicht wenselijk.

- *Respiratoire depressie ten gevolge van benzodiazepine-intoxicatie* is zelden ernstig, tenzij ook andere sederende middelen of alcohol werden ingenomen. Toediening van flumazenil, een benzodiazepine-antago-

nist, is niet zonder gevaar (o.a. risico van acute ontweningsverschijnselen zoals ernstige agitatie, en van convulsies, zeker bij inname van andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen) en is in principe niet aangewezen in de eerste lijn.

- *Bewustzijnsstoornissen* moeten steeds doen denken aan *hypoglykemie*. Bij ernstige hypoglykemie komt hypertone glucose of glucagon in aanmerking. Intraveneuze toediening van glucose is de eerste keuze, maar bij extravasatie kan door de hypertone glucose weefselnecrose optreden. Het nut van glucagon bij hypoglykemie door hypoglykemiërende sulfamiden wordt betwist.
- *Langdurige convulsies* (langer dan 5 à 10 minuten) of herhaalde aanvallen met onvoldoende herstel tussenin, vereisen een dringende aanpak. Indien in afwachting van gespecialiseerde hulp (bv. de aankomst van het MUG-team) beslist wordt om reeds medicamenteus te behandelen, is diazepam rectaal de eerste keuze.
- *Ernstige agitatie*, bv. na intoxicatie met psychotrope middelen, kan toediening van een benzodiazepine of een antipsychoticum vereisen. Bij patiënten met agitatie ten gevolge van intoxicatie met sederende middelen of alcohol, kan parenterale toediening van een benzodiazepine leiden tot respiratoire depressie.
- *Ernstig braken* kan optreden na intoxicatie met o.a. digoxine, lithium, ijzer, theofylline, paracetamol. Metoclopramide kan verlichting bieden.

Inschatten van de ernst van de intoxicatie

Samen met de eventuele bovenvermelde maatregelen moet de ernst van de intoxicatie worden ingeschat, steunend op de (hetero-)anamnese, waarbij informatie ver-

zameld wordt in verband met de aard van het (de) ingenomen geneesmiddel(en), de veronderstelde ingenomen hoeveelheid, het tijdstip van de inname en de eventuele gelijktijdige inname van alcohol of drugs. Benadrukt moet worden dat de anamnese onbetrouwbare gegevens kan opleveren en kan leiden tot onderschatting van de ernst van de toestand.

Ook gegevens uit het klinisch onderzoek zijn belangrijk, maar de afwezigheid van symptomen kan misleidend geruststellend zijn, bv. bij paracetamolintoxicatie waarbij de symptomen pas zeer laat optreden. In geval van intentionele intoxicatie mogen dringende psychiatrische evaluatie en hulpverlening niet vergeten worden.

Tegengaan van de gastro-intestinale resorptie

Over technieken om gastro-intestinale resorptie tegen te gaan, zijn er geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies beschikbaar, en werden op basis van consensus van experts de volgende richtlijnen opgesteld.

- *Actieve kool* als adsorberend middel is zinvol voor de meeste potentieel gevaarlijke intoxicaties indien het binnen het uur na de intoxicatie wordt toegediend; het nut ervan bij latere toediening (tot 4 uur na de intoxicatie) is onzeker. Gebruik in de eerste lijn is in België in principe niet aanbevolen omdat de potentiële voordelen niet opwegen tegen de risico's bij onvoldoende kennis van de contra-indicaties, en omdat de spoedgevallendiensten nooit ver weg zijn.
- *Maagspoeling* wordt ook in gespecialiseerd milieu nog zelden toegepast, en is zeker geen optie in de eerste lijn. Factoren zoals de ernst van de intoxicatie, de

kans dat een maagspoeling een klinisch belangrijke hoeveelheid zal verwijderen (o.a. afhankelijk van de tijd sinds de inname) en het risico van de procedure (o.a. aspiratie, slokdarmtrauma), moeten worden afgewogen.

- Uitlokken van braken met *ipecaasiroop* heeft geen plaats meer.
- Voor het gebruik van *laxativa* of van *melk* bij intoxicaties zijn er geen argumenten.

