

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2009
Volume 36
Nummer 10

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn: een update

> **blz. 82**

Corticosteroïden bij jonge kinderen met episoden van viraal uitgelokte wheezing

> **blz. 85**

Lezersbrief: anti-aggregerende behandeling in de peri-operatieve periode

> **blz. 87**

Recente informatie

> **blz. 88**

Ijzertoediening tijdens de zwangerschap

> **blz. 89**

Geneesmiddelenbewaking

- Formulier voor het melden van ongewenste effecten van de neuraminidase-inhibitoren en van het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus

> **blz. 89**

- Stevens-Johnson en Lyell-syndroom door geneesmiddelen

> **blz. 90**

Flashes

- Opvolgen van de botmineraaldichtheid tijdens behandeling met een bisfosfonaat

> **blz. 84**

- Antidepressiva en risico van type 2-diabetes

> **blz. 86**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Jaarlijks, in de herfstperiode, komt het gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn in de Folia aan bod. Dat het belangrijk is om het gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties te beperken tot strikte indicaties wordt nog eens bekrachtigd door de gegevens over gebruik van antibiotica bij acute middenoorontsteking. Een follow-up studie over drie en een half jaar toont dat het aantal recidieven van acute middenoorontsteking hoger is in de groep behandeld met antibiotica dan in de placebogroep.

Jonge kinderen vertonen nogal eens een episode van wheezing bij een virale infectie. De plaats van corticosteroiden is in dergelijke gevallen beperkt tot de jonge kinderen met atopie die dikwijls ook wheezing hebben ten gevolge van blootstelling aan sigarettenrook en koude lucht of bij inspanning. Ook bij extreme gevallen van wheezing waarbij opname in een intensieve zorgafdeling noodzakelijk is, hebben corticosteroiden een plaats. In de andere gevallen is het gebruik van corticosteroiden oraal of via inhalatie tijdens een episode van wheezing ten gevolge van een virale infectie niet aangewezen.

Het beleid in de peri-operatieve periode bij patiënten die een anti-aggregerende behandeling krijgen is goed af te wegen in functie van het cardiovasculaire risico van de patiënt, het al dan niet hebben van een coronaire stent, en het risico van bloedingen ten gevolge van de ingreep. Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico zal een anti-aggregerende behandeling met clopidogrel in bepaalde gevallen onderbroken worden, maar acetylsalicylzuur zal men voortzetten. Er is onvoldoende evidentie om het routinematig substitueren met andere antitrombotische middelen aan te bevelen.

In verband met de pandemie met het nieuwe H1N1-influenzavirus en de updates van onze informatie rond de vaccins tegen het pandemische H1N1-influenzavirus en het gebruik van de neuraminidase-inhibitoren, raden wij u aan regelmatig de rubriek “Goed om te weten” op onze website te consulteren.

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. Heymans Instituut

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 Gecommuniceerd 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)

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. Vantiegheem.

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.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN: EEN UPDATE

Dit artikel levert bijkomende gegevens over het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. Bij acute middenoorontsteking zijn antibiotica op korte termijn in het algemeen niet nuttig, en ze zouden daarenboven op lange termijn geassocieerd zijn met een verhoogd risico van recidieven. Wanneer bij ernstige acute rhinosinusitis antibiotica nodig zijn, scoren chinolonen niet beter dan β -lactamantibiotica, en chinolonen moeten voorbehouden worden voor gebruik bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie.

Op basis van recente publicaties levert dit artikel bijkomende gegevens over het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties, zonder evenwel inhoudelijke wijzigingen aan te brengen ten opzichte van wat we vroeger schreven in de Folia [zie Folia oktober 2004, september 2005, oktober 2006, oktober 2007 en oktober 2008].

