

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juni 2016
Volume 43
Nummer 6

De Transparantiefiches: een update

> **blz. 46**

Recente informatie mei 2016:
tiotropium + olodaterol,
midazolam in buccale oplossing,
pembrolizumab

> **blz. 51**

Goed om te weten: bericht naar
aanleiding van een lezersbrief
over penicillinesiroop in magistrale
bereiding

> **blz. 52**

Geen routinematige perioperatieve
 β -blokkade bij niet-cardiale
heelkunde

> **blz. 52**

Geneesmiddelenbewaking:
hyponatriëmie door geneesmiddelen

> **blz. 54**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar halfjaarlijkse gewoonte verschijnt er in de Folia een update van de Transparantie-fiches. Deze updates bieden de mogelijkheid om in een paar bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics.

Soms staan praktische bezwaren in de weg voor het toepassen van wetenschappelijk goed onderbouwde therapeutische aanbevelingen. Zo is er momenteel in België een probleem om, waar het nodig geacht wordt, het eerstekeuzeantibioticum bij acute bacteriële faryngitis, fenoxymethylpenicilline, in een vloeibare vorm voor te schrijven. In deze Folia wordt uitgelegd dat de mogelijkheid om dit als een magistrale bereiding te verwezenlijken om praktische redenen (kostprijs) niet echt haalbaar is.

De gevolgen van hyponatriëmie zijn vooral ernstig als deze acuut optreedt. Maar ook progressieve hyponatriëmie, veroorzaakt door bijvoorbeeld geneesmiddelen, kan belangrijke morbiditeit geven. Dit laatste vooral als er ook andere risicofactoren aanwezig zijn. In deze Folia wordt de rol van geneesmiddelen bij het ontstaan van hyponatriëmie, en de gevolgen hiervan uiteengezet.

Vanaf 2017 worden er geen gedrukte Folianummers meer verstuurd, en zijn de Folia enkel nog beschikbaar op onze website. Het is dan ook belangrijk dat u via www.bcfi.be een account aanmaakt en aangeeft of u via e-mail de elektronische versie van de Folia wenst te ontvangen. Hierover vindt u meer op de startpagina van de website.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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 Gecommunarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), H. Marsily, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de auspiciën en 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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Stabiele angor

Percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) uitgevoerd tussen 1999 en 2004 had na 15 jaar geen meerwaarde qua overleving bij patiënten met stabiel coronairlijden, vergeleken met medicamenteuze behandeling.

- In de gerandomiseerde COURAGE-trial bij 2.287 patiënten met coronairlijden, werd onmiddellijke PTCA plus optimale medicamenteuze behandeling (acetylsalicylzuur, statine, β -blokker en ACE-inhibitor of sartaan) vergeleken met medicamenteuze behandeling alleen; na 5 jaar was er geen

verschil in mortaliteit en morbiditeit¹. Bij follow-up tot 15 jaar na randomisatie bleek het verschil qua mortaliteit evenmin significant². Het ging over PTCA uitgevoerd tussen 1999 en 2004, en het is niet uitgesloten dat de evolutie van de invasieve techniek dergelijke resultaten zou beïnvloeden.

Jicht

- Bij patiënten met jicht lijkt gebruik van colchicine of van urinezuurverlagende therapie gepaard te gaan met een verminderd cardiovasculair risico en een verminderde mortaliteit.
- Allopurinol blijft bij chronische hyperuricemie de eerstekeuzebehandeling ten opzichte van febuxostat, op basis van de grotere ervaring met allopurinol.

- In een Amerikaanse cohortstudie bij 1.002 patiënten met jicht ging gebruik van colchicine gepaard met een verminderd risico van myocardinfarct, CVA en TIA (primaair eindpunt). Colchicinegebruik ging eveneens gepaard met een lagere mortaliteit (secundair eindpunt). Gerandomiseerd onderzoek is nodig om een causaal verband te kunnen aantonen, vooral omdat het effect in de cohortstudie niet toenam bij een langere behandelingsduur^{3,4}.

