

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
April 2011
Volume 38
Nummer 4

Jodiumprofylaxis in geval van een
nucleair ongeval

> **blz. 28**

Flash: glucosamine bij artrose

> **blz. 30**

Recente informatie maart 2011

> **blz. 31**

Geneesmiddelen op basis van planten:
een toelichting

> **blz. 33**

Geneesmiddelenbewaking:
levertoxiciteit van paracetamol aan
therapeutische dosis bij risicopatiënten

> **blz. 36**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Zowel bij zorgverleners als bij de algemene bevolking is de belangstelling voor jodiumprofylaxis momenteel zeer groot. Opvallend is dat er heel wat misverstanden bestaan over het nut en het correct gebruik van jodiumtabletten als profylaxis bij een nucleair ongeval. De recente gebeurtenissen in Japan leren ons dat er op het moment van een nucleaire ramp ook een grote behoefte is aan goede informatie. In deze Folia wordt beknopt basisinformatie over rationeel gebruik van jodiumtabletten gegeven.

Voor velen zijn geneesmiddelen op basis van planten moeilijk in het therapeutisch arsenaal te situeren. De laatste jaren zijn er initiatieven om de registratie ervan in de verschillende Europese landen te harmoniseren. Toch verschillen de eisen die worden gesteld aan geneesmiddelen op basis van planten ten opzichte van geneesmiddelen met een exacte dosering van één of enkele actieve moleculen. Daarom wordt in deze Folia dieper ingegaan op de specifieke kenmerken van deze geneesmiddelen, hun erkenningsprocedure en wat dit betekent voor hun positionering in het therapeutisch arsenaal.

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, aanvra-

gen 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), E. Delmée, 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 van december.

JODIUMPROFYLAXIS IN GEVAL VAN EEN NUCLEAIR ONGEVAL

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op 17/03/2011 op onze website]

In de Folia van februari 2003 verscheen een artikel over jodiumprofylaxis bij nucleaire ongevallen. Ter gelegenheid van de nieuwe informatiecampagne "Wat te doen bij een nucleair ongeval?" van de Federale Overheidsdienst (FOD) Binnenlandse Zaken, en ook gezien de recente gebeurtenissen in Japan, lijkt het ons nuttig terug te komen op de praktische modaliteiten van jodiumprofylaxis bij een nucleair ongeval.

Bij een nucleair ongeval kunnen radio-isotopen in de atmosfeer terechtkomen en opgenomen worden door inademing, inname van gecontamineerd voedsel of drank, of contact met de huid. Het gaat o.a. om radioactief jodium dat na opname, binnen enkele uren terechtkomt in de schildklier, met verhoogd risico van schildklierkanker, vooral bij jonge kinderen.

Om de accumulatie van radioactief jodium in de schildklier tegen te gaan, wordt preventief stabiel jodium ingenomen om zo de schildklier te verzadigen. De inname van stabiel jodium beschermt echter niet tegen de risico's door de andere radio-isotopen en door externe bestraling, en moet altijd geassocieerd worden aan andere beschermingsmaatregelen zoals binnenblijven met gesloten deuren en vensters.

Hoe kan men jodiumtabletten bekomen ?

De in België beschikbare tabletten voor jodiumprofylaxis bij een nucleair ongeval zijn tabletten van 65 mg kaliumjodide (KI, equivalent aan 50 mg jodium). Gelijktijdig met de informatiecampagne worden op dit ogenblik nieuwe KI-tabletten verspreid, ter vervanging van de oude ta-

bletten waarvan de houdbaarheidsdatum overschreden is. De verpakking bevat 10 tabletten, in principe voor een familie van 4 personen. Apotheken gelegen in een risicozone (d.w.z. binnen een straal van 20 km rond een kerncentrale; 10 km voor het Nationaal Instituut voor Radioelementen in Fleurus) kunnen KI-tabletten bestellen en afleveren; de bewoners van risicogebieden kunnen in deze apotheken gratis KI-tabletten verkrijgen. De tabletten zijn niet bestemd voor mensen wonend buiten de risicozones. De gemeenschappen (scholen, bedrijven, ziekenhuizen...) in risicogebieden moeten eveneens over een reserve KI-tabletten beschikken. Daarenboven moeten alle Belgische apotheken beschikken over 500 g KI om bij een noodsituatie KI-oplossingen te kunnen bereiden (zie www.fagg.be, bericht van 11 maart 2011).