Acute middenoorontsteking

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 240 kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar toonde meerdere jaren geleden dat antibiotica (amoxicilline 40 mg/kg/dag) slechts een geringe verbetering gaven van de symptomen van acute middenoorontsteking, geëvalueerd op de 4^{de} dag van de behandeling; 7 à 8 kinderen uit deze leeftijdscategorie dienden te worden behandeld met amoxicilline in plaats van placebo om bij één bijkomend kind een verbetering van de symptomen van acute middenoorontsteking te zien op de 4^{de} dag (NNT van 7 à 8) [*Brit Med J* 2000;320:350-4]. Rekening houdende met dit bescheiden effect van de antibiotica, hun ongewenste effecten en het

geringe risico van complicaties van acute middenoorontsteking, is het systematisch voorschrijven van antibiotica in deze leeftijdscategorie niet gerechtvaardigd [zie Folia februari 2001 en oktober 2004].

De resultaten van een follow-up studie over een periode van 3,5 jaar, uitgevoerd bij 168 van de 240 kinderen die in de oorspronkelijke studie waren ingesloten, werden recent gepubliceerd in de *British Medical Journal* [2009;338;b2525]. De resultaten tonen dat het risico van recidieven van acute middenoorontsteking hoger was in de groep die behandeld was met amoxicilline dan in de placebogroep (63% versus 43%, risicoverschil 20% met 95%-betrouwbaarheidsinterval van 5 tot 35%).

Hoewel deze follow-up studie enkele methodologische beperkingen vertoont (bv. mogelijke informatiebias gezien de gegevens afkomstig zijn van een vragenlijst ingevuld door de ouders), leveren deze resultaten een bijkomend argument voor het restrictieve gebruik van antibiotica bij acute middenoorontsteking.

Volgens de BAPCOC-aanbevelingen [via de Belgische Gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk –

editie 2008¹) zijn antibiotica bij acute middenoorontsteking slechts aangewezen in volgende gevallen.

- Kinderen jonger dan 6 maanden: bij alle kinderen vanaf het stellen van de diagnose.
- Kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar: bij een sterk verzwakte algemene toestand of in geval van geen verbetering na 2 dagen.
- Kinderen ouder dan 2 jaar: in geval van geen verbetering na 3 dagen, bij recidieven binnen de 12 maanden of bij een sterk verzwakte algemene toestand.
- Patiënten met risico van complicaties (Down-syndroom, gespleten gehemelte, verminderde algemene weerstand).
- In aanwezigheid van otorree.

Wat de keuze van het antibioticum betreft, blijft amoxicilline toegediend aan een voldoende hoge dosis om de partiële resistentie van bepaalde pneumokokkenstammen tegen te gaan (75 à 100 mg/kg/dag), de eerste keuze. Hoewel recente gegevens wijzen op een stabilisatie en zelfs een regressie van de graad van penicillineresistentie van de pneumokokken in België (ongeveer 9 à 10% in 2008), blijft het gebruik van hoge doses amoxicilline aanbevolen. Indien geen verbetering optreedt binnen de 3 dagen, dient de helft van de totale dosis amoxicilline vervangen te worden door de associatie amoxicilline + clavulaanzuur [zie Folia september 2008]. Cefuroxim is een alternatief bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie. Macroliden en co-trimoxazol zijn niet aanbevolen gezien de hoge graad van

resistentie van de belangrijkste pneumokokkenstammen die verantwoordelijk zijn voor oorontsteking in België. In geval van IgE-gemedieerde penicilline-allergie bij een kind met een sterk verzwakte algemene toestand, is hospitalisatie noodzakelijk.

Acute rhinosinusitis

Bij acute rhinosinusitis zijn antibiotica in het algemeen niet aangewezen, tenzij bij patiënten met ernstige rhinosinusitis (uitgesproken pijn, koorts, sterk verzwakte algemene toestand). In dat geval blijft amoxicilline de eerste keuze. Toevoeging van clavulaanzuur is slechts te overwegen wanneer er na 2 dagen geen verbetering optreedt met amoxicilline alleen. Cefuroxim is een alternatief bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie. Het gebruik van chinolonen bij acute rhinosinusitis dient voorbehouden te worden voor patiënten met IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica. In de Folia werd vroeger reeds de aandacht gevestigd op het feit dat de recentere chinolonen zoals levofloxacin en moxifloxacin niet als eerste keuze aanbevolen worden voor de behandeling van acute rhinosinusitis, gezien het risico van optreden van resistentie en van hepatotoxiciteit [zie Folia oktober 2007 en 2008]. De resultaten van een meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies tonen dat de chinolonen daarenboven niet doeltreffender zijn dan de β -lactamantibiotica voor de behandeling van acute rhinosinusitis [CMAJ 2008;178:845-54].