- Volgens een cohortstudie in Taiwan (n=40.623) ging urinezuurverlagende therapie (meestal allopurinol of benzbromaron) bij patiënten met jicht gepaard met een daling van de cardiovasculaire en totale mortaliteit. Gerandomiseerd onderzoek is nodig om een causaal verband te kunnen aantonen^{5,6}.

- Een artikel in het Geneesmiddelenbulletin geeft een stand van zaken over de toediening van febuxostat, een xanthine-oxidase-inhibitor

zoals allopurinol, bij patiënten met chronische hyperuricemie⁷. In gerandomiseerde non-inferioriteitsstudies weerspiegelt de daling in de serumurinezuurconcentratie zich niet in een lagere incidentie van jichtaanvallen of een vermindering van tophi ten opzichte van allopurinol. In alle studies werd allopurinol in een suboptimale dosis onderzocht, zodat het effect van febuxostat t.o.v. dit van allopurinol op de serumurinezuurconcentratie wellicht overschat is. De ongewenste effecten van febuxostat op korte termijn zijn vergelijkbaar met deze van allopurinol^{7,8}. Het effect van febuxostat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Er zijn meer langetermijnstudies nodig, zowel naar de werkzaamheid als naar de veiligheid van febuxostat. Voor allopurinol, zoals voor febuxostat, is er weinig hard bewijs van werkzaamheid op het voorkomen van jichtaanvallen of tophi, maar allopurinol blijft, gezien de grotere ervaring, de eerste keuze⁷.

Maagklachten

De tritherapie is voor België nog steeds de eerstekeuzetherapie voor eradicatie van *H. pylori*.

- Bij patiënten met refluxoesofagitis (*gastroesophageal reflux disease* of GERD) was langdurig gebruik van protonpompinhibitoren volgens recent gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek even veilig als een chirurgische ingreep. Bij een gebruiksduur van 5 tot 12 jaar traden zelden ernstige ongewenste effecten op en het risico was vergelijkbaar met dat van een chirurgische ingreep^{9,10}.

- Een meta-analyse van individuele patiëntengegevens afkomstig uit placebogecontroleerde RCT's vond geen causaal verband tussen gebruik van esomeprazol en optreden van respiratoire infecties^{11,12}. Er dient opgemerkt dat de studies relatief gezonde patiënten includeerden. Bij gehospitaliseerde patiënten werd wel een verband vastgesteld tussen gebruik van zuurremmers en *hospital acquired pneumonia*¹².

- Een systematische review met netwerkmeta-analyse, waarbij verschillende therapeutische opties zowel direct als indirect met elkaar vergeleken werden, stelt dat standaard

tritherapie (PPI, amoxicilline, clarithromycine) minder werkzaam is voor eradicatie van *H. pylori* dan verschillende andere behandelingsschema's zoals quadritherapie of sequentiële therapie^{13,14}. Een verlenging van de tritherapie tot meer dan 7 dagen verhoogt de eradicatiegraad, maar doet ook de kans op ongewenste effecten toenemen. De resultaten van deze meta-analyse houden echter geen rekening met de regionale resistentiecijfers voor *H. pylori*. De meeste studies werden uitgevoerd in landen met hoge resistentiecijfers. Tritherapie kan gebruikt worden in regio's waar er weinig resistentie is voor clarithromycine (<20%; 18,4% in 2011 in België; zie https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/helicobacter_pylori/Rapporten/Helicobacter%20pylori%202011.pdf); in andere gevallen kan een korte quadritherapie een goed alternatief zijn¹³. In België stelt BAPCOC nog steeds standaard tritherapie als eerste keuze voor: zie Repertorium hoofdstuk 3.1.

Migraine

Clinical Evidence publiceerde een nieuwe update over migraine bij kinderen¹⁵; de meeste gegevens staan reeds in de Transparantiefiche en wijzigen de conclusies ervan niet.