Posologie en toedieningswijze

Bij een nucleair ongeval dient het kaliumjodide ingenomen te worden zodra dit aanbevolen wordt door de bevoegde instanties, en pas dan. De tabletten worden best opgelost in wat water (en deze oplossing kan eventueel toegevoegd worden aan melk of fruitsap) om een snellere absorptie en een betere maagtolerantie te bekomen. Deze oplossing is niet houdbaar en dient onmiddellijk gedronken te worden. Kaliumjodide wordt in principe slechts eenmaal ingenomen (beschermingsduur van minstens 24 uur); in zeldzame gevallen van langdurige blootstelling kan de inname herhaald worden op advies van de bevoegde instanties.

De posologie varieert volgens de leeftijd:

- tot 1 maand: ¼ tablet;
- van 1 tot 36 maanden: ½ tablet;
- van 3 tot 12 jaar: 1 tablet;
- van 13 tot 40 jaar: 2 tabletten in één gift;
- bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (ook vrouwen ouder dan 40 jaar): 2 tabletten in één gift.

Bij personen boven de 40 jaar blijft de inname van jodiumtabletten onderwerp van discussie: enerzijds vermindert het risico van schildklierkanker na blootstelling aan radioactief jodium met de leeftijd, maar anderzijds is er een hogere kans op een miskende schildklier-aandoening, met verhoogd risico van ongewenste effecten door inname van jodium zoals hyperthyreoïdie. Dit risico is belangrijker in regio's met jodiumdeficiëntie, zoals ons land.

Zwangerschap en borstvoeding

De foetus (vanaf de 10-12de zwangerschapsweek) en het kind (vooral het jonge kind) zijn bij een nucleair ongeval het meest kwetsbaar. Inname van jodiumtabletten is dus van essentieel belang bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven, ook boven de 40 jaar. Gezien het risico van hyperthyreoïdie bij de pasgeborene en het jonge kind, mag bij deze vrouwen de dosis van 2 tabletten in één gift zeker niet overschreden worden. De hoeveelheid jodium aanwezig in multivitaminereparaten volstaat niet ter verzadiging van de schildlier, en is dus geen alternatief.

Ongewenste effecten

De meest voorkomende ongewenste effecten na inname van KI-tabletten zijn vooral gastro-intestinale last en huidrupties. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam na

orale inname van jodium. Hypothyreoïdie bij pasgeborenen en zeer jonge kinderen, en hyperthyreoïdie bij risicopersonen, zijn zeldzaam maar kunnen ernstig zijn.

Contra-indicaties

- Gekende overgevoeligheid voor jodium (zeldzaam: ernstige allergische reacties treden meestal slechts op na inspuiting van jood, zelden na orale inname).
- Congenitale myotonie, hypocomplementaire vasculitis, sommige dermatologische aandoeningen (herpetiforme dermatitis, *Iododerma tuberosum*, pemphigus vulgaris).
- Sommige schildklier-aandoeningen (ziekte van Graves-Basedow, toxisch multinodulair struma, toxisch adenoom) zijn formele contra-indicaties voor jodiuminname bij personen ouder dan 40 jaar.

Bij kinderen en jonge volwassenen is eenmalige inname van jodium slechts zelden gecontra-indiceerd. Het is misschien aangewezen, bij mensen in een risicogebied met een mogelijke contra-indicatie, te bespreken welke houding moet aangenomen worden bij een nucleair ongeval.

Bewaring

De bewezen houdbaarheid van de KI-tabletten is 10 jaar, maar indien bewaard in de originele verpakking, is dit waarschijnlijk langer. Een lichte geelbruine verkleuring van de tabletten kan optreden, maar dit wijzigt de doeltreffendheid van de tabletten niet.