¹De « Antibioticagids » is gepubliceerd door het *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC), via www.health.fgov.be/antibiotics, achtereenvolgens klikken op « Ambulante praktijk », dan rechts op « Aanbevelingen (HTML) »; de gedrukte versie kan op aanvraag bekomen worden op volgend adres: BAPCOC, Eurostation blok 2, Victor Hortaplein 40 bus 10 te 1060 Brussel.

Acute hoest

Acute hoest is op zichzelf geen indicatie voor antibioticabehandeling, behalve wanneer deze een symptoom is van een lage luchtweginfec-tie. Uit een observationele studie, uitgevoerd in 13 Europese regio's, blijkt dat het voorschrij-ven van antibiotica voor acute hoest meer berust op voorschrijfgewoontes dan op klinische factoren. De resultaten van deze studie tonen daarenboven dat het gebruik van antibiotica geen klinisch significant effect heeft op de genezing [*Brit Med J* 2009;338:b2242]. Deze gegevens versterken de mening dat antibiotica niet nuttig zijn bij de behandeling van acute hoest (behalve bij immuungedeprimeerden).

Nota

In een gerandomiseerde, placebo-gecontro-leerde dubbelblinde studie werd de doeltref-fendheid van probiotica ter preventie van rhinitis- en griepsymptomen onderzocht [*Pediatrics* 2009;124:e172]. Deze studie, uitge-

voerd in China in een kinderdagverblijf bij 326 kinderen tussen 3 en 5 jaar, toonde dat da-gelijkse toediening van probiotica (hetzij Lacto-bacillus acidophilus alleen, hetzij een associatie van L. acidophilus met Bifidobacterium animalis) gedurende 6 maanden, leidde tot een statistisch significante vermindering van de incidentie en de duur van de koorts, van neusloop en hoest, alsook een vermindering van het aantal antibi-oticavoorschriften. Op 6 maanden tijd waren de behandelde kinderen gemiddeld 1,4 dagen min-der afwezig dan de niet-behandelde kinderen. Er dient gewezen te worden op het feit dat deze door de farmaceutische industrie gesponsorde studie bepaalde beperkingen heeft, en dat de positieve resultaten van deze studie dienen ge-toetst te worden aan de negatieve of duidelijk meer bescheiden resultaten in andere studies [o.a. in *Pediatrics* 2005;115:5-9 met discussie in *Minerva* 2006;5:13-14]. Op dit ogenblik is het dus niet bewezen dat probiotica enig effect heb-ben ter preventie van rhinitis of griep.

Flash

- Een te lage **botmineraaldichtheid** (BMD) is een van de diagnostische criteria voor osteoporose, en is een van de factoren bij de beslissing een medicamenteuze behande-ling te starten ter preventie of behandeling van osteoporose. Is er ook plaats voor het routinematig (bv. jaarlijks) opvolgen van de BMD in de eerste jaren na starten van een medicamenteuze behandeling, in het bij-zonder een **bisfosfonaat**? Het is reeds lang bekend dat er geen rechtstreekse relatie is tussen een effect op de BMD en een effect op het fractuurrisico. Daarenboven blijkt uit een recente studie, een heranalyse van de gegevens van een gerandomiseerde place-bo-gecontroleerde studie met alendronaat (FIT-studie), dat de intra-individuele vari-

abiliteit in de BMD-metingen (“within-person variation”) veel groter is dan de interindividuele variabiliteit in de BMD-metingen (“between-person variation”) [*Brit Med J* 2009;338:b2266, met editoriaal b1276]. Het systematisch, jaarlijks opvolgen van de BMD in de eerste jaren na starten van een bisfosfonaat biedt dan ook weinig hou-vast voor de beoordeling van het effect van de behandeling. Volgens de auteur van het editoriaal kan het geld dat gebruikt wordt voor opvolgmetingen beter besteed wor-den voor andere doeleinden. [In verband met osteoporose, zie Transparantiefiche “Geneesmiddelen bij osteoporose” en Folia juli 2007 en juli 2008]