- Voor de behandeling van de acute migraineaanval bij kinderen vindt men weinig goede studies over paracetamol of NSAID's. Sumatriptan nasaal is het meest bestudeerd en men vindt bij kinderen van 12 tot 17 jaar dat na 2 uur de pijn verminderd is of verdwenen (40% pijnvrij met nasale sumatriptan versus 26% met placebo, 4 RCT's met in totaal 718 deelnemers). De studies waren echter van lage kwaliteit. Er zijn te weinig studies met de andere triptanen om hierover een uitspraak te kunnen doen.

- Ook in verband met de profylactische behandeling van migraine bij kinderen zijn er weinig gegevens. Omwille van schaarse en tegenstrijdige gegevens is het onduidelijk of bij kinderen en adolescenten β -blokkers of flunarizine daarbij werkzaam zijn dan placebo. Topiramaat is in sommige studies wel werkzaam dan placebo bij kinderen en adolescenten, maar de gegevens zijn beperkt en men moet rekening houden met de ongewenste effecten.

Neuropathische pijn

Nieuwe *Cochrane Reviews* vinden onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van NSAID's, buprenorfine en venlafaxine in de behandeling van neuropathische pijn.

- De beschikbare evidentie over de werkzaamheid van NSAID's bij neuropathische pijn (2 RCT's met resp. 209 en 16 patiënten) is van lage kwaliteit, en pijnvermindering ten opzichte van placebo kan niet aangetoond worden¹⁶.

- Geen enkele studie over de werkzaamheid van het opioïd buprenorfine voldeed aan de voor deze analyses vooropgestelde inclusiecriteria (gerandomiseerd, dubbel-

blind, behandelingsduur van minstens twee weken)¹⁷.

- Het bewijs voor de werkzaamheid van het antidepressivum venlafaxine is momenteel te beperkt om dit aan te bevelen als eerste keuze bij neuropathische pijn¹⁸. Een studie (n= 245) toont wel een statistisch significant effect na 6 weken (56% van de patiënten verbeterd versus 34% met placebo).

Obesitas

- De cardiovasculaire veiligheid van de associatie van naltrexon+ bupropion is niet aangetoond.

- Liraglutide geeft bij niet-diabetische patiënten na 1 jaar gemiddeld 5,6 kg meer gewichtsverlies dan placebo; over langetermijneffecten op harde eindpunten en gewichtsevolutie na stoppen zijn er geen gegevens.

- De associatie van naltrexon en bupropion in een preparaat met vertraagde afgifte, werd in 2014 door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurd voor de behandeling van obesitas bij volwassenen [niet gecommmercialiseerd in België, situatie op 01/06/16]. De associatie werd onderzocht naar cardiovasculaire veiligheid in een placebogecontroleerde non-inferioriteitsstudie met 8.910 patiënten met overgewicht of obesitas en verhoogd cardiovasculair risico. Bij een interim-analyse (bij het bereiken van 50% van het geplande aantal cardiovasculaire eindpunten) was er geen significant verschil in majeure cardiovasculaire events tussen naltrexon + bupropion en placebo (2,0% versus 2,3%). Ongewenste effecten, waaronder gastro-intestinale last en neurologische symptomen zoals tremor en slapeloosheid, traden vaker

op in de actief behandelde groep. Omwille van het voortijdig afbreken van deze studie, de zeer hoge uitval van patiënten en andere ernstige methodologische problemen kan niet besloten worden of naltrexon + bupropion even veilig is als placebo^{19,20}. Een andere studie over de cardiovasculaire veiligheid van naltrexon + bupropion is lopende.

