

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juni 2011
Volume 38
Nummer 6

Wanneer een medicamenteuze
behandeling stoppen vóór een
heelkundige ingreep?

> **blz. 46**

De Transparantiefiches: een update

> **blz. 50**

Geneesmiddelenbewaking: virilisatie
bij jonge kinderen waarvan de vader
een lokaal testosteronpreparaat
gebruikte

> **blz. 54**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Als een heekundige ingreep is gepland, moet men vooraf evalueren of de medicatie die de patiënt neemt, moet worden aangepast om het perioperatieve risico zoveel mogelijk te beperken. Over de medicamenteuze aanpassingen die hiervoor nodig zijn, is er slechts weinig harde evidentie te vinden. In deze Folia worden richtlijnen uit de literatuur gegeven: deze zijn meestal gebaseerd op adviezen van experts, en niet op gecontroleerde studies. Het zal dikwijls nodig zijn om in de concrete situatie van de individuele patiënt een en ander grondig af te wegen.

Het nummer van de Folia van juni bevat, zoals vorig jaar, de jaarlijkse update van een eerste helft van de Transparantiefiches. Deze update is de ideale gelegenheid om op een vlotte manier de kennis over de evidentie rond een aantal topics bij te werken.

De *Recente informatie* voor de maand *mei 2011* is te lezen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website (bericht van 13/05/11). Publicatie volgt in de Folia van juli 2011.

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), 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. 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.

WANNEER EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING STOPPEN VÓÓR EEN HEELKUNDIGE INGREEP?

In het algemeen zijn er weinig geneesmiddelen die een specifieke aanpak vereisen tijdens de perioperatieve periode. Bepaalde geneesmiddelen, bv. diuretica, anti-trombotica, metformine, sommige antidepressiva, en oestroprogestagenen kunnen echter problemen stellen en dienen dikwijls gestopt te worden vóór een algemene anesthesie. Voor andere geneesmiddelen is het daarentegen belangrijk ze niet te stoppen in de perioperatieve periode. In dit artikel worden de maatregelen besproken die moeten genomen worden vóór een hospitalisatie omwille van electieve heelkunde; deze aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op expertopinie.

Vóór een heelkundige ingreep vraagt men zich dikwijls af of de medicamenteuze behandeling moet gestopt of gewijzigd worden. Sommige geneesmiddelen kunnen inderdaad de risico's te wijten aan de algemene anesthesie en de ingreep verhogen, en farmacokinetische en farmacodynamische interacties met anesthetica kunnen optreden. Men dient steeds de risico's bij eventueel stoppen af te wegen tegen de risico's bij voortzetten van de behandeling, waarbij men zich moet afvragen of de behandeling echt aangewezen is.

- In het algemeen kunnen de meeste geneesmiddelen verder ingenomen worden tot op de dag van de ingreep, tot twee uur vóór inductie van de anesthesie. Indien beslist wordt een behandeling met een geneesmiddel dat oraal wordt toegediend, voort te zetten, kan het noodzakelijk zijn dit geneesmiddel tijdelijk parenteraal toe te dienen; indien dat niet mogelijk is, kan het nodig zijn op een ander geneesmiddel over te schakelen.
- In sommige gevallen moet de behandeling echter tijdelijk gestopt worden. Wanneer het onderbreken van de behandeling problemen stelt, kan het geneesmiddel soms vervangen worden door een ander geneesmiddel, bv. een heparine in

plaats van een vitamine K-antagonist.

De te nemen maatregelen i.v.m. de medicatie tijdens de algemene anesthesie, en het herstarten van de chronische medicamenteuze behandeling worden geëvalueerd door de anesthesist in functie van het type ingreep en de situatie van de patiënt; dit wordt hier niet besproken.