CORTICOSTEROÏDEN BIJ JONGE KINDEREN MET EPISODEN VAN VIRAAL UITGELOKTE WHEEZING

Recente studies bij jonge kinderen met een acute episode van viraal uitgelokte wheezing tonen geen voordeel van orale corticosteroïden of van hoge doses inhalatiecorticosteroïden, toegediend gedurende korte termijn op het ogenblik van de wheezing-episode. Systematische toediening van deze middelen op het ogenblik van de wheezing-episode is dus niet aangewezen; orale corticosteroïden kunnen wel een plaats hebben bij kinderen met dermate ernstige wheezing dat opname in een intensieve zorgafdeling noodzakelijk is, en bij atopische kinderen met acute wheezing (vooral in geval van *multitripper* wheezing).

Wheezing (piepende ademhaling) is een niet-specifiek symptoom veroorzaakt door een verminderde luchtstroom doorheen vernauwde luchtwegen, en treedt frequent op bij jonge kinderen. Bij vele kinderen is een virale infectie de oorspronkelijke, uitlokkende factor. Kinderen bij wie een virale infectie de enige uitlokkende factor blijft, zijn tegen de leeftijd van 6 à 12 jaar vaak vrij van wheezing. Een aantal kinderen evenwel, vooral in aanwezigheid van risicofactoren zoals atopische constitutie, hebben een verhoogd risico om op latere leeftijd astma te ontwikkelen; wheezingepisodes worden bij deze kinderen meestal door diverse factoren uitgelokt, zoals sigarettenrook, koude lucht, inspanning en/of infecties.

In verband met de plaats van inhalatiecorticosteroïden in de behandeling van episoden van wheezing bij jonge kinderen, was het besluit in de Folia van januari 2007 dat sommige kinderen symptomatisch baat kunnen hebben bij een behandeling, maar dat het geen zin heeft een dergelijke behandeling te starten in de hoop de ontwikkeling of het verloop van astma op latere leeftijd te beïnvloeden. Een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroïden is vooral aangewezen wanneer de wheezing ernstig, frequent en/of persistent is en de waarschijnlijkheid van astma

groot is (op basis van criteria zoals atopie of familiale antecedenten van astma) [*Drug and Therapeutics Bulletin* 2007;45:17-20; www.ginasthma.com].

Recent verschenen drie studies over het gebruik van corticosteroïden (oraal in twee studies, via inhalatie in één studie) gedurende een korte periode op het ogenblik van een viraal uitgelokte wheezing-episode; het ging om gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies.

- De eerste studie (kinderen van 2 tot 12 maanden oud, met wheezing ten gevolge van matig ernstige tot ernstige bronchiolitis) betrof gebruik van dexamethason oraal (1 mg/kg eenmalig) in een intensieve zorgafdeling. Er kon geen voordeel worden aangetoond op het primair eindpunt (nood voor hospitalisatie na observatie gedurende 4 uur in de intensieve zorgafdeling) of de secundaire eindpunten (longfunctie, hospitalisatieduur). [*New Engl J Med* 2007;357:331-9, met editoriaal 402-4 en discussie in *EBM* 2008;13:114]
- De tweede studie (kinderen van 10 maanden tot 5 jaar oud, gehospitaliseerd omwille van een milde tot matig ernstige episode van acute virale wheezing) betrof gebruik van prednisolon oraal (10 of 20 mg, afhankelijk van de leeftijd) gedurende 5 dagen bij elke episode. Er kon geen voordeel worden aangetoond op het

primair eindpunt (duur van hospitalisatie) of op de secundaire eindpunten (bv. de toegepaste dosis van het β_2 -mimeticum in het ziekenhuis of thuis, de kans van herhospitalisatie omwille van wheezing in de volgende maand). [*New Engl J Med* 2009;360:329-38]