- Liraglutide, een GLP-1-analoog die in België reeds beschikbaar is als Victoza® voor de behandeling van type 2-diabetes, werd in 2015 onder een andere specialiteitsnaam door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van obesitas [commercialisering in België verwacht op 01/06/2016]. Recent verscheen de eerste studie met een onderzoeksduur van één jaar. 3.731 obese patiënten zonder diabetes werden gerandomiseerd naar liraglutide 3 mg daags of pla-

cebo, bovenop dieet en lichaamsbeweging. Vergeleken met placebo leidde behandeling met liraglutide na 1 jaar tot 5,6 kg extra gewichtsverlies. Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea en diarree traden vaker op bij patiënten behandeld met liraglutide²¹.

Het is niet geweten of het gewichtsverlies dat behaald werd met liraglutide zich vertaalt naar verandering in morbiditeit en mortaliteit; evenmin zijn er gegevens over het behoud van het gewichtsverlies na stoppen van de behandeling.

Osteoporose

Nieuwe studies veranderen de boodschap van de Transparantiefiche niet: dagelijkse inname van calcium (1 à 1,2 g/dag) in associatie met vitamine D (800 IE/dag) blijft aanbevolen bij personen met een hoog risico van vitamine D-tekort en bij patiënten die medicamenteus behandeld worden voor osteoporose, dit omdat in alle studies over de behandeling van osteoporose, zowel de controlegroep als de behandelde groep vitamine D en calcium kreeg.

- Een nieuwe systematische review met meta-analyse²² van studies over het verband tussen de inname van calcium en het risico van fracturen bij personen ouder dan 50 jaar, ligt in de lijn van eerdere gepubliceerde meta-analyses. Calciumsupplementen (al dan niet in combinatie met vitamine D) veroorzaken hooguit een beperkte, klinisch weinig relevante daling van het totale fractuurrisico. Men ziet geen meetbaar effect op heup- en polsfracturen. Wanneer enkel de RCT's met een laag risico van bias werden geïncludeerd

(4 studies, n=44.505), zag men geen statistisch significant effect van calcium op het fractuurrisico. Omdat de geïncludeerde populaties heel divers zijn, kan op basis hiervan geen verdere uitspraak gedaan worden over het toedienen van calcium bij specifieke risicopopulaties. Deze meta-analyse onderzocht ook de inname van calcium via de voeding; er zijn te weinig RCT's hieromtrent om een uitspraak te kunnen doen. Resultaten van cohortstudies over calcium-inname zijn niet eenduidig.

Rookstop

Een aantal studies werden gepubliceerd waarbij getracht werd de plaats van varenicline en nicotinesubstitutie beter te definiëren.

- Een RCT bij 1.151 gezonde rokers die op korte termijn via een geleidelijke afbouw van sigaretten wilden stoppen met roken, toonde niet alleen dat met 24 weken varenicline het aantal gerookte sigaretten verminderde in vergelijking met placebo, maar ook dat de kans op succesvolle volledige rookstop verhoogde (na 6 maanden: 6,9% met placebo en 32,1% met varenicline; na 1 jaar: 9,9% versus 27%). Alle deelnemers

in de studie kregen intensieve rookstopbegeleiding. Ongewenste effecten kwamen vaker voor met varenicline (voornamelijk gastro-intestinale klachten en slapeloosheid of abnormale dromen). Aangezien deze studie uitgevoerd werd bij gezonde proefpersonen, zou het nuttig zijn deze te herhalen bij rokers met comorbiditeit. Ook dient varenicline vergeleken te worden met andere methodes om rookstop te bereiken

via een geleidelijke reductie van het aantal sigaretten²³.

- Of langdurig gebruik van nicotinepleisters voordeel biedt, werd onderzocht in een RCT bij 525 rokers²⁴. In vergelijking met de standaardduur van 8 weken nicotinepleister, leidt gebruik gedurende 24 of 52 weken niet tot verhoogde abstinentie na 6 of 12 maanden.