Antidota

- *Glucose* en *glucagon* zijn aangewezen bij ernstige hypoglykemie, bv. door overdosering van hypoglykemiërende middelen (cf. supra).
- *Naloxon* is nuttig in geval van respiratoire depressie door opiaatintoxicatie (cf. supra).
- *Flumazenil* is in het kader van een benzodiazepine-intoxicatie in principe niet aangewezen in de eerste lijn (cf. supra).
- *Acetylcysteïne* wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol (optimaal binnen de 8 uren na inname); in de Belgische situatie waar spoedgevallendiensten nooit ver weg zijn, is de toediening

van acetylcysteïne vóór de ziekenhuisopname niet wenselijk en ook niet haalbaar.

In een ziekenhuis dat patiënten met een acute intoxicatie opvangt, dient uiteraard een reeks antidota in voorraad te zijn. Op de website van het Antigifcentrum (www.antigifcentrum.be) is gedetailleerde uitleg te vinden over deze antidota en over waar ze kunnen verkregen worden.

Enkele referenties

Anoniem. Intoxication aiguë par ingestion médicamenteuse: premiers soins. Traiter une détresse vitale, évaluer le risque d'aggravation, et, le cas échéant, de détresse psychique. *La Revue Prescrire* 2010;30:356-64

Philips H, D Sutter A, Buylaert W, De Paepe P, Calle P en Schrans D. Gebruik van medicatie bij urgenties. Via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/ab_medicatie_bij_urgenties.pdf

Website van het Antigifcentrum: <http://www.antigifcentrum.be/sommaire.php?lang=nl>, kies "Gezondheidswerkers"

Goed om te weten

HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE EN RISICO VAN INVASIEVE BORSTANKER

[Reeds verschenen in de rubriek Goed om te weten" op onze website op 22/11/2010]

Ongeveer 5 jaar na stoppen van hormonale substitutietherapie is er nog steeds een verhoogd risico van invasieve borstkanker.

In de *JAMA* verschenen op 20 oktober 2010 [2010;304:1684-92, met editoriaal 1719-20] de resultaten van een follow-up van een van de studies van de *Women's Health Initiative* (WHI).

- De oorspronkelijke publicatie van deze studie dateert van 2002. Het ging om een

gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie over hormonale substitutietherapie (HST) op basis van geconjugeerde oestrogenen + medroxyprogesteronacetaat. Deze studie werd in 2002 vroegtijdig gestopt, na een gemiddelde behandelingsduur van 5,6 jaar, omwille van een verhoogd risico van

invasieve borstkanker en coronaire acciden-
ten; de risico-batenverhouding werd om-
wille van deze risicotoename's ongunstig
bevonden, ondanks een daling van het risico
van colorectale kanker en van fracturen [zie
Folia november 2002 en oktober 2003].

- In de Folia van mei 2008 werden de resul-
taten besproken van een bijkomende follow-
up van gemiddeld 2,4 jaar na stoppen van de
HST (totale follow-upduur dus ongeveer 8
jaar): de resultaten wezen nog steeds op een
verhoogd risico van invasieve borstkanker.

- In de *JAMA*-studie van 2010 worden
de resultaten in verband met borstkanker-
risico besproken na een bijkomende fol-
low-up van meer dan 5 jaar na stoppen van
de HST; de totale follow-upduur bedroeg
gemiddeld 11 jaar.

- Meer dan 5 jaar na stoppen van de studie
bleef het risico van invasieve borstkanker
bij de vrouwen die HST hadden geno-
men statisch significant verhoogd: inci-
dentie van 0,42% per jaar ten opzichte
van 0,34% per jaar onder placebo. Dit
komt overeen met een *Number Needed to
Harm* (NNH) van 1.250 per jaar (bere-
kend over een totale follow-up van 11
jaar, waarvan gemiddeld 5,6 jaar behan-
deling en 5,4 jaar follow-up na stoppen
van de behandeling), d.w.z. dat per 1.250
vrouwen die HST hadden genomen, er
per jaar één bijkomend geval was van in-
vasieve borstkanker t.o.v placebo.

Ter vergelijking, de NNH in de oor-
spronkelijke publicatie van 2002 bedroeg
eveneens 1.250 per jaar (berekend over
een behandelingsduur van gemiddeld 5,6
jaar): dit wijst er dus op dat het extra ri-
sico van invasieve borstkanker door HST
in de eerste jaren na stoppen van de be-
handeling niet afneemt.