- De derde studie (kinderen van 1 tot 6 jaar oud met een episode van virale wheezing) betrof gebruik van hoge doses fluticason via inhalatie (1,5 mg per dag) gedurende maximaal 10 dagen bij elke episode; de medicatie werd gestart door de ouders thuis. Er was een beperkt gunstig effect op het primair eindpunt (nood aan orale corticosteroiden) en op bepaalde secundaire eindpunten (duur van de symptomen, aantal dagen van β_2 -mimeticagebruik). Over een studieduur van 6 à 12 maanden, waarbij per kind gemiddeld ongeveer 9 episodien van wheezing optraden, werd de lengtegroei negatief beïnvloed (het effect was vergelijkbaar met het effect van behandeling gedurende één jaar met 200 μ g fluticason

via inhalatie). Er was een onverwacht negatief effect op het gewicht. [*New Engl J Med* 2009;360:339-53]

Volgens de auteur van een bijhorend editoriaal [*New Engl J Med* 2009;360:409-10] is de risico-batenverhouding voor gebruik van *orale corticosteroiden* bij een episode van virale wheezing niet gunstig, althans bij niet-atopische kinderen. De auteur ziet wel een mogelijke plaats voor orale corticosteroiden bij jonge atopische kinderen met acute wheezing (vooral bij kinderen met *multitrigger* wheezing, d.w.z. kinderen die niet alleen wheezing vertonen als antwoord op een virale infectie, maar ook op andere factoren zoals sigarettenrook, koude lucht, inspanning) en bij kinderen met dermate ernstige wheezing dat opname in een intensieve zorgafdeling noodzakelijk is. Toediening van *inhalatiecorticosteroiden in hoge dosis*, intermitterend bij een episode van virale wheezing, kan volgens de auteur niet aanbevolen worden.

De nieuwe studies veranderen de conclusie van de Folia van januari 2007 niet.

Flash

- Sommige geneesmiddelen kunnen hyperglykemie en diabetes veroorzaken bij niet-diabetische personen, meestal als er risicofactoren voor diabetes zijn [zie Folia februari 2002]. Er werd in dat Folia-artikel vooral aandacht gevestigd op het risico van type 2-diabetes met bepaalde antipsychotica (in het bijzonder clozapine en olanzapine). Recente gegevens, o.a. uit een retrospectieve cohortstudie, suggereren eveneens een **verhoogd risico van type 2-diabetes met de antidepressiva**, bij langdurig gebruik (meer dan 24 maanden) aan matige tot hoge

doses (relatief risico van 1,84; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,35 tot 2,52) [*Am J Psychiatry* 2009;166:591-8]. Het is niet duidelijk of de verschillende (klassen van) antidepressiva hierbij onderling verschillen, noch of dit effect reversibel is bij stoppen van de behandeling. Eén van de mogelijke verklaringen zou de gewichtstoename kunnen zijn die veroorzaakt wordt door de antidepressiva, maar andere mechanismen zijn niet uitgesloten. De resultaten van een dergelijke observationele studie laten echter geen definitief besluit toe.

ANTI-AGGREGERENDE BEHANDELING IN DE PERI-OPERATIEVE PERIODE

Een lezer vroeg ons wat te doen bij een patiënt die behandeld wordt met clopidogrel en die een heelkundige ingreep moet ondergaan. De aanpak van de anti-aggregerende behandeling in deze context is niet gemakkelijk, vooral bij patiënten met een coronaire stent, en het risico van bloedingen gepaard gaande met de chirurgische ingreep moet afgewogen worden tegenover het risico van trombose door de stent. In dit artikel worden, op basis van enkele recente publicaties [*Chest* 2008;133:299-339; *Circulation* 2007;115:813-8; *Heart* 2009;95:1303-8] de belangrijkste aanbevelingen over de aanpak van de anti-aggregerende behandeling in de peri-operatieve periode samengevat [zie ook *Folia* januari 2008].