In dit artikel worden een aantal algemene aanbevelingen gegeven over de te nemen maatregelen vóór een hospitalisatie omwille van electieve heelkunde. Vanzelfsprekend is voor zwaar zieke patiënten, oudere patiënten en patiënten met polymedicatie, voorafgaande evaluatie door een anesthesist, dikwijls in samenspraak met de betrokken specialist, noodzakelijk, vooral vóór een zware heelkundige ingreep.

Cardiovasculaire geneesmiddelen

- De β -*blokkers* hebben een belangrijke rol in de preventie van cardiovasculaire acciden-ten, en het is aanbevolen ze niet te stoppen tijdens de perioperatieve periode. Wanneer orale toediening niet mogelijk is, kan intraveneuze toediening een alternatief zijn.
- De *diuretica* kunnen leiden tot hypovolemie en tot hypokaliëmie, en er wordt voorzichtigheidshalve aangeraden om ze minstens de dag vóór de ingreep te stoppen.

- De *angiotensineconversie-enzym-inhibitoren*, *sartanen* en *renine-inhibitoren* kunnen leiden tot ernstige perioperatieve hypotensie en vermindering van de coronaire perfusie, maar hebben een gunstig effect op de linker-ventrikel functie bij patiënten met hartfalen. De te nemen maatregelen zijn onderwerp van discussie. Er wordt vaak aangeraden deze geneesmiddelen minstens 12 uur vóór de ingreep te stoppen wanneer ze worden gegeven ter behandeling van hartfalen. Wanneer ze worden gegeven als basisbehandeling van hypertensie, wordt aangeraden de behandeling niet te onderbreken; er dient dan wel rekening te worden gehouden met het risico van hypotensie bij majeure chirurgie of peridurale anesthesie.

- De andere antihypertensiva (*centraal werkende antihypertensiva*, β -blokkers, *calciumantagonisten*), de *anti-anginosa*, de *anti-aritmica* en de *digitalisglycosiden* worden meestal verder genomen tot de dag van de ingreep, o.a. om een rebound-fenomeen ten gevolge van bruusk stoppen van de behandeling te vermijden.

Antitrombotica

Bij de beslissing een antitrombotische behandeling al dan niet voort te zetten tijdens de perioperatieve periode dient het risico van trombo-embolie afgewogen te worden tegen het bloedingsrisico, rekening houdend met het type ingreep, het gebruikte geneesmiddel en de aandoening van de patiënt.

Anti-aggregantia [zie ook Folia januari 2008 en oktober 2009]

- *Acetylsalicylzuur*

- In afwezigheid van een strikte indicatie van de anti-aggregerende behandeling, zoals dit bv. het geval is in primaire preventie, wordt aangeraden acetylsalicylzuur 5 à 7 dagen vóór de ingreep te stoppen.

- Bij strikte indicatie van de anti-aggregerende behandeling, bv. in secundaire preventie of na een endovasculaire ingreep, wordt aangeraden acetylsalicylzuur niet systematisch te stoppen tijdens de perioperatieve periode. Bij een ingreep met laag bloedingsrisico (bv. tandheelkunde, ingreep t.h.v. de huid, cataractheelkunde, endoscopie) wordt aanbevolen de inname niet te stoppen. Wanneer daarentegen de ingreep een hoog bloedingsrisico geeft, bv. bij neurochirurgie, amygdalectomie, transuretrale prostatectomie of heelkunde t.h.v. het achterste oogsegment, wordt meestal aanbevolen acetylsalicylzuur 5 à 7 dagen vóór de ingreep te stoppen.

- Een behandeling met acetylsalicylzuur is geen contra-indicatie voor peridurale anesthesie, voor zover het aantal bloedplaatjes normaal is.