- De borstkankers in de HST-groep waren
frequentier klierpositief.
- De mortaliteit ten gevolge van borst-
kanker was hoger bij de vrouwen die
HST hadden genomen dan in de place-
bogroep; het verschil was nipt statistisch
significant. Bij de vrouwen die HST had-
den gekregen waren er, vergeleken met
placebo, per jaar per 10.000 vrouwen,
1,3 meer overlijdens ten gevolge van
borstkanker. De gegevens wijzen ook op
een toename van de totale mortaliteit na
borstkankerdiagnose in de HST-groep
per 10.000 vrouwen.

De risico-batenverhouding van HST zoals
toegepast in de hier besproken WHI-studie
(geconjugeerde oestrogenen + medroxy-
progesteronacetaat), blijft dus meer dan
5 jaar na stoppen, ongunstig. De auteur
van het editoriaal benadrukt dat niet be-
wezen is of een kortdurende behandeling
met HST ter verlichting van menopauzale
symptomen, wel veilig is voor wat het risi-
co van borstkanker betreft. Hij dringt erop
aan onderzoek daarover uit te voeren.

PROTONPOMPINHIBITOREN EN CLOPIDOGREL: GEEN EVIDENTIE VAN KLINISCH SIGNIFICANTE INTERACTIE

De omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet en zijn effect op de plaatjesreactiviteit kunnen beïnvloed worden door factoren zoals het gelijktijdig gebruik van protonpompinhibitoren en de aanwezigheid van genetische varianten. Gegevens uit studies met klinische eindpunten, bv. cardiovasculaire events, leveren echter geen argumenten voor een klinisch significante impact van deze factoren. Op basis van de huidige gegevens lijkt het dus gerechtvaardigd protonpompinhibitoren voor te schrijven bij patiënten op clopidogrel die een hoog risico van gastro-intestinale bloedingen hebben. Het lijkt niet zinvol om genetische tests uit te voeren met het doel de behandeling met clopidogrel te optimaliseren.

De mogelijkheid van een interactie tussen protonpompinhibitoren (PPI's) en clopidogrel werd reeds besproken in de Folia van juli 2009 en januari 2010. Deze interactie zou kunnen verklaard worden door het feit dat PPI's (vooral omeprazol) inhibitoren zijn van CYP2C19, het iso-enzym dat tussenkomt in de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet. Er is ook gesuggereerd dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten bij wie het gen dat codeert voor CYP2C19 afwezig of inactief is (« poor metabolizers »). Deze gegevens hebben aanleiding gegeven tot waarschuwingen door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over dit mogelijke risico. Om het belang van een dergelijke interactie na te gaan, volstaat het niet studies uit te voeren over de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet, of de invloed van een geneesmiddel op de plaatjes-aggregatie te onderzoeken; studies met klinische eindpunten, bv. cardiovasculaire events, zijn daarvoor nodig.

Gelijktijdige behandeling met clopidogrel en PPI's

In de *New England Journal of Medicine* [2010;363:1909-17] werden onlangs de

resultaten gepubliceerd van de COGENT-studie, een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie waarbij het effect van omeprazol werd onderzocht bij patiënten behandeld met clopidogrel of acetylsalicylzuur omwille van coronairlijden. De patiënten behandeld met omeprazol vertoonden, vergeleken met placebo, minder klinische gastro-intestinale events (met inbegrip van gastro-intestinale bloedingen); bovendien was er bij deze patiënten geen significante verhoging van het aantal cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardiinfarct, revascularisatie, cerebrovasculair accident), zelfs bij patiënten met hoog risico (bv. na het plaatsen van een stent). Deze studie kent echter een aantal beperkingen, vooral omwille van de geringe statistische *power*.