Anti-aggregerende behandeling bij electieve (niet dringende) chirurgische ingreep

- *Patiënten met een hoog cardiovasculair risico*
- Patiënten zonder coronaire stent: bij deze patiënten wordt aanbevolen de behandeling met acetylsalicylzuur verder te zetten en de inname van clopidogrel minstens 5 dagen (liefst 10 dagen) vóór de ingreep te stoppen. Na de ingreep dient de behandeling met clopidogrel in principe zo vlug mogelijk opnieuw gestart te worden; in functie van het risico wordt opnieuw een ladingsdosis van 150 à 300 mg toegediend.
- Patiënten met coronaire stent: bij deze patiënten is er bij onderbreken (zelfs gedeeltelijk) van de anti-aggregerende behandeling een zeer hoog risico van trombose. Het is daarom aanbevolen de anti-aggregerende behandeling met acetylsalicylzuur en clopidogrel niet te stoppen gedurende de eerste 6 weken na plaatsen van een “bare metal stent” (BMS) en gedurende de eerste 12 maanden na plaatsen

van een “drug eluting stent”, en de ingreep indien mogelijk uit te stellen. Indien de ingreep niet kan worden uitgesteld, en clopidogrel toch moet worden gestopt omwille van het hoge bloedingsrisico, wordt aanbevolen om zeker acetylsalicylzuur voort te zetten en clopidogrel zo snel mogelijk na de ingreep opnieuw te starten met een ladingsdosis van 300 à 600 mg. Er is onvoldoende evidentie om het routinematig substitueren met andere antitrombotische middelen zoals heparine, de trombine-inhibitoren of de antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren, aan te bevelen.

- Patiënten met laag cardiovasculair risico

Bij deze patiënten wordt in het algemeen aanbevolen de inname van acetylsalicylzuur of van clopidogrel 7 à 10 dagen vóór de ingreep te stoppen, en de anti-aggregerende behandeling 24 uur na de ingreep opnieuw te starten, voor zover de hemostase onder controle is.

Anti-aggregerende behandeling bij dringende chirurgische ingreep

Geen enkel geneesmiddel kan het antitrombotisch effect van anti-aggregantia tegengaan. Alleen door bloedplaatjestransfusie kan de hemostase worden hersteld.

- *Preventieve bloedplaatjestransfusie* vóór een dringende chirurgische ingreep is echter niet aanbevolen omwille van het gebrek aan gegevens over doeltreffendheid en veiligheid.
- *Bij ernstige bloeding* is bloedplaatjestransfusie vaak noodzakelijk. Toediening van antihemorrhagica zoals vasopressine of tranexaminezuur kan een alternatief zijn voor bloedplaatjestransfusie, maar deze geneesmiddelen zouden, omwille van hun trombogene risico, enkel bij levensbedreigende bloeding mogen gebruikt worden.

