

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
September 2010
Volume 37
Nummer 9

Behandeling van Chlamydia
trachomatis-infecties

> **blz. 73**

Goed om te weten: meta-analyse
over sartanen en kankerrisico: wat
betekenen de resultaten?

> **blz. 74**

De ACCOMPLISH-studie: resultaten
voor de renale eindpunten

> **blz. 75**

Flash: acetylsalicylzuur in primaire
preventie van cardiovasculaire
events bij diabetici

> **blz. 76**

Herhaalde miskramen: geen
evidentie van doeltreffendheid van
antitrombotische behandeling

> **blz. 77**

Flashes
Voorkamerfibrillatie

> **blz. 78**

Pepermuntolie magistraal bij
prikkelbare-darmsyndroom

> **blz. 78**

Recente informatie juli 2010

> **blz. 79**

Geneesmiddelenbewaking:
ongewenste effecten door
medicatiefouten

> **blz. 81**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Infectie met *Chlamydia trachomatis* komt voor bij 5% van de jonge, seksueel actieve bevolking en is daarmee de meest voorkomende bacteriële, seksueel overdraagbare infectie (SOI). Het verloop is vaak asymptomatisch. Meestal wordt de infectie door het lichaam geklaard, maar ernstige complicaties en sequellen zijn mogelijk, vooral bij vrouwen. In deze Folia wordt de behandeling van de niet-gecompliceerde infecties tijdens en buiten de zwangerschap besproken, alsook de behandeling van de partner.

Vertragen van het ventriculair antwoord is voor vele patiënten met voorkamerfibrillatie die weinig of geen symptomen vertonen, een goede eerstekeuzebehandeling. Recent blijkt dat het niet nodig is te streven naar een hartfrequentie in rust lager dan 80 per minuut, maar dat een minder uitgesproken vertraging even doeltreffend en makkelijker haalbaar is. In deze Folia kan men hierover meer details vinden.

Ongewenste effecten zijn eigen aan zowat elke medicamenteuze behandeling. In deze Folia worden een aantal voorbeelden gegeven van ongewenste effecten ten gevolge van medicatiefouten.

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. Bouffioux (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 redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

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

BEHANDELING VAN CHLAMYDIA TRACHOMATIS-INFECTIES

Niet-gecomplieerde infecties door *Chlamydia trachomatis* zijn in principe goed te behandelen. De keuze van het antibioticum buiten de zwangerschap en bij zwangere vrouwen wordt hier besproken. De partner dient eveneens te worden behandeld. Tijdens de behandeling en gedurende 7 dagen erna wordt seksueel contact best vermeden.

Chlamydia trachomatis-infectie (serotypes D-K) is wereldwijd, ook bij ons, de meest frequent gediagnosticeerde bacteriële, seksueel overdraagbare infectie (SOI). De infectie verloopt vaak asymptomatisch tot mild symptomatisch (o.a. urethritis, cervicitis), maar soms met complicaties die ernstig kunnen zijn (bv. *pelvic inflammatory disease*). Infecties tijdens de zwangerschap zijn onder andere geassocieerd met vroegtijdig breken van de vliezen, premature geboorte en laag geboortegewicht; chlamydia kan ook tijdens de geboorte worden overgedragen.

Lymphogranuloma venereum, een SOI overgedragen door een bijzonder type chlamydiabacterie (*Chlamydia trachomatis* serotypes L1, L2 en L3), is een veralgemeende infectie met een andere aanpak, en komt hier niet aan bod.

Hoe men best screent op chlamydia-infecties is controversieel, en komt hier evenmin aan bod. We verwijzen daarvoor naar de aanbevelingen van Domus Medica (*Huisarts Nu*, mei 2004;33(4); www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/chlamydia_ab.pdf).