- *Thiënopyridines*

- Gezien het hogere risico van bloedingscomplicaties met de thiënopyridines dan met acetylsalicylzuur, wordt in principe aangeraden een behandeling met clopidogrel of prasugrel 7 dagen vóór een heelkundige ingreep te stoppen en een behandeling met ticlopidine 10 dagen vóór de ingreep. Wel mag bij een majeure indicatie voor een thiënopyridine (d.w.z. binnen de 3 maanden na een myocardinfarct of na het plaatsen van een klassieke “bare metal stent”, of binnen de 12 maanden na het plaatsen van een “drug eluting stent”) de anti-aggregerende behandeling in principe niet gestopt worden, en er wordt aangeraden om, indien mogelijk, de ingreep uit te stellen.
- Behandeling met een thiënopyridine is een absolute contra-indicatie voor peridurale anesthesie.

Zeker bij een dringende ingreep moet de beslissing om de anti-aggregerende behandeling al dan niet voort te zetten, genomen worden in samenspraak met de cardioloog. Er wordt aanbevolen om als enigszins mogelijk de inname van acetylsalicylzuur voort te zetten.

Vitamine K-antagonisten [zie ook Folia februari 2004]

- Bij mineure ingrepen met een *laag bloedingsrisico* (bv. tandheelkunde of ingreep t.h.v. de huid, cataractheelkunde, endoscopie) mag een behandeling met een vitamine K-antagonist in principe voortgezet worden. De INR dient echter vóór de ingreep gecontroleerd te worden, met als streefwaarde een INR tussen 2 en 3. Bij hogere INR-waarden kan vitamine K₁ intraveneus (1 à 5 mg) worden toegediend.

- Bij majeure ingrepen met *hoog bloedingsrisico* is het nodig de inname van vitamine K-antagonisten tijdelijk te stoppen. Hoe lang op voorhand de vitamine K-antagonist moet worden gestopt, hangt af van diens halfwaardetijd: voor acenocoumarol (Sintrom®) wordt 4 dagen aanbevolen, voor warfarine (Marevan®) 5 dagen, en voor fenprocoumon (Marcoumar®) 7 dagen.

- Bij de patiënten met hoog risico van trombo-embolie¹ wordt de vitamine K-antagonist vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht aan therapeutische dosis. Het heparine mag slechts gestart worden als de INR lager is dan 3. De laatste injectie van het

heparine moet 12 uur vóór de ingreep gebeuren.

- Bij patiënten met een laag risico van trombo-embolie zijn er meerdere opties: (1) gewoon stoppen van de vitamine K-antagonist; (2) stoppen van de vitamine K-antagonist en substitutie met een heparine met laag moleculair gewicht aan preventieve dosis; (3) vermindering van de dosis van de vitamine K-antagonist 4 à 5 dagen vóór de ingreep, met eventueel toedienen van vitamine K₁, tot een INR tussen 1,5 en 2 wordt bereikt. Er zijn geen gerandomiseerde studies die deze verschillende opties hebben vergeleken.

- Behandeling met een vitamine K-antagonist is een absolute contra-indicatie voor peridurale anesthesie. Bij patiënten behandeld met een heparine met laag moleculair gewicht kan peridurale anesthesie overwogen worden voor zover er voldoende tijd is tussen de laatste injectie van het heparine en de anesthesie (minstens 12 uur voor een heparine gebruikt aan profylactische dosis, minstens 24 uur voor een heparine gebruikt aan therapeutische dosis).

Geneesmiddelen i.v.m. het gastro-intestinale systeem

De maagzuursecretie-inhibitoren mogen tot de dag van de ingreep genomen worden.

Geneesmiddelen i.v.m. het ademhalingsstelsel

Geneesmiddelen die inwerken op het ademhalingsstelsel mogen meestal op de dag van de ingreep toegediend worden. Bij patiënten behandeld met bronchodilatoren via inhalatie wordt aangeraden deze nog juist vóór de ingreep toe te dienen. Er wordt gesuggereerd theofylline de dag vóór de ingreep te stoppen. Anderzijds moet men absoluut

1 Mechanische mitralis-, tricuspidalis- of longklepprothese; mechanische aortaklep prothese + voorkamerfibrillatie; mitralisvalvulopathie + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente (< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypass-chirurgie met antecedenten van trombose

vermijden glucocorticoïden (zeker de systemisch toegediende) te stoppen.