- In het verleden werd gewaarschuwd voor neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline. Een systematische review met meta-analyse²⁵ van alle RCT's met varenicline vond geen verhoogd risico van depressie, suïcidale ideatie of zelfmoordpoging ten opzichte van placebo. Men stelde wel een verhoogd risico van moeheid, slapeloosheid en slaapproblemen vast en een lager risico van angst. Ook een cohortstudie van de Zweedse populatie vond geen verband tussen het gebruik van varenicline en suïcidale ideatie, crimineel gedrag, verkeersongevallen, verkeersovertredingen of psychosen²⁶. Bij personen met voorafbestaande psychiatrische stoornissen was er wel een verhoogd risico van angststoornissen en stemmingsstoornissen.

- Een nieuwe *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van interventies om de therapietrouw aan geneesmiddelen voor rookstop te verbeteren²⁷. De bestudeerde interventies in 8 RCT's met in totaal 3.336 deelnemers bestonden uit extra counseling in verband met therapietrouw, maar verschilden wel qua vorm, inhoud en timing. De bestudeerde interventies deden het aantal deelnemers met een vooraf gedefinieerde 'voldoende' (*satisfactory*) therapietrouw toenemen in vergelijking met controle-interventies, maar het effect was niet groot en men zag geen impact op het totale aantal ingenomen doses. De interventies hadden geen duidelijke impact op

de rookstop op korte termijn (<6 maanden), maar op langere termijn (> 6 maanden) was er een klein effect (16 % meer rookstop bij de interventies).

- Een RCT bij 1.086 deelnemers waarbij de nicotinepleister wordt vergeleken met varenicline en met een combinatie van nicotinevervangende middelen (nicotinepleister plus nicotinezuigtablet), kon geen verschil aantonen in abstinentie tussen de drie behandelingen na 26 weken of na 1 jaar (in de drie groepen rond de 20% rookstop)²⁸. Men zag wel meer gastro-intestinale en slaapgerelateerde ongewenste effecten met varenicline. Andere RCT's die varenicline vergeleken met de nicotinepleister vonden evenmin een verschil in werkzaamheid tussen beide therapieën²⁹. De afwezigheid van een verschil tussen de combinatie van nicotinepleister + nicotinezuigtablet en de nicotinepleister in monotherapie is in tegenstelling tot de *Cochrane Review*, die op basis van heterogene studies besloot tot een voordeel voor de combinatie van nicotinevervangende therapie in vergelijking met monotherapie³⁰.

- Er zijn zeer diverse en tegenstrijdige studies verschenen over de e-sigaret (zie Transparantiefiche "Rookstop" op www.bcfi.be). De Hoge Gezondheidsraad heeft hier recent een advies over geschreven (zie <http://www.health.belgium.be/nl/advies-9265-elektronische-sigaret>)

Secundaire preventie van CVA, zona:

over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Een vaste associatie van tiotropium** (een langwerkend anticholinergicum) + **olodaterol** (een nieuw langwerkend β_2 -mimetikum) (**Spiolto®**¹; hoofdstuk 4.1.3.2.) wordt voorgesteld in één inhalatie per dag voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Een dergelijke associatie is enkel zinvol indien één van deze twee bestanddelen afzonderlijk onvoldoende doeltreffend is. De ongewenste effecten zijn deze van de twee bestanddelen (zie 4.1.1. en 4.1.2. in het Repertorium). De doeltreffendheid en ongewenste effecten van olodaterol zijn vergelijkbaar met deze van formoterol. Er zijn geen vergelijkende studies met andere associaties van een langwerkend β_2 -mimetikum + een langwerkend anticholinergicum, en het is niet bewezen dat de associatie tiotropium + olodaterol een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere associaties.²