Hierna wat details over de behandeling. Deze geldt ook voor de partner

- Buiten de zwangerschap is azithromycine (1 g eenmalig) of doxycycline (200 mg p.d. in 2 giften gedurende 7 dagen) een doeltreffende behandeling.
- Voor zwangere vrouwen worden erythromycine (2 g p.d. in 4 giften gedurende

7 dagen of 1 g p.d. in 2 giften gedurende 14 dagen), amoxicilline (1,5 g p.d. in 3 giften gedurende 7 dagen) of azithromycine (1 g eenmalig) voorgesteld. [N.v.d.r.: voor erythromycine bestaan er vermoedens van verhoogd risico van cardiovasculaire afwijkingen bij de foetus bij toediening in het begin van de zwangerschap; voor azithromycine zijn er maar zeer weinig gegevens over gebruik gedurende de zwangerschap.]

Er is twijfel over de werkzaamheid van amoxicilline: in-vitro studies suggereren dat amoxicilline niet leidt tot eradicatie van *Chlamydia trachomatis* waardoor de infectie zou kunnen persisteren en later opnieuw uitbreken.

Seksueel contact wordt best vermeden tijdens de behandeling en gedurende 7 dagen erna om herinfectie en verdere verspreiding te vermijden.

Op voorwaarde dat de behandeling en het advies om herinfectie te vermijden goed werden gevolgd, wordt na de behandeling geen bevestiging van de genezing (“test-of-cure”) aanbevolen; een uitzondering is wel als het gaat om zwangere vrouwen die behandeld werden met erythromycine (lagere erythromycinespiegels door verhoogde hepatische klaring tijdens de zwangerschap, kunnen de doeltreffendheid verminderen). Het is niet duidelijk hoe ver in het verleden partners van de *index-case* dienen te

worden opgespoord en behandeld. Indien de *index-case* asymptomatisch is, wordt door bepaalde instanties een periode van 6 maanden aanbevolen (of de laatste partner indien het interval tussen de laatste seksuele betrekkingen en de diagnose meer dan 6 maanden bedraagt); indien de *index-case* symptomatisch is, wordt een periode van één maand aanbevolen.

Enkele referenties

Kalwij S en Baraitser P. Screening and treatment of Chlamydia trachomatis infections. *British Medical Journal* 2010;340:c1915

Chlamydia (uncomplicated, genital). *Clinical Evidence* 2010;04:1607 (zoekdatum september 2009)

Goed om te weten

META-ANALYSE OVER SARTANEN EN KANKERRISICO: WAT BETEKENEN DE RESULTATEN?

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 22/06/10]

Op basis van experimenteel en klinisch onderzoek waren vragen gerezen over de mogelijkheid dat de sartanen het optreden van kanker zouden bevorderen. Er werd daarom een meta-analyse uitgevoerd van gerandomiseerde studies. De recent gepubliceerde resultaten tonen een lichte verhoging van de incidentie van kanker met de sartanen ten opzichte van de controlegroepen: 7,2% versus 6,0%; relatief risico van 1,08, met 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,01 tot 1,15 [*The Lancet Oncology* 2010;11:627-36, met editoriaal 605-6].

Deze resultaten laten geen conclusies over een causaal verband toe, en moeten beschouwd worden als een signaal voor verder onderzoek. De risicoverhoging was

gering en op de grens van de statistische significantie. Geen van de geïncludeerde studies was opgezet om het risico van kanker te bestuderen. Een vergelijking tussen de sartanen was onmogelijk en het is daarom onmogelijk te concluderen of het gaat om een klasse-effect.

De auteur van het bijbehorend editoriaal bevestigt, in afwachting van verder onderzoek, de plaats van sartanen in de aanpak van cardiovasculaire aandoeningen: het is aangewezen sartanen te gebruiken wanneer er een indicatie is voor een ACE-inhibitor, maar deze niet verdragen wordt. Dit is ook de boodschap in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

DE ACCOMPLISH-STUDIE: RESULTATEN VOOR DE RENALE EINDPUNTEN

In de Folia van januari 2009 rapporteerden we de resultaten van de ACCOMPLISH-studie, een gerandomiseerde studie over de behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie, voor wat betreft de cardiovasculaire eindpunten. Recent verschenen de resultaten voor de renale eindpunten. De resultaten tonen een voordeel van de associatie benazepril + amlodipine ten opzichte van de associatie benazepril + hydrochloorthiazide op “de progressie van chronisch nierlijden”. Volgens het bijbehorend editoriaal is dit voordeel bij nader toezien een gevolg van acute, reversibele hemodynamische effecten, niet van een verschil in renoprotectief effect op lange termijn.