Analgetica

- *Narcotische en niet-narcotische analgetica* mogen verder ingenomen worden tot de dag van de ingreep; de transdermale systemen moeten niet verwijderd worden.

- De *niet-steroidale anti-inflammatoire middelen* (NSAID's) moeten niet gestopt worden, behalve bij majeure ingreep met hoog bloedingsrisico. In dit geval dienen de NSAID's met lange halfwaardetijd zoals de oxicams en naproxen 7 à 10 dagen vóór de ingreep gestopt te worden, en de NSAID's met korte halfwaardetijd zoals ibuprofen 24 uur vóór de ingreep.

Geneesmiddelen inwerkend op het centrale zenuwstelsel

- De *benzodiazepines* kunnen in principe worden voortgezet.

- De *antipsychotica* kunnen, in functie van de klinische situatie, gestopt worden de dag vóór de ingreep, of voortgezet worden tijdens de perioperatieve periode. Men dient bedacht te zijn op het risico van verlenging van het QT-interval en "torsades de pointes": het antipsychoticum moet gestopt worden indien er een verlengd QT-interval is.

- De *antiparkinsonmiddelen*, in het bijzonder levodopa, worden bij voorkeur niet gestopt in de perioperatieve periode, omwille van het risico van heroptreden van een extrapiramidaal syndroom en het optreden van een syndroom gelijkend op het maligne neurolepticasyndroom bij stoppen van antiparkinsonmiddelen. Preoperatief moet echter getracht worden de minimale doeltreffende dosis te vinden. In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie

de inname gespreid is over meerdere giften per dag, kan het noodzakelijk zijn de behandeling voorafgaandelijk aan te passen, in samenspraak met de neuroloog.

- Er wordt aanbevolen de *anti-epileptica* niet te stoppen, maar men moet bedacht zijn op de mogelijkheid van interacties door hun enzyminducerend effect.

- Voor de *antidepressiva* dient het risico van plots stoppen van de behandeling afgewogen te worden tegen het risico van interacties met anesthetica.

- De tricyclische antidepressiva worden meestal gestopt de dag vóór de ingreep. Bij patiënten met cardiovasculair risico kan worden aanbevolen om vooraf de tricyclische antidepressiva te vervangen door een SSRI gezien het risico van interactie tussen de tricyclische antidepressiva, de cardiovasculaire toestand en de anesthesie.

- SSRI's moeten in principe niet gestopt worden, behalve bij een hoog bloedingsrisico.

- Een behandeling met een MAO-inhibitor mag in principe, mits bepaalde voorzorgen, voortgezet worden tijdens de perioperatieve periode. Indien beslist wordt een behandeling met een niet-selectieve MAO-inhibitor te stoppen, dient dit drie weken vóór de ingreep te gebeuren.

- *Sint-Janskruid* dient minstens 7 dagen vóór de ingreep gestopt te worden omwille van het risico van interacties door inductie t.h.v. cytochroom P450.

Antidiabetica

Bij een heelkundige ingreep is het belangrijk dat de glykemie binnen de normaalwaarden wordt gehouden, ook al blijft de patiënt nuchter. Men dient dan ook bijzon-

der attent te zijn in verband met het gebruik van antidiabetica.

- *Metformine* geeft een risico van melkzuuracidose en dient 24 uur vóór een majeure heelkundige ingreep met risico van hypotensie of vóór een radiologisch onderzoek met injectie van jodiumhoudende contrastmiddelen, gestopt te worden. Bij een zware heelkundige ingreep of bij slecht gecontroleerde diabetes kan het daarbij nodig zijn over te schakelen naar insuline. De behandeling met metformine zal in het algemeen 48 uur na het terug innemen van voedsel en bij afwezigheid van nierinsufficiëntie opnieuw gestart worden.