Nuttige websites

www.nucleairrisico.be (website gepubliceerd door de FOD Volksgezondheid, in samenwerking met het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (FANC))
www.fanc.fgov.be (website van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (FANC))

- Recent verschenen twee studies over **glucosamine bij artrose**.

- De eerste studie betreft een meta-analyse van gerandomiseerde studies (duur variërend van 1 maand tot 3 jaar) bij patiënten met knie- of heupartrose [*Brit Med J* 2010;341:c4675]. De resultaten tonen voor glucosamine (als sulfaat of hydrochloride; 1,5 g per dag), al dan niet in combinatie met chondroïtine (800 mg à 1,2 g per dag), statistisch significante maar minieme verbeteringen op een pijnschaal. Deze verbeteringen waren echter duidelijk minder uitgesproken dan wat vooraf als minimale klinisch relevante verbetering werd vastgelegd. Studies gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf toonden een meer uitgesproken effect voor glucosamine dan onafhankelijk gefinancierde studies. De meta-analyse was onderwerp van kritiek, o.a. betreffende de criteria voor de selectie van de studies, de complexiteit van de statistische testen en

de keuze van het afkappunt voor “klinisch relevante verbetering” (in studies met NSAID’s en paracetamol wordt dit afkappunt ook nauwelijks bereikt) [*Brit Med J* 2010;341:c6328, c6338, c6335, met antwoord van de auteurs van de meta-analyse: c6340].

- De tweede studie betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten met lage rugpijn en lumbale artrose. De resultaten tonen t.o.v. placebo geen voordeel van glucosamine (als sulfaat, 1,5 g per dag gedurende 6 maanden) op de “pijn-gerelateerde invaliditeit” (het primair eindpunt) of op andere eindpunten zoals rugpijn of pijn ter hoogte van de benen [*JAMA* 2010;304:45-52, met editoriaal 93-4].

Deze studies kunnen eens te meer geen duidelijk positief effect van glucosamine ten opzichte van placebo bij artrosepatiënten aantonen. Wel waren in beide studies de ongewenste effecten van glucosamine niet meer uitgesproken dan deze van placebo.

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

- **Erdosteïne (Mucodox®▼**, hoofdstuk 4.2.2.1.), een mucolyticum dat afgeleid is van cysteïne, is recent in België beschikbaar, maar is al meer dan 10 jaar in andere Europese landen gecommmercialiseerd. Erdosteïne wordt voorgesteld als oraal middel voor de behandeling van bronchiale secretiestoornissen bij volwassenen. Het is een inactieve prodrug die omgezet wordt tot drie actieve metabolieten. Het is niet bewezen dat erdosteïne doeltreffender is dan de andere mucolytica. De ongewenste effecten zijn gelijkaardig aan deze van de andere mucolytica, en het gaat, vooral bij hoge doses, om gastro-intestinale last. De plaats van mucolytica, bv. in geval van hoest met sputumproductie of ter preventie van COPD-exacerbaties, is niet duidelijk [zie Folia maart 2003 en oktober 2005].

- **Pazopanib (Votrient®▼**, hoofdstuk 10.7.) is een nieuwe tyrosinekinase-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van gevorderd niercarcinoom. De voornaamste ongewenste effecten zijn levertoxiciteit, gastro-intestinale last, arteriële hypertensie, bloedingen, verlenging van het QT-interval en het optreden van trombotische aandoeningen. Pazopanib wordt door CYP3A4 afgebroken.