- Een **buccale oplossing op basis van midazolam** (**Buccolam®**³; hoofdstuk 10.1.1.) is nu beschikbaar onder vorm van voorgevulde spuit (2,5 mg/0,5 ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/1,5 ml en 10 mg/2ml) voor de behandeling van langdurige acute convulsieve crises bij kinderen tussen 3 maanden en 18 jaar. De dosis gaat van 2,5 tot 10 mg per toediening, in functie van de leeftijd. De oplossing moet langzaam toegediend worden in de ruimte tussen het tandvlees en de wang. In de SKP staat vermeld dat Buccolam® mag toegediend worden door een niet-professionele zorgverlener indien er een diagnose van epilepsie is gesteld; de bege-

leiders mogen slechts één dosis midazolam toedienen. De ongewenste effecten, contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen zijn deze van de benzodiazepines in het algemeen (zie 10.1.1.). In verband met de aanpak van acute tonisch-clonische aanvallen verwijzen we naar de Folia van september 2015. Toediening van een benzodiazepine is de eerste keuze bij langdurige (> 5 minuten) of repetitieve (zonder tussentijdse terugkeer van het bewustzijn tussen de aanvallen) tonisch-clonische aanvallen. Indien intraveneuze toediening niet mogelijk is, kan geopteerd worden voor andere toedieningswegen. Toediening van midazolam langs buccale weg kan gemakkelijker zijn dan toediening van een benzodiazepine langs intraveneuze of rectale weg, maar er moet op gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratiepneumonie. De prijs voor 4 voorgevulde spuiten Buccolam® bedraagt 111,96 euro (geen tussenkomst van het RIZIV); de bewaringsduur bedraagt 18 maanden. Midazolam in inspuittbare vorm wordt gebruikt in de anesthesie (zie 18.1.5.).

- **Pembrolizumab** (**Keytruda®**▼⁴; hoofdstuk 13.6.) is een humaan monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom. De voornaamste ongewenste effecten van pembrolizumab zijn artralgie, diarree, pruritus, rash en soms ernstige immunologische reacties.

1 <http://bijsluiters.fagg-afnps.be/registrationSearchServlet?key=BE475093&leafletType=skp>

2 *La Revue Prescrire* 2016; 387: 9; *DTB* 2015; 53:42-45; *Pharm Sel* 2014;30:50-54; *Australian Prescriber* 2014; 37: 1

3 www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002267/WC500112310.pdf

4 www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

BERICHT NAAR AANLEIDING VAN EEN LEZERSBRIEF OVER PENICILLINESIROOP IN MAGISTRALE BEREIDING

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 02/02/16]

In de Folia van oktober 2015 werd in het artikel over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn fenoxymethylpenicilline (penicilline V) als eerstekeuzeantibioticum vooropgesteld bij acute bacteriële faryngitis als een antibioticum nodig wordt geacht.

Voor kinderen is er geen bruikbare vorm van fenoxymethylpenicilline als specialiteit op de markt, en er wordt een magistrale bereiding voorgesteld. In de Folia werd vermeld dat "lezers ons meldden dat het uitvoeren van een dergelijke magistrale bereiding door de apotheker niet altijd gemakkelijk kan bekomen worden, onder andere omwille van de hoge kostprijs van een eenheid fenoxymethylpenicilline en de korte bewaartijd. Er dient echter benadrukt te worden dat een apotheker de uitvoering van een voorschrift niet mag weigeren omwille van economische redenen."

Een lezer apotheker laat ons terecht weten dat er een reëel probleem is omdat de vergoedingsbasis voor fenoxymethylpenicilline onaangepast is. Inderdaad bedraagt de inkoopprijs van de grondstof fenoxymethylpenicilline ongeveer 35 euro voor een afleveringseenheid van 5 gram. Dit betekent dat voor een kind

van bijvoorbeeld 20 kg dat gedurende 7 dagen wordt behandeld met 4 x 5 ml siroop (140 ml bereid met 4,5 g fenoxymethylpenicilline) de prijs van de grondstof alleen reeds hoger is dan de RIZIV-vergoeding voor de apotheker (€31,48). Bij bereidingen voor patiënten van meer dan 20 kg of volwassenen met slikmoeilijkheden zal de apotheker meerdere eenheden van 5 gram grondstof moeten aankopen en lopen de verliezen nog veel hoger op. Wettelijk gezien mogen deze verliezen niet aan de patiënt aangerekend worden, en dit kan ook niet de bedoeling zijn. Voor volwassenen met slikmoeilijkheden is het pletten van de commercialiseerde tabletten aan 1 000 000 IE een mogelijk alternatief (bron: pletmedicatie.be).