In de Folia van januari 2009 rapporteerden we de resultaten van de ACCOMPLISH-studie voor de cardiovasculaire eindpunten. Ter herinnering, de ACCOMPLISH-studie was een gerandomiseerde studie over de behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie (hoog risico door o.a. antecedenten van cardiovasculaire events). De associatie benazepril (20 mg p.d.) + amlodipine (5 mg p.d.) werd vergeleken met de associatie benazepril (20 mg p.d.) + hydrochloorthiazide (12,5 mg p.d.). De studie werd vroegtijdig gestopt (gemiddelde follow-up van drie jaar) omwille van het voordeel van de associatie benazepril + amlodipine op het primaire, gecombineerde cardiovasculair eindpunt.

Recent verschenen de resultaten van de ACCOMPLISH-studie voor de renale eindpunten [*The Lancet* 2010;375:1173-81, met editoriaal 1140-2]. “Progressie van chronisch nierlijden” was een vooraf gespecificeerd secundair eindpunt, en werd gedefinieerd als “verdubbeling van het serumcreatinine of optreden van terminaal nierfalen (glomerulaire filtratiesnelheid < 15 ml/min/1,73 m² of noodzaak voor dialyse)”. De incidentie van “progres-

sie van chronisch nierlijden” was bij het beëindigen van de studie significant lager met de associatie benazepril + amlodipine dan met de associatie benazepril + hydrochloorthiazide: 2% versus 3,7% (relatief risico van 0,52; 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,41 tot 0,65). Volgens de onderzoekers is de associatie benazepril + amlodipine daarom te verkiezen boven de associatie benazepril + hydrochloorthiazide als initiële antihypertensieve behandeling.

Volgens de auteurs van het bijbehorend editoriaal laat deze studie een dergelijke conclusie niet toe. Het verschil tussen de twee groepen was volledig te wijten aan een verschil in effect op het serumcreatinine (dubbel zoveel patiënten vertoonden een verdubbeling van het serumcreatinine in de benazepril + hydrochloorthiazidegroep als in de benazepril + amlodipinegroep); er was geen verschil in de incidentie van “terminaal nierfalen”, een component van het eindpunt die klinisch relevanter is dan het serumcreatinine. Acute, maar reversibele hemodynamische effecten van het diureticum liggen waarschijnlijk aan de basis van deze tijdelijke achteruitgang van de glomerulaire filtratiesnelheid. Het

renoprotectief effect verschilt op lange termijn waarschijnlijk niet.

Deze bijkomende analyse van de ACCOMPLISH-studie wijzigt de aanbevelingen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium niet: bij ongecompliceerde hypertensie is een thiazidediureticum de eerste keuze. Sommige patiëntenkarakteristieken maken dat van bij het begin een beroep moet worden gedaan op een middel uit een andere klasse van antihypertensiva met bewezen gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit (ACE-inhibitoren, sartanen, calcium-antagonisten, β -blokkers); zo is een

ACE-inhibitor of een sartan een goede eerste keuze bij patiënten met hypertensie en geassocieerd chronisch nierlijden. Toch is de bloeddrukdaling waarschijnlijk belangrijker dan de eigenschappen van het/de geneesmiddel(en) waarmee dit wordt bereikt. Er is daarenboven geen evidentie dat het voor de patiënt met hypertensie zonder comorbiditeit, voordeel biedt om als startmedicatie een associatie van antihypertensiva uit verschillende klassen te nemen, en indien beslist wordt een associatie te geven, is er geen evidentie om een voorkeur te geven aan een bepaalde associatie.