- **Fentanyl**, dat reeds beschikbaar is als transdermaal systeem, bestaat nu ook als **nasale spray (Instanyl®**, hoofdstuk 5.4.1.), voor de behandeling van paroxys-

male pijn aanvallen bij patiënten die reeds met narcotische analgetica behandeld worden omwille van chronische pijn ten gevolge van kanker. Bij nasale verstuiving (in één neusgat) wordt, naargelang de gebruikte verpakking, een vaste dosis van 50, 100 of 200 µg fentanyl vrijgesteld. Fentanyl wordt snel geresorbeerd doorheen de neusmucosa en leidt tot vlugge (na 10 minuten) maar kortdurende (ongeveer 60 minuten) verlichting van de pijn. In de praktijk is het echter niet uit te sluiten dat de nasale resorptie varieert in functie van de positie van het hoofd, en dat de oplossing deels in de keel terechtkomt, met gastro-intestinale resorptie van fentanyl tot gevolg.

De posologie dient individueel bepaald te worden. Er moet gestart worden met één verstuiving van 50 µg in één enkel neusgat. Bij onvoldoende verlichting na 10 minuten, kan een tweede verstuiving aan dezelfde dosis toegediend worden. De patiënt moet minstens 4 uur wachten alvorens een nieuwe pijn aanval te behandelen; per dag mogen maximum 4 pijn aanvallen behandeld worden. Indien de patiënt regelmatig acute pijn aanvallen vertoont, dient de posologie van de analgetische basisbehandeling te worden herzien. Naast de klassieke ongewenste effecten van de narcotische analgetica zijn er ook de ongewenste effecten te wijten aan de toedieningsweg zoals irritatie van de keel, epistaxis, rinorroe, neusulcus. Omwille van de snelle stijging van de fentanylspiegels, kunnen ook

ongewenste effecten zoals nausea, braken, hoofdpijn, slaperigheid en sufheid optreden. Gelijktijdige toediening van een nasale vasoconstrictor of andere geneesmiddelen voor nasaal gebruik moet vermeden worden. Hoewel de nasale toediening meer geschikt kan zijn bij bepaalde patiënten (bv. in geval van nausea, braken, mucositis of monddroogte), dient men de aandacht te vestigen op het feit dat deze multi-doses flacon weinig beveiligd is, en aanleiding kan geven tot accidentele blootstelling of overdosering, met ernstige en soms fatale ongewenste effecten. Er dient daarenboven rekening gehouden te worden met de hoge kostprijs, bv. ten opzichte van morfine langs orale weg.

- Op 14 maart 2011 startte een nieuwe informatiecampagne over **joodprofylaxis bij nucleaire accidenten**. Ook zijn nieuwe **kaliumpyodide (KI)-tabletten** beschikbaar in de apotheken in de risicozones; deze vervangen de oude tabletten waarvan de houdbaarheidsdatum is overschreden. Zie artikel "Jodiumprofylaxis in geval van een nucleair ongeval" op bladzijde 28.

- In de "Recente informatie" verschenen in de Folia van januari 2011 werd het ter beschikking komen van **denosumab (Prolia®)**, een monoklonaal antilichaam voorgesteld voor de behandeling van osteoporose, aangekondigd. Dit geneesmiddel is op Europees niveau geregistreerd maar is nog niet beschikbaar in België. In verband met dit geneesmiddel schreven we: "de gegevens over de doeltreffendheid van denosumab op het risico van osteoporotische fracturen zijn niet eenduidig". Deze bewering dient genuanceerd te worden gezien de gegevens van de meta-analyse waarop deze bewering steunt, niet toelaten het effect van denosumab op het fractuurrisico te evalueren omwille van onvoldoende "power" van deze studie (laag aantal gerapporteerde fracturen). Bij gebrek aan vergelijkende gegevens met andere behandelingen dan osteoporose en bij gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn, blijft het advies van het BCFI dat het moeilijk is de plaats van denosumab in de aanpak van osteoporose te situeren.

ERRATUM

In het artikel "Hoofdluizen: opfrissen van de aanpak" in de Folia van februari 2011 werd o.a. de toepassing van **producten op basis van dimeticon** vermeld. Er werd slechts één product op basis van dimeticon vermeld, terwijl er in België meerdere producten beschikbaar zijn (deze zijn niet als

"geneesmiddel" geregistreerd): Item K.O.® gel crème, Ducray Itax®, Kill&n® balssem, Oxykal®, Paranix® lotion en spray, Champoux Film®, Silikom® [bron: Farmacompensium.be (betalend), situatie op 22/03/2011].

GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN: EEN TOELICHTING

In de Folia van oktober 2010 werd de commercialisering in België van een preparaat op basis van *Pelargonium sidoides-extracten* (Kaapse geranium, specialiteitsnaam Kaloban®) aangekondigd. De indicatie in de “Samenvatting van de Kenmerken van het Product” (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) luidt: “*Verkoudheid. Deze indicatie is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik van dit geneesmiddel op basis van planten*”.

In de Folia werd vermeld dat “*dit geneesmiddel werd geregistreerd volgens de vereenvoudigde procedure betreffende het traditioneel gebruik van bepaalde planten. Er is geen evidentie over de werkzaamheid of de veiligheid van dit preparaat.*” Dit is onze standaardformulering voor geneesmiddelen geregistreerd op basis van traditioneel gebruik.

Een lezer maakte ons attent op de Europese procedures voor preparaten op basis van planten, en stelde onze formulering in vraag. Deze plant maakt momenteel het voorwerp uit van een Europese beoordeling door de *European Medicines Agency* (EMA). Naar aanleiding van deze discussie leek het ons belangrijk de huidige Europese wetgeving en de toepassing ervan in de Belgische context te verduidelijken en ook het standpunt van het BCFI toe te lichten.

De Europese procedure

Sedert 2004 werkt het Europese *Herbal Medicinal Product Committee*, één van de commissies van het EMA, aan monografieën over planten. Het regelgevend kader vinden we terug in Directive 2001/83/EC, aangevuld met de Directieven 2002/98/EC,

2004/23/EC, 2004/24/E en 2004/27/EC. Het doel is de registratie van plantaardige geneesmiddelen in Europa te harmoniseren. Zo'n monografie is eigenlijk een soort SKP/bijsluiter, ondersteund door een wetenschappelijk rapport of *assessment report* met een lijst van literatuurreferenties. Vooral de monografie goed te keuren worden de teksten voorgelegd aan de zogenaamde ‘interested parties’, o.a. de Europese Farmacopeecommissie, de *Association of the European Self-medication Industry (AESGP)* en de *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ES COP)*. De documenten zijn vrij raadpleegbaar op de website van de EMA: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d

Bij de evaluatie van kruiden of *herbal substances* die in aanmerking komen als geneesmiddelen of *herbal medicinal products* spelen **kwaliteit, veiligheid** en **doeltreffendheid** een rol.

De **kwaliteit** van het preparaat moet welomschreven zijn wat betreft de delen van de gedroogde of verse plant die gebruikt werden. Er wordt ook gekeken naar de wijze waarop deze plantendelen worden behandeld, bijvoorbeeld vermalen of tot poeder brengen na drogen, of extraheren met een solvent (water, organische solventen of mengsels van beide). Wanneer de plant of het preparaat in kwestie qua kwaliteit welomschreven is in de Europese Farmacopee (EP), wordt dit de kwalitatieve referentie. De kwaliteitsnormen van de EP worden tevens gehanteerd in het bepalen van de

houdbaarheid. Wanneer er (nog) niet kan gerefereerd worden naar de EP, kunnen nationale farmacopees of, bij gebrek daaraan, monografieën opgesteld door de fabrikant gebruikt worden als bron.

Over de **veiligheid** van het product moeten voldoende gegevens qua farmacovigilantie voorhanden zijn. Voor *well established use* moeten de actieve bestanddelen minstens 10 jaar beschikbaar zijn als geregistreerd geneesmiddel in minstens één land van de Europese Unie. De veiligheid moet onderbouwd zijn door bibliografische gegevens. Voor *traditional use* moet het middel gedurende minstens 30 jaar (waarvan minstens 15 jaar in minstens één land van de Europese Unie) beschikbaar zijn voor medisch gebruik (niet noodzakelijk als geregistreerd geneesmiddel). De Europese regelgeving gaat er dus van uit dat voor *traditional use* voldoende lang gebruik zonder meldingen van toxiciteit de veiligheid garandeert.