Experten van de *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), de *American College of Gastroenterology* (ACG) en de *American Heart Association* (AHA) hebben onlangs een consensustekst opgesteld over het gelijktijdige gebruik van thiënoprydines zoals clopidogrel, en PPI's [gepubliceerd op de website van *J Am Coll Cardiol* 2010; doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010]. Bij de

beslissing om een PPI voor te schrijven ter preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten behandeld met clopidogrel, dient men de voordelen en de te verwachten risico's af te wegen, zowel wat betreft de cardiovasculaire als de gastro-intestinale complicaties. Volgens deze consensus tekst is toediening van een PPI enkel aanbevolen bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale bloeding, d.w.z. patiënten met antecedenten van gastro-intestinale bloeding of met meerdere risicofactoren van gastro-intestinale bloeding (gevorderde leeftijd, gelijktijdige inname van anticoagulantia, NSAID's of acetylsalicylzuur). Bij patiënten met een laag risico van gastro-intestinale bloeding is er geen duidelijke evidentie van een voordeel van een dergelijke profylactische behandeling, en systematische toediening van een PPI of een H₂-antihistaminicum is niet aangewezen. Wat eventuele verschillen tussen PPI's onderling betreft, blijkt uit in vitro farmacokinetische gegevens dat alle PPI's CYP2C19 in wisselende mate inhiberen, maar voor omeprazol is de evidentie van een inhiberend effect het grootst. Er zijn geen prospectieve klinische studies beschikbaar waarbij PPI's onderling vergeleken worden bij patiënten behandeld met clopidogrel.

Bepaling van het CYP2C19-genotype

Eveneens in de *New England Journal of Medicine* [2010;363:1704-14] verscheen een studie waarin het CYP2C19-genotype werd bepaald bij patiënten behandeld met clopidogrel omwille van acuut coronaire syndroom of voorkamerfibrillatie. In tegenstelling tot wat in vroegere studies gezien werd, was in deze studie het risico van majeure cardiovasculaire events niet

verhoogd bij patiënten bij wie het gen dat codeert voor CYP2P19 afwezig of inactief was. Deze resultaten wijzen erop dat een afwijkend CYP2C19-genotype alleen niet voldoende is om het klinisch antwoord bij patiënten behandeld met clopidogrel te beïnvloeden. Andere factoren, medische factoren en omgevingsfactoren, komen eveneens tussen in de omzetting van clopidogrel, en de bepaling van het genotype door middel van genetische tests heeft weinig nut om het individueel antwoord op clopidogrel te evalueren [*Stroke* 2010;41:2997-3002].

Deze gegevens lijken geruststellend. Toch blijft de plaats van clopidogrel in de preventie van cardiovasculaire events beperkt: bij bepaalde acute coronaire syndromen, vooral in associatie met acetylsalicylzuur, en in situaties waarbij acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of slecht verdragen wordt.

Prasugrel (Efient®), een ander thiënoprydine, is sinds juni 2010 beschikbaar. Prasugrel kan o.a. gebruikt worden bij patiënten met stenttrombose ondanks behandeling met clopidogrel. Het bloedingsrisico is echter hoger met prasugrel dan met clopidogrel [zie Folia juli 2010]. In de Triton-Timi 38-studie was er geen verhoging van de incidentie van cardiovasculaire events bij gelijktijdig gebruik van een PPI en prasugrel [zie Folia januari 2010].

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd

- **Denosumab (Prolia®▼)**; hoofdstuk 14.18.) is een humaan monoklonaal antilichaam dat de botresorptie vermindert door blokkering van de osteoclastenactiviteit. Denosumab wordt voorgesteld, geassocieerd aan een adequate inname van calcium en vitamine D, voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan. Denosumab wordt om de zes maanden toegediend in één subcutane injectie. De voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale last, huidrupties en infecties; hypocalcemie en gevallen van kaakbeenecrose werden zelden gerapporteerd. De gegevens over de doeltreffendheid van denosumab op het risico van osteoporotische fracturen zijn niet eenduidig. Een meta-analyse van drie gerandomiseerde studies bij postmenopauzale vrouwen toont enerzijds geen daling van het fractuurrisico. Anderzijds blijkt uit een grote placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie bij vrouwen met osteoporose (T-score tussen -4 en -2,5) tussen 60 en 90 jaar, dat een behandeling met denosumab gedurende 3 jaar leidde tot een vermindering van het risico van radiografische wervelfracturen (NNT = 20), niet-vertebrale fracturen en heupfracturen (NNT = 200; d.w.z. dat 200 vrouwen gedurende 3 jaar moesten behandeld worden met denosumab om één bijkomend geval van heupfractuur te voorkomen). Het is moeilijk de plaats van denosumab bij de aanpak van osteoporose te situeren. Dit wegens het gebrek aan vergelijk-

kende gegevens t.o.v. andere voorgestelde behandelingen van osteoporose, en het gebrek aan gegevens in verband met de veiligheid op lange termijn, vooral wat betreft het gekende risico van infecties en kanker met bepaalde monoklonale antilichamen. Men dient ook rekening te houden met de kostprijs; er is momenteel geen terugbetaling voorzien door het RIZIV (situatie op 1 december 2010).