Flash

- Recent verscheen nieuwe informatie over de plaats van **acetylsalicylzuur** in de **primaire preventie van cardiovasculaire events bij diabetespatiënten**, d.w.z. de preventie van morbiditeit en mortaliteit bij diabetici zonder gekend vasculair lijden. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2010 wordt in dit verband vermeld: "De plaats van acetylsalicylzuur in de primaire cardiovasculaire preventie bij diabetespatiënten is onduidelijk." Dit standpunt is o.a. gebaseerd op de resultaten van de POPADAD-studie en de JPAD-studie [zie Folia februari 2009]. De twijfels over het nut van acetylsalicylzuur in primaire

preventie bij diabetespatiënten werden recent nog versterkt met de publicatie van een meta-analyse [*Brit Med J* 2009;339:b4531]. In juni 2010 verscheen een consensusdocument van de *American Diabetes Association*, de *American Heart Association* en de *American College of Cardiology Foundation* [*J Am Coll Cardiol* 2010;55:2878-86, met ook publicatie in *Diabetes Care* en *Circulation*]. Volgens deze consensus wordt acetylsalicylzuur wel nog aanbevolen voor primaire preventie bij diabetici met minstens één bijkomende risicofactor (bv. roken, hypertensie), maar niet meer systematisch bij alle diabetici.

HERHAALDE MISKRAMEN: GEEN EVIDENTIE VAN DOELTREFFENDHEID VAN ANTITROMBOTISCHE BEHANDELING

Bij zwangere vrouwen die meerdere miskramen hebben gehad, wordt soms een antitrombotische behandeling gestart in de hoop het risico van een nieuw miskraam te verminderen. In een recent gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek bij dergelijke vrouwen kon geen voordeel worden aangetoond van acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met nadroparine) op het aantal levend geboren kinderen. Verder onderzoek is vereist alvorens antitrombotische behandeling systematisch toe te passen in deze indicatie.

Antitrombotische behandeling wordt frequent aanbevolen bij zwangere vrouwen die meerdere miskramen hebben gehad in de hoop het risico van een nieuw miskraam te verminderen. Deze aanbeveling is gebaseerd op een aantal vaststellingen: het verband tussen herhaalde miskramen en trombofilie (d.w.z. de predispositie, genetisch bepaald of verworven, voor het optreden van veneuze trombo-embolie), de doeltreffendheid van antitrombotische behandeling bij het antifosfolipidensyndroom (verworven vorm van trombofilie), en de veiligheid van acetylsalicylzuur en heparines met laag moleculair gewicht tijdens de zwangerschap.

Er is geen evidentie uit gerandomiseerde studies dat een antitrombotische behandeling bij vrouwen met herhaalde miskramen voordelen biedt in termen van meer levend geboren kinderen. Een recente placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie (ALIFE-studie), uitgevoerd in Nederland, levert nu meer gegevens. Het ging om een studie bij 364 vrouwen met 2 of meer miskramen in het verleden, die trachtten zwanger te worden of maximaal 6 weken zwanger waren bij de start van de studie. De behandeling was als volgt:

- ofwel placebo;

- ofwel acetylsalicylzuur 80 mg p.d.;

- ofwel acetylsalicylzuur 80 mg p.d. en, zodra echografisch een levensvatbare zwangerschap (minstens 6 weken) werd vastgesteld, nadroparine (2.850 IE p.d.).

Placebo of acetylsalicylzuur werd verder gezet tot een zwangerschapsduur van 36 weken; nadroparine werd verder gezet tot start van de arbeid.

De studie werd bij een tweede interim-analyse gestopt gezien er tussen de drie groepen geen enkel verschil was in het aantal levend geboren kinderen (primaire eindpunt; dit aantal varieerde van 51 à 57% in de 3 groepen) en een verschil niet verwacht werd wanneer de studie zou worden verdergezet.

Er was evenmin een verschil voor wat betreft de incidentie van miskraam, intra-uteriene sterfte of obstetrische complicaties zoals pre-eclampsie of premature geboorte (secundaire eindpunten). Ook bij de vrouwen met erfelijke trombofilie (16% van de geïncludeerde vrouwen, vooral factor V Leiden-mutatie) kon geen voordeel van antitrombotische behandeling worden vastgesteld, maar daarvoor had de studie onvoldoende power.