- Hoofdstuk 5.3.1.5. **Abatacept (Orencia®▼)**, beschikbaar sinds juli 2009) is een nieuw immunosuppressivum voorgesteld bij ernstige reumatoïde artritis bij volwassen patiënten na falen van de klassieke middelen (waaronder minstens één TNF-remmer), steeds in combinatie met methotrexaat. Voor meer details, zie bericht van 31/07/09 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.
- Hoofdstuk 5.4.1. Zoals morfine voor orale toediening, wordt nu ook **morfine voor parenterale toediening** terugbetaald (in categorie b). Het gaat om Morfine HCl® (Denolin) amp. i.m. – i.v. – inf. – s.c. 10 x 20 mg/1 ml (situatie op 01/09/09).
- Hoofdstuk 5.4.2. De nieuwe associatie **oxycodon + naloxon (Targinact®▼)**, een preparaat met vertraagde vrijstelling, beschikbaar sinds juli 2009) wordt voorgesteld bij pijn die een behandeling met narcotische analgetica vereist. Naloxon wordt toegevoegd om, door een lokaal effect ter hoogte van de darmreceptoren, de obstipatie door oxycodon tegen te gaan, maar het is niet aangetoond dat deze combinatie voordelen biedt ten opzichte van een combinatie van een narcotisch analgeticum met optimale laxatieve behandeling. Voor meer details, zie bericht van 31/07/09 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.
- Hoofdstuk 5.5. Er is opnieuw een specialiteit op basis van **naloxon (Naloxon®)**, een narcotische antagonist, beschikbaar sinds juli 2009.
- Hoofdstuk 7.3.9.5. **Quinagolide (Norprolac®▼)**, beschikbaar sinds juli 2009) is een nieuwe dopamine-agonist voor gebruik bij hyperprolactinemie. De eigenschappen zijn vergelijkbaar met deze van bromocriptine, maar fibrotische reacties lijken voor quinagolide, dat geen ergotderivaat is, weinig waarschijnlijk.
- Hoofdstuk 9.2.2.9. **Eculizumab (Soliris®▼)**, beschikbaar sinds juli 2009), een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, wordt voorgesteld voor gebruik bij paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, een zeer zeldzame ziekte. Soliris® is een weesgeneesmiddel.
- Hoofdstuk 10.2.3.3. **Azacitidine (Vidaza®▼)**, beschikbaar sinds september 2009, is een antitumoraal middel van de groep van de pyrimidine-analogen. Azacitidine wordt voorgesteld voor de behandeling van bepaalde vormen van leukemie. Vidaza® is een weesgeneesmiddel.
- Hoofdstuk 10.7. **Lapatinib (Tyverb®▼)**, beschikbaar sinds september 2009) is een tyrosinekinase-inhibitor, voorgesteld voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met overexpressie van HER-2. Als mogelijke ongewenste effecten worden ook hand-voetsyndroom en interstitiële long-aantasting vermeld.

Nota

- In tegenstelling met wat in het artikel “Influenza 2009 – 2010” in de Folia van augustus 2009 werd vermeld, wordt het vaccin tegen seizoensgebonden influenza Intanza® niet gecommercialiseerd.
- In de rubriek “Recente Informatie” in de Folia van juli 2009 werd vermeld dat Adrenaline Denolin® beschikbaar is: dit is niet het geval. Anderzijds werd de specialiteit Adrenaline(tartraat) Sterop® ten onrechte niet vermeld. Er zijn dus momenteel drie specialiteiten op basis van epinefrine: Epi-pen® (spuitamp. voor eenmalig gebruik) en Adrenaline (tartraat) Sterop® (amp.) bevatten 1 mg epinefrine/ml; Adrenaline (HCl) Sterop® (amp.) bevat 0,8 mg epinefrine/ml. We herhalen het belang om zich vóór gebruik te vergewissen van de juiste dosering.

IJZERTOEDIENING TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Toediening van ijzer is niet aangewezen bij de fysiologische dilutie-anemie van de zwangere, maar alleen bij zwangere vrouwen met ferriprive anemie.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertoire vermelden we dat bij een normale zwangerschap, dus bij niet-anemische vrouwen, er geen indicatie is voor ijzersuppletie. Dit is ook de boodschap van een artikel in *La Revue Prescrire* [2009;29:350-2]. Toediening van ijzer is niet aangewezen bij de fysiologische dilutie-anemie van de zwangere, maar alleen bij zwangere vrouwen met ferriprive anemie. Ferriprive anemie gaat inderdaad gepaard met een verhoogd risico van laag geboortegewicht en preterm geboorte. Men spreekt bij een zwangere vrouw van anemie als de hemoglobinemie < 11 g/100 ml is tijdens het 1^{ste} en het 3^{de} trimester of < 10,5 g/100 ml tijdens het 2^{de} trimester (in praktisch alle gevallen zal het gaan om een ferriprive anemie). Bij de grenswaarden is de indicatie voor ijzertoediening relatief, en zal de beslissing afhangen van hoe de

vrouw zich voelt (bv. bij een vrouw met een hemoglobinemie van 11 g/100 ml maar met klachten van vermoeidheid zal men vlugger geneigd zijn ijzer voor te schrijven).