Als conclusie kan men stellen dat momenteel in België de praktische modaliteiten niet toelaten een fenoxymethylpenicilline-siroop magistraal te bereiden. De tweede keuze, een cefadroxilsiroop (Cefadroxil Sandoz®, Duracef®), kan een realistischer alternatief zijn als een antibioticum bij acute bacteriële faryngitis nodig wordt geacht. (Zie "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, 2012", BAPCOC, www.bapcoc-ambulatorycare.be, zoekterm "Antibioticagids 2012").

GEEN ROUTINEMATIGE PERIOPERATIEVE β -BLOKKADE BIJ NIET-CARDIALE HEELKUNDE

In tegenstelling tot eerdere richtlijnen, wordt routinematige perioperatieve β -blokkade bij niet-cardiale heekunde momenteel niet meer aanbevolen. Bij geselecteerde patiënten kan preoperatief starten met een β -blokker overwogen worden; bij patiënten die reeds behandeld werden met een β -blokker moet de behandeling in geval van heekunde worden voortgezet.

Gedurende lange tijd werd het routinematig perioperatief toedienen van β -blokkers bij de meeste types niet-cardiale heelkunde aanbevolen in de richtlijnen van zowel de *American College of Cardiology* (ACC) als de *European Society of Cardiology* (ESC).

De rationale hiervoor was dat de cardiale ischemie veroorzaakt door heelkunde en anesthesie, zou kunnen tegengegaan worden door gebruik van β -blokkers: β -blokkers verlagen het zuurstofverbruik van het myocard, en zouden bijgevolg cardiovasculaire complicaties en peri- en postoperatieve mortaliteit kunnen verminderen. De ACC en de ESC baseerden zich voor hun richtlijnen op de gunstige resultaten die gevonden werden in gerandomiseerde studies, uitgevoerd door de onderzoeksgroep rond de Rotterdamse internist Poldermans, die in 2011 in opspraak kwam wegens wetenschappelijke fraude, onder andere het invoeren van fictieve gegevens.

Meta-analyses: argumenten tegen systematische β -blokkade

- In 2014 verschenen twee meta-analyses waarin, na uitsluiten van de betwiste DECREASE-studies van de groep van Poldermans, een significante toename van de totale mortaliteit werd vastgesteld met perioperatieve β -blokkade (Relatief Risico 1,27; 95%-BI 1,01 tot 1,60)^{1,2}.

- In 2015 verscheen een *Cochrane Review* over het effect van perioperatieve β -blokkade bij majeure vasculaire (maar niet-cardiale) heelkunde. Bij deze popula-

tie met verhoogd vasculair risico werd geen gunstig effect gevonden van de β -blokker op de totale en cardiovasculaire mortaliteit³.

Richtlijnen anno 2014

Door de commotie rond de zaak Poldermans kwamen de ACC en de ESC onder steeds grotere druk te staan om hun aanbevelingen te herzien. In 2014 publiceerden beide organisaties een update van hun richtlijn. De huidige richtlijn van de ESC⁴ doet volgende aanbevelingen; de Amerikaanse aanbevelingen⁵ lopen hiermee grotendeels gelijk.

- Routinematige perioperatieve toediening van β -blokkers bij niet-cardiale heelkunde wordt niet langer aanbevolen.
- Bij de patiënten die reeds β -blokkers gebruikten, wordt de behandeling perioperatief voortgezet.
- Bij patiënten met gekend ischemisch hartlijden, of in geval van hoogrisico-ingrepen (zoals bv. long- of leverchirurgie) bij personen met verhoogd cardiovasculair risico kan preoperatief starten van β -blokkers overwogen worden. De behandeling moet tijdig (minstens 2 dagen, maar bij voorkeur 1 week tot 1 maand voor de ingreep) gestart worden zodat het mogelijk is de dosis aan te passen op basis van de hartfrequentie.
- Preoperatief starten van β -blokkers wordt niet aanbevolen in geval van laagrisico-ingrepen (zoals bv. heelkunde ter hoogte van ogen of gebit), ook niet bij personen met verhoogd cardiovasculair risico.