- Een **vaccin tegen 13 types pneumokokken (Prevenar 13®▼)**, hoofdstuk 9.1.2.3.4.) is nu ook beschikbaar voor vaccinatie bij zuigelingen en kinderen tussen 6 weken en 5 jaar. In vergelijking met het oudere vaccin tegen 7 types pneumokokken (Prevenar®) is Prevenar 13® iets minder immunogeen tegen bepaalde serotypes, maar het dekt meer serotypes, waaronder het serotype 19A waarvan de incidentie in België relatief hoog is, vooral bij ernstige pneumokokkeninfecties. Op dit ogenblik zijn er geen studies over het effect van Prevenar 13® op de incidentie van pneumonie of acute middenoorontsteking. Het profiel van ongewenste effecten van Prevenar 13® lijkt vergelijkbaar met dit van Prevenar®. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) vergeleek de geconjugeerde vaccins tegen 7 pneumokokkentypes (Prevenar®), 10 pneumokokkentypes (Synflorix®, zie Folia oktober 2010) en 13 pneumokokkentypes (Prevenar 13®). Op basis van de beschikbare immunologische gegevens en de epidemiologie van pneumokokkeninfecties in België, is de Hoge Gezondheidsraad van mening dat Prevenar® best vervangen

wordt door Prevenar 13® in de basisvaccinatiekalender zodra de huidige overeenkomsten met de gemeenschappen vervallen zijn [zie www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19065671.pdf].

Het primovaccinatieschema van Prevenar 13® is hetzelfde als dit van Prevenar® dat vermeld wordt in de basisvaccinatiekalender (zie tabel 9a. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).

DE TWEDE UITGAVE VAN HET THERAPEUTISCH MAGISTRAAL FORMULARIUM

Het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) wordt opgesteld door de Belgische Farmacopeecommissie en wordt uitgegeven door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De eerste uitgave van het TMF was beperkt tot magistrale bereidingen voor dermatologisch gebruik. De tweede uitgave gaat ook over bereidingen voor systemisch gebruik.

- Een cd-romversie werd eind 2010 gestuurd naar alle apotheken (dus niet naar alle apothekers).
- Een cd-rom en een gedrukte versie zullen tegen eind februari 2011 gestuurd worden naar alle huisartsen, dermatologen, algemene internisten, pediaters en geriateren.

U kunt voor meer informatie contact opnemen via het e-mailadres: ftm-tmf@fagg.be

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

ONLINE MELDEN VAN ONGEWENSTE EFFECTEN VIA DE WEBSITE www.gelefiche.be

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) heeft de website www.gelefiche.be gelanceerd voor het online melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking van ongewenste effecten van geneesmiddelen door de gezondheidszorgbeoefenaars.

Het online melden is een alternatief voor de papieren “gele fiche” met als bedoeling het melden van ongewenste effecten *eenvoudiger en vlotter* te laten verlopen.

Dankzij een *toename* van het *aantal meldingen* en een *betere kwaliteit* ervan, beoogt het FAGG bij te dragen tot een *betere kennis van het veiligheidsprofiel*, en op die manier tot de gebruiksveiligheid van geneesmiddelen.

U vindt meer uitleg over het online melden, alsook algemene informatie over de geneesmiddelenbewaking in het bericht “Online melden van ongewenste effecten via www.gelefiche.be” in de rubriek “Goed om te weten” op de website www.bcfi.be (bericht van 02/12/10).

De papieren “gele fiches” zullen nog steeds worden meegestuurd met het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en driemaal per jaar met de Folia; ze kunnen ook bekomen worden bij het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

Contact Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking:

adversedrugreactions@fagg-afmps.be