Volgens de auteur van het bijbehorend editoriaal is het duidelijk dat antitrom-

botische behandeling niet systematisch moet worden gestart bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskramen; er wordt wel op gewezen dat verder onderzoek gewenst is bij vrouwen met drie of meer miskramen in het verleden en bij vrouwen met trombofilie.

Referenties

- Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *New Engl J Med* 2010;362:1630-1
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR et al. Aspirin plus heparin or aspirine alone in women with recurrent miscarriage. *New Engl J Med* 2010;362:1586-96

Flashes

- Bij **voorkamerfibrillatie** kan medicamenteuze vertraging van het ventriculair antwoord voorgesteld worden als eerste-keuzebehandeling bij patiënten met stabiele hemodynamische functie die weinig of geen symptomen hebben. In dat geval wordt klassiek aanbevolen te streven naar een hartfrequentie van 70 à 90/minuut in rust en 110 à 130/minuut bij inspanning, gebaseerd op de hypothese dat een lage hartfrequentie zou leiden tot minder symptomen en een betere cardiovasculaire functie [zie Folia januari 2004 en Transparantiefiche « Aanpak van voorkamerfibrillatie »]. In een recente gerandomiseerde studie (RACE II-studie) werd het effect van een **minder of meer uitgesproken vertraging van de ventrikelfrequentie** vergeleken bij 614 patiënten met permanente voorkamerfibrillatie; de hiervoor gebruikte geneesmiddelen waren β -blokkers, niet-dihydropyridinecalciumantagonisten en digoxine. De resultaten na een follow-up van twee jaar toonden dat een minder uitgesproken vertraging van de hartfrequentie (< 110/minuut in rust) even doeltreffend is als een meer uitgesproken vertraging van de hartfrequentie (< 80/minuut in rust en < 110/minuut bij matige inspanning) in termen van mortaliteit en cardiovasculaire complicaties (met inbegrip van hartfalen)

en ook gemakkelijker haalbaar is. [*N Engl J Med* 2010;362:1363-73, met editoriaal 1439-41]

- In verband met **prikkelbare-darmsyndroom** werd in de Folia van november 2009 o.a. geschreven dat **pepermuntolie** (onder vorm van maagsapresistente capsules met 0,2 of 0,4 ml, 3 maal per dag) doeltreffend is ter verlichting van de symptomen. Meerdere apothekers stelden de vraag hoe pepermuntolie **magistraal** kan verwerkt worden in maagsapresistente capsules. De eenvoudigste methode blijkt om, na omrekenen van het voorgeschreven volume pepermuntolie naar aantal druppels (dichtheid pepermuntolie 0.91 g/ml), de pepermuntolie in elke capsule afzonderlijk te druppelen, de capsules vervolgens aan te vullen met een absorberende vulstof en maagsapresistent te omhullen. Voor de volledige bereidingswijze verwijzen we naar de vraagbox van het Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie (KULeuven), zie <http://134.58.19.21/cgi-bin/pharbio/vrboxnr.cgi?1068>

Ondertussen is een voedingssupplement op basis van pepermuntolie in maagsapresistente capsules (Tempocol®) beschikbaar (de publieksprijs voor 60 maagsapresistente capsules met 0,2 ml pepermuntolie bedraagt als magistrale bereiding €21,79 en als voedingssupplement €14,95).

RECENTE INFORMATIE JULI 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.

De Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) kunnen geraadpleegd worden via www.fagg.be, rechts klikken op « Bijsluiters en Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) »

- **Agomelatine (Valdoxan®▼**; hoofdstuk 6.3.6.) (licht gewijzigde tekst ten opzichte van het bericht van 13/07/10 in de rubriek « Goed om te weten » op onze website)

Plaatsbepaling

Agomelatine is een antidepressivum met een nieuw werkingsmechanisme: agomelatine inhibeert de heropname van noradrenaline of serotonine niet, maar is een agonist ter hoogte van de melatoninereceptoren en een antagonist ter hoogte van bepaalde serotoninereceptoren. De resultaten van de studies in verband met de doeltreffendheid van agomelatine zijn niet eenduidig, en het is niet duidelijk in welke mate de verschillen in werkingsmechanisme leiden tot klinisch significante voor- of nadelen. Het Comité voor Geneesmiddelen voor Menselijk Gebruik (CHMP, november 2008) van het EMA stelt dat de doeltreffendheid van agomelatine bij depressie mogelijk minder groot is dan deze van andere antidepressiva. Wanneer daarenboven rekening gehouden wordt met de onzekerheden over de veiligheid, is agomelatine geen eerstekeuzemiddel voor de behandeling van depressie.