1 *Heart* 2014;100:456-64 (doi:10.1136/heartjnl-2013-304262)

2 *Circulation* 2014;130:2246-64 (DOI: 10.1161/CIR.000000000000104)

3 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 1. Art. No.: CD006342 (doi:10.1002/14651858.CD006342.pub2)

4 *European Heart Journal* 2014;35:2383-431 (doi:10.1093/eurheartj/ehu282)

5 *Circulation* 2014;130:e278-e333 (doi: 10.1161/CIR.000000000000106)

HYPONATRIËMIE VAN MEDICAMENTEUZE OORSPRONG

In *La Revue Prescrire* [2015;35:666-71] verscheen onlangs een bijdrage over geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen bevorderen of veroorzaken.

Hyponatriëmie wordt gewoonlijk gedefinieerd als een serumnatriumconcentratie van minder dan 135 mmol/l. Bij *uitgesproken acute hyponatriëmie* (d.w.z. natriëmie lager dan 125 mmol/l) zijn de voornaamste symptomen nausea, braken, bewustzijnsstoornissen en convulsies, dit door hyperhydratie van de hersencellen. *Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong* treedt eerder progressief op, en kan - door aanpassing van de hersencellen - lange tijd weinig of niet symptomatisch blijven; toch werden gevallen van hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong met fatale afloop of verantwoordelijk voor neurologische letsels, gerapporteerd.

Talrijke geneesmiddelen kunnen hyponatriëmie veroorzaken of bevorderen, ofwel door depletie (verhoging van de urinaire

natriumuitscheiding door directe werking op de nier of door inwerking op hormonen betrokken in de vocht- en elektrolytenbalans, zoals aldosteron), ofwel door dilutie (overmatige vochtretentie door een antidiuretisch effect of door overmatige secretie van antidiuretisch hormoon: *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone of SIADH*): zie de tabel.

Het risico van hyponatriëmie door een geneesmiddel is verhoogd wanneer andere risicofactoren aanwezig zijn: o.a. nierfunctiestoornissen, hartfalen, levercirrose, bijnierschorsinsufficiëntie, verhoogde vochtinname (vooral tijdens periodes van hitte), reeds gedaalde natriëmie, en gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken. Ouderen zijn bijzonder gevoelig omwille van de reeds gedaalde nierfunctie en frequente polymedicatie. De natriëmie zal eventueel gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Tabel. Geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken

- Hyponatriëmie door depletie

- Kaliumverliezende diuretica (thiaziden en aanverwanten, lisdiuretica); acetazolamide; ACE-inhibitoren, sartanen, aliskiren.
- Preparaten voor darmreiniging (natriumpicosulfaat, magnesium- of fosfaat-zouten).

- Hyponatriëmie door dilutie

- Desmopressine (hoger risico met de nasale vorm dan met de orale vorm); terlipressine (lager risico dan met desmopressine).
- Selectieve serotonineheropnameremmers; serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers; carbamazepine en vooral oxcarbazepine.
- Vinca rosea-alkaloïden (mogelijk verergering van de hyponatriëmie door de hydratatie die wordt ingesteld om urinezuurstenen te voorkomen en waarbij onvoldoende wordt gecompenseerd voor het natriumverlies); cyclofosfamide; vismodegib.

Nota. Nog andere geneesmiddelen zijn in verband gebracht met hyponatriëmie, maar de incidentie is waarschijnlijk laag. Het gaat bijvoorbeeld om protonpompinhibitoren, NSAID's (o.a. ibuprofen), opiaten (o.a. tramadol), colchicine in toxische dosis, theofylline.