- Voor eender welk *antidiabeticum (orale antidiabetica, insuline)* moeten de inname en de posologie aangepast worden in functie van de glykemie.

Andere geneesmiddelen i.v.m. het hormonale stelsel

- *Glucocorticoiden* mogen nooit bruusk gestopt worden vóór een heelkundige ingreep, vooral bij langdurige behandeling met een dosis hoger dan 10 mg prednisolon of een equivalent ervan; tijdelijke verhoging van de posologie kan zelfs nodig zijn om bijnierschorsinsufficiëntie te vermijden.

- *Thyroidhormonen* moeten niet gestopt worden.

- *Oestroprogestagenen* gebruikt voor anticonceptie of hormonale substitutie, verhogen het risico van veneuze trombo-embolie en dienen in de mate van het mogelijke 4 à 6 weken vóór de ingreep gestopt te worden, zeker vóór een ingreep met hoog risico van trombo-embolie. Wanneer stoppen niet mogelijk is, kan bij vrouwen met hoog risico van trombo-embolie een perioperatieve profylactische behandeling met een heparine overwogen worden.

Voedingssupplementen en fytotherapie

Gezien de vele onzekerheden, bijvoorbeeld in verband met de ingenomen dosis, de gebruikte plantenextracten, de mogelijke invloed op bepaalde fysiologische processen (bv. de stolling) en de eventuele interacties met andere geneesmiddelen, wordt in het algemeen aangeraden voedingssupplementen en geneesmiddelen op basis van planten, minstens één week voor de ingreep te stoppen. Het is belangrijk de patiënt te bevragen over de inname van dergelijke middelen.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Aanpak van stabiele angor

Uit onderzoek is gebleken dat percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA), al dan niet gecombineerd met het plaatsen van een stent, bij patiënten met stabiele angor een positieve invloed heeft op de angorklachten en de levenskwaliteit. Een effect op mortaliteit en majeure cardiovasculaire incidenten werd nooit aangetoond. Toch blijkt in een recente enquête, uitgevoerd in de Verenigde Staten bij personen met stabiele angor, het merendeel van de patiënten overtuigd dat PTCA hun risico op myocardinfact zou verminderen [*Ann Int Med* 2010;153:307-13]. De auteurs van een bijhorend editoriaal besluiten dat de informatie-overdracht tussen arts en patiënt kan verbeterd worden [*Ann Int Med* 2010;153:342-3].

Aanpak van maagklachten

Door het sterk toegenomen gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) in de Westerse wereld, is er de laatste jaren meer aandacht gekomen voor een aantal (weliswaar zeldzame) ongewenste effecten van deze middelen. Deze gegevens zijn voornamelijk afkomstig van epidemiologisch onderzoek.

- De Amerikaanse FDA verspreidde recent een waarschuwing omtrent een mogelijke toename van het risico van osteoporotische fracturen bij gebruik van PPI's. Dit zou vooral het geval zijn bij hogere doses en langere behandelingsduur [*FDA Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors*. 25/05/10 (update 23/03/11) via www.fda.gov, met commentaar in *Arznei-Telegramm* 2010;41:66].

- Een verhoogd risico van pneumonie wordt zowel met PPI's als met H₂-antihistaminica gerapporteerd [*CMAJ* 2011;183:310-9, met commentaar in *J Watch Hospital Medicine* 14/02/11].

- Het gebruik van PPI's tijdens een antibiotische behandeling omwille van een infectie met *Clostridium difficile*, bleek geassocieerd met een hogere incidentie van recidief van de infectie [*Arch Int Med* 2010;170:772-8 met commentaar in *ACP J Club* 2010;153:JC4-12].