Wat ijzersuppletie bij zwangere vrouwen zonder ferriprive anemie betreft, tonen de beschikbare gegevens wel een invloed van ijzertoediening op intermediaire eindpunten (bv. ijzer- of hemoglobinespiegels), maar geen evidentie van een gunstig effect op eindpunten zoals incidentie van keizersnede, vroeggeboorte, laag geboortegewicht of doodgeboorte. Suggesties dat bereiken van hemoglobinespiegels hoger dan 13 g/100 ml door ijzersuppletie bij niet-anemische vrouwen, nadelige effecten heeft, zoals laag geboortegewicht, dienen verder te worden onderzocht [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 3. Art. No.: CD004736. DOI:10.1002/14651858.CD004736.pub2.].

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

FORMULIER VOOR HET MELDEN VAN ONGEWENSTE EFFECTEN VAN DE NEURAMINIDASE-INHIBITOREN EN VAN HET VACCIN TEGEN HET PANDEMISCHE H1N1-INFLUENZAVIRUS

Het belang van het verzamelen van ongewenste effecten die zullen optreden met het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus en met de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir en zanamivir werd reeds benadrukt in de Folia van september 2009. Het is vooral belangrijk ernstige ongewenste effecten, ongewenste effecten waarover geen informatie teruggevonden wordt of ongewenste effecten bij patiënten die behoren tot specifieke groepen

(kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, immuungedepri-meerden) te rapporteren. In dit nummer van de Folia vindt u een specifiek formulier om de melding van deze ongewenste effecten te vergemakkelijken. Dit formulier is ook beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be, rubriek "influenza"), op de website van het BCFI en via www.influenza.be

STEVENS-JOHNSON-SYNDROOM EN LYELL-SYNDROOM DOOR GENEESMIDDELEN

Het Stevens-Johnson-syndroom en het Lyell-syndroom worden gekenmerkt door bulleuze letsels, loslating van de huid, aantasting van de mucosa, koorts en achteruitgang van de algemene toestand. Ze gaan gepaard met een hoge mortaliteit. Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom zijn varianten van eenzelfde ziekte, en onderscheiden zich naargelang het aangetaste huidoppervlak: < 10 % voor het Stevens-Johnson-syndroom en > 30 % voor het Lyell-syndroom; bij een huidloslating van 10 tot 30% spreekt men van een intermediaire vorm. Meestal zijn deze syndromen van medicamenteuze oorsprong, maar ook andere oorzaken werden gesuggereerd, bv. hiv-infectie, herpes-infectie of infectie met *Mycoplasma pneumoniae*, radiotherapie, lupus erythematosus disseminatus.

In een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd in Europa in de periode 1997-2001 werd getracht te weten welke geneesmiddelen Stevens-Johnson-syndroom of Lyell-syndroom kunnen uitlokken (EuroSCAR-studie, *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:35-44). Voor volgende geneesmiddelen werd een hoog risico gevonden: allopurinol, niet-steroïdale

anti-inflammatoire middelen van de oxicamgroep, carbamazepine, co-trimoxazol en antibacteriële sulfamiden, lamotrigine, nevirapine, fenobarbital, fenytoïne en sufasalazine. Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom treden over het algemeen vlug op (4 tot 28 dagen) na het begin van de behandeling.

Op basis van de gegevens van de EuroSCAR-studie en van een andere studie, de SCAR-studie, werd het risico van Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom geëvalueerd bij kinderen jonger dan 15 jaar [*Pediatrics* 2009;123:297-4]. Voor volgende geneesmiddelen werd een hoog risico gevonden: carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, de antibacteriële sulfamiden. Voor paracetamol werd eveneens een verhoogd risico gevonden; volgens de auteurs zou deze bevinding echter eerder kunnen verklaard worden doordat paracetamol werd ingenomen bij het optreden van de eerste symptomen (pijn, koorts) van het Stevens-Johnson-syndroom of Lyell-syndroom.

Bij vermoeden van Stevens-Johnson syndroom of Lyell-syndroom dient het verdachte geneesmiddel zo vlug mogelijk gestopt te worden, gezien hierdoor de levensprognose verbeterd.