Als de farmacovigilantiegegevens gunstig zijn kan een monografie opgesteld worden. Hierbij wordt vermeld of er al dan niet gegevens zijn in verband met genotoxiciteit en reprotoxiciteit. Indien de gepubliceerde genotoxiciteitsstudies negatief zijn, worden de preparaten van de monografie automatisch opgenomen in een lijst van traditionele plantaardige geneesmiddelen die niet meer kunnen geweigerd worden door de lidstaten op basis van veilig gebruik. Dit houdt in dat de monografie enkel gaat over de veiligheid en de kwaliteit van de plantaardige producten.

Bij het beoordelen van **doeltreffendheid** wordt de waarde van de beschikbare klinische studies geëvalueerd.

- Indien er gepubliceerde gecontroleerde studies bestaan die de doeltreffendheid en de veiligheid bevestigen, wordt besloten tot *well established use* in die indicaties waarvoor de studies evidentie geven.
- Indien er geen of onvoldoende klinische evidentie voorhanden is, spreekt men van *traditional use* of traditioneel gebruik: de hier gestelde indicaties beperken zich tot symptomen die de patiënt zonder al te veel risico's kan behandelen; er zijn dus geen specifieke indicaties (ziektebeelden of risicofactoren). Zie bijvoorbeeld de specialiteit op basis van *Pelargonium sidoides* (cf. supra). Deze geneesmiddelen voor traditioneel gebruik voldoen dus niet aan de principes van *evidence based medicine* (EBM), en het accent ligt op kwaliteit en veiligheid.

Zowel voor *well established use* als voor *traditional use* werken fabrikanten volgens de "Good Manufacturing Practice" (GMP). Zij dienen daarenboven een sluitend systeem voor geneesmiddelenbewaking voor te leggen. Er dient opgemerkt dat een bedrijf ook een aanvraag voor een klassieke registratieprocedure kan starten.

Geneesmiddelen versus voedingssupplementen

De Europese regelgeving voor geneesmiddelen op basis van planten onderscheidt zich van de regelgeving omtrent de voedingssupplementen op basis van planten.

- (1) Voedingssupplementen mogen geen therapeutische indicaties voeren, maar mogen wel zogenaamde gezondheidsbeweringen (*health claims*) dragen. Voorbeeld: voor de voedingssupplementen op basis van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) is de bewering bij-

voorbeeld “voor een evenwichtig gemoed”. Dergelijke gezondheidsbeweringen worden nu op wetenschappelijke waarde onderzocht door EFSA (*European Food Safety Authority*). Deze organisatie moet in de loop van 2011 uitspraak doen over de honderden ingediende aanvragen voor *health claims*.

- (2) Voedingssupplementen moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen. De publiciteit voor voedingssupplementen is niet onderhevig aan de regelgeving voor geneesmiddelen die zonder voorschrift kunnen afgeleverd worden.
- (3) Geneesmiddelen onderscheiden zich door een bijsluiting opgesteld volgens een geïkht schema.
- (4) Voor voedingssupplementen bestaat er geen specifiek geneesmiddelenbewakingssysteem.

Deze argumenten worden vaak aangehaald om in de apotheek en de medische praktijk het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen te verkiezen boven voedingssupplementen indien er voor een bepaalde plant een keuze kan gemaakt worden.

De situatie in België

Geneesmiddelen op basis van planten vallen onder de bevoegdheid van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De Europese regelgeving werd in België omgezet in het Koninklijk Besluit van 14 december 2006. In de Belgische apotheken vindt men naast geneesmiddelen op basis van planten, ook voedingssupplementen. In drogisterijen en grootwarenhuizen worden geen geneesmiddelen verkocht. Voor

de patiënt is dit een moeilijk onderscheid, maar ook vele artsen vinden er zich niet gemakkelijk in terug (zo bijvoorbeeld zijn sommige preparaten op basis van Sint-Janskruid als geneesmiddel beschikbaar, andere zijn beschikbaar als voedingssupplement). In het Repertorium van het BCFI worden alleen geneesmiddelen opgenomen.