Indicatie

- Majeure depressieve stoornissen bij volwassenen.

Contra-indicatie

- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid.
- Gastro-intestinale stoornissen en leverstoornissen.
- Huideruptions die soms ernstig zijn.

Interacties

- Agomelatine wordt gemetaboliseerd door CYP-iso-enzymen (vooral CYP1A2), met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren (zie tabel in de Inleiding van het Repertorium).
- Gelijktijdige alcoholinname is afgeraden.

Bijzondere voorzorgen

- Controle van de leverfunctie dient te gebeuren vooraleer de behandeling te starten, en vervolgens op regelmatige tijdstippen.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen gezien de schaarse gegevens.

Posologie

De voorgestelde posologie is 25 à 50 mg per dag in één gift.

Studies

De resultaten van de studies over de doeltreffendheid van agomelatine bij de behandeling van depressie zijn niet eenduidig. Slechts in drie op zeven placebo-gecontroleerde kortetermijnstudies werd doeltreffendheid vastgesteld. Ook twee placebo-gecontroleerde gerandomiseerde

studies over de preventie van recidieven gaven tegenstrijdige resultaten. In de momenteel beschikbare studies waarin agomelatine werd vergeleken met andere antidepressiva, was het effect op depressie geen primair eindpunt en de klinische significantie van effecten ter hoogte van secundaire eindpunten is niet altijd duidelijk. Er is geen evidentie van doeltreffendheid bij ouderen.

- **Liraglutide (Victoza®▼;** hoofdstuk 7.4.6.1.) is, zoals exenatide, een incretinemimetium of analoog van GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Liraglutide is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes (1) in associatie met metformine of een hypoglykemiërend sulfamide (bitherapie) of (2) in associatie met metformine + hypoglykemiërend sulfamide of metformine + glitazon (tritherapie). Liraglutide wordt in één subcutane injectie per dag toegediend, onafhankelijk van de maaltijden. Zoals exenatide leidt liraglutide tot een vermindering van het lichaamsgewicht en tot ongewenste effecten zoals nausea, pancreatitis, hypoglykemie. De incretinemimetica vertragen de maaglediging, met mogelijke wijziging van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen. Liraglutide wordt door het RIZIV terugbetaald in categorie a volgens hoofdstuk IV, en dit enkel in tritherapie (d.w.z. in associatie met metformine + hypoglykemiërend sulfamide of glitazon). De doeltreffendheid van de incretinemimetica op lange termijn, vooral wat betreft de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes, evenals hun veiligheid op lange termijn zijn niet bekend. De plaats van deze geneesmiddelen bij de aanpak van type 2-diabetes blijft dan ook beperkt, bv. tot patiënten bij wie gewichtstoename een grote bezorgdheid is.

- **Saxagliptine (Onglyza®▼;** hoofdstuk 7.4.6.2.) is, zoals sitagliptine en vildagliptine, een DPP-4-inhibitor (een enzym dat verant-

woordelijk is voor de inactivatie van de incretines). Saxagliptine is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes, in associatie met metformine, een hypoglykemiërend sulfamide of een glitazon wanneer de glykemie onvoldoende wordt gecontroleerd met één van deze middelen in monotherapie aan de maximaal verdragen dosis. Saxagliptine heeft dezelfde contra-indicaties en ongewenste effecten als sitagliptine. Saxagliptine wordt vooral door CYP3A4 afgebroken, met mogelijkheid van interacties (zie tabel in de Inleiding van het Repertorium). Saxagliptine wordt door het RIZIV terugbetaald in categorie a volgens hoofdstuk IV, en dit enkel wanneer het wordt gebruikt in associatie met metformine. Het effect van de DPP-4-inhibitoren op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet gekend, en hun plaats blijft dan ook beperkt.

- **Gefitinib (Iressa®▼;** hoofdstuk 10.7.) is een tyrosinekinase-inhibitor ter hoogte van de receptor voor de epidermale groeifactor. Gefitinib wordt gebruikt bij bepaalde gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom. Gefitinib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6, met mogelijkheid van interacties (zie tabel in de Inleiding van het Repertorium). De voornaamste ongewenste effecten van gefitinib zijn huidrupties, gastro-intestinale stoornissen en leverstoornissen, stomatitis en interstitiële pneumonie.

- **Sapropterine (Kuvan®▼;** hoofdstuk 14.11.), een recombinante co-factor van fenylalaninehydroxylase, wordt gebruikt bij de behandeling van hyperfenylalaninemie. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

Ander nieuw geneesmiddel met symbool ▼: Intanza® (vaccin tegen influenza, hoofdstuk 9.1.1.3.).

ONGEWENSTE EFFECTEN DOOR MEDICATIEFOUTEN

In de Folia van december 2007 werd reeds aandacht gevestigd op de problematiek van medicatiefouten. Medicatiefouten omvatten alle vergissingen die zich voordoen in één van de schakels van het medicatiecircuit, gaande van het voorschrijven tot het innemen van het geneesmiddel.

Hieronder volgen enkele recente voorbeelden van medicatiefouten, door de firma of het Antigifcentrum medegedeeld of afkomstig uit literatuurgegevens.

- *Verkeerd gebruik van rivastigmine-pleisters (Exelon®)*: gevallen van overdosering met nausea, braken, diarree, hypertensie en hallucinaties werden gerapporteerd nadat meerdere pleisters gelijktijdig waren aangebracht, of nadat een nieuwe pleister werd aangebracht zonder eerst de oude te verwijderen. De Exelon®-pleister moet na 24 uur worden vervangen en er mag slechts één pleister per keer worden aangebracht.
- *Accidentele overdosering van paracetamol bij gebruik van de flacons voor infuus aan 10 mg/ml (Perfusalgan®) bij de pasgeborene en de zuigeling*: door verwarring tussen « mg » en « ml » (voorschrijven van x mg, maar toediening van x ml) werd aan jonge kinderen een dosis paracetamol toegediend die 10 maal hoger was dan de voorgeschreven dosis. Er werden internationaal 22 gevallen verzameld van overdosering bij kin-

deren jonger dan één jaar, waaronder één overlijden.

- *Verwarring tussen Lamictal® en Lamisil®*: aflevering van Lamisil® in plaats van Lamictal® en omgekeerd, werd gerapporteerd. Daarbij kunnen ernstige ongewenste effecten optreden (bv. Lyell-syndroom na inname van Lamictal® in plaats van Lamisil®) of heroptreden van de symptomen van een ziekte (bv. heroptreden van epilepsie na inname van Lamisil® in plaats van Lamictal®) [*La Revue Prescrire* 2010;30:275].
- *Verwarring tussen Stromectol® en Strumazol®*, gesignaleerd vanuit het Antigifcentrum: in plaats van Stromectol®, een specialiteit op basis van het anthelminthicum ivermectine die in het kader van de behandeling van schurft soms wordt ingevoerd vanuit het buitenland (bv. Frankrijk, Nederland), werd Strumazol® (op basis van het thyreostaticum thiamazol) afgeleverd.

Het risico van medicatiefouten kan nooit volledig uitgeschakeld worden maar zou kunnen beperkt worden door speciale aandacht van alle personen betrokken in één van de schakels van het medicatiecircuit, en door de patiënt of zijn omgeving goed te informeren over het correcte gebruik van geneesmiddelen.

Erratum

In het artikel “De Transparantiefiches: een update” in de Folia van juni 2010 wordt op blz. 50 verwezen naar de aanbeveling over neuropathische pijn van het *National*

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). De link naar de website die daar vermeld wordt, is fout. De **correcte** link is: <http://guidance.nice.org.uk/CG96>