Standpunt van het BCFI

Het BCFI hanteert geen specifieke benadering van geneesmiddelen op basis van planten. Elk geneesmiddel, van welke aard ook, dient geëvalueerd te worden op basis van doeltreffendheid, veiligheid, kwaliteit, gebruiksgemak en prijs. Bij nieuwe geneesmiddelen is de veiligheid dikwijls nog grotendeels onbekend, zodat er meestal tot voorzichtigheid aangemaand wordt. Voor geneesmiddelen op basis van planten heeft de EMA geoordeeld dat in het kader van traditioneel gebruik na 30 jaar de veiligheid voldoende bewezen is, tenzij er negatieve rapporten kwamen uit farmacovigilantie of mutageniteitstesten. Deze stellingname gaat er vanuit dat geneesmiddelenbewaking gebaseerd op het spontaan melden van ongewenste effecten een betrouwbaar beeld geeft van de veiligheid van geneesmiddelen; een dergelijk systeem volstaat, gezien zijn beperkingen, echter voor geen enkel geneesmiddel als enig bewijs van veiligheid. Binnen deze context zou onze standaardformulering voor de geneesmiddelen geregistreerd op basis van traditioneel gebruik beter luiden: “*Er is geen evidentie over de werkzaamheid van dit preparaat. De veiligheid wordt aangenomen maar werd niet actief bestudeerd.*”

LEVERTOXICITEIT VAN PARACETAMOL AAN THERAPEUTISCHE DOSIS BIJ RISICOPATIËNTEN

Paracetamol wordt bij de aanbevolen doses goed verdragen en is meestal de eerste keuze bij pijn en koorts. Bij sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) kan ernstige levertoxiciteit optreden, met icterus en soms fatale necrose. De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij bestaan van volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie, en bij zeer magere volwassenen (<50 kg). Er is gesuggereerd dat het risico van levertoxiciteit van paracetamol ook verhoogd is bij gebruik van enzyminductoren zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne. Het klinische belang van deze interactie is echter niet bewezen. Anderzijds is paracetamol mogelijk minder doeltreffend bij patiënten op enzyminductoren, en het lijkt voorzichtig om in ieder geval de maximale dagdosis bij deze patiënten zeker niet te overschrijden.

In de *British Medical Journal* [2010;341:c6764, met lezersbrieven 2011;342:d625 en d628] werd onlangs de aandacht gevestigd op het optreden van twee gevallen van ernstige levertoxiciteit ten gevolge van de inname van paracetamol aan de maximaal aanbevolen dosering (4 g p.d.) bij risicopatiënten.

- Het eerste geval betrof een 43-jarige man met de ziekte van Crohn die 4 g paracetamol per dag per os kreeg. Vier dagen na het begin van de behandeling vertoonde de patiënt een acute leverinsufficiëntie. Ondanks een vlugge aanpak overleed de patiënt 8 dagen later. Waarschijnlijk werd de levertoxiciteit bevorderd door het extreem lage gewicht van de patiënt (30 kg).
- In het tweede geval ging het om een 32-jarige vrouw, met een gewicht van 44 kg en een voorgeschiedenis van alcoholisme. Drie dagen na het starten van de behandeling met paracetamol (4 g oraal p.d.) omwille van abdominale pijn door gastritis, trad een ernstige leverinsufficiëntie op. Behandeling met N-acetylcysteïne leidde tot een gunstige evolutie van de leverfunctie.

Het artikel uit de *British Medical Journal* trekt de aanbeveling niet in twijfel om bij voorkeur paracetamol te gebruiken voor de symptomatische behandeling van pijn en koorts, indien nodig aan hoge doses (tot 4 g p.d.) om een voldoende effect te bekomen. Toch moet men vermijden om een dagdosis hoger dan 3 g toe te dienen bij volwassenen met risicofactoren zoals alcoholisme, of met een lichaamsgewicht onder 50 kg.