- Andere ongewenste effecten die mogelijk in verband gebracht worden met het gebruik van PPI's zijn acute interstitiële nefritis [*BMJ* 2010;341:668-70, zie ook Folia maart 2007] en microscopische colitis (colitis zonder macroscopische tekens bij coloscopie) [*Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124-8, met commentaar in *J Watch Gastroenterology* 22/10/10].

- Er zijn weinig gegevens over de veiligheid van PPI's tijdens de zwangerschap. In een groot cohortonderzoek was gebruik van PPI's tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet geassocieerd met een significant verhoogd risico van majeure aangeboren afwijkingen. De auteurs van een bijhorend editoriaal stellen dat voorzichtigheid toch geboden blijft en dat onder de PPI's, omeprazol momenteel de veiligste keuze lijkt qua teratogeniteit [*N Engl J Med* 2010;363:2114-23, met editoriaal 2161-3].

Geneesmiddelen bij osteoporose

- De gegevens over het effect van lichaamsbeweging in de preventie van fracturen zijn beperkt. Uit de opvolging na 7 jaar van een eerder gepubliceerde gerandomiseerde

gecontroleerde studie blijkt dat dagelijks lichaamsbeweging met gewichtsdragende oefeningen zoals wandelen de incidentie van heupfractuur significant verlaagt [*Arch Int Med* 2010;170:1548-56].

- Jaarlijkse injectie van 300.000 IE vitamine D bij bejaarden bleek in een eerdere studie geen bescherming te bieden tegen niet-vertebrale fracturen of vallen [*Rheumatology* 2007;46:1852-7, zie Folia december 2009]. In een recente gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd jaarlijkse toediening van een hoge dosis vitamine D per os (500.000 IE) onderzocht bij vrouwen met een verhoogd risico van fractuur. Na 3 jaar behandeling bleken het aantal fracturen (14 vs 11%; NNH=10) en de incidentie van vallen (74 vs. 68%; NNH=35) significant hoger in de groep behandeld met hooggedoseerd vitamine D [*JAMA* 2010;303:1815-22 met commentaar *ACP Journal Club* 2010;153:JC3-3].

- De controverse over een mogelijk verhoogd cardiovasculair risico door calciumsupplementen blijft aanhouden. In 2010 besloten de auteurs van een meta-analyse tot een matig verhoogd risico van myocardinfarct bij gebruik van calciumsupplementen zonder vitamine D [*BMJ* 2010;341:c3691, zie Folia december 2010]. Van dezelfde onderzoeksgroep verscheen recent een update van hun meta-analyse. De auteurs besluiten dat calciumsupplementen, ook met vitamine D geassocieerd, het risico van acuut myocardinfarct of cerebrovasculair accident matig verhogen [*BMJ* 2011;342:d2040]. De auteurs van een bijhorend editoriaal uiten echter ernstige bezwaren tegen de methodologie van de meta-analyse en stellen dat, in afwezigheid van bijkomend

onderzoek, geen conclusies kunnen getrokken worden over de veiligheid van calcium- en vitamine D-supplementen [*BMJ* 2011;342:d2080]. Voorlopig blijft dagelijkse inname van calcium (1 à 1,2 g p.d.) in associatie met vitamine D (800 IE p.d.) aanbevolen bij personen met risico van tekort.

- Door het toenemend gebruik van bisfosfonaten is er ook steeds meer aandacht voor een aantal mogelijke, maar zeldzame ongewenste effecten van deze geneesmiddelen. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens is een oorzakelijk verband tussen gebruik van bisfosfonaten in de aanpak van osteoporose en ongewenste effecten zoals voorkamerfibrillatie, kaakbeenecrose of slokdarmkanker niet met zekerheid vast te stellen [*La Revue Prescrire* 2010;30:908-10; zie ook Folia juli 2008 (kaakbeenecrose en voorkamerfibrillatie) en februari 2011 (slokdarmkanker)].

Wat betreft het risico van atypische stressfracturen besloot het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) recent dat dit een klasse-effect van de bisfosfonaten is. Bijgevolg zal de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de verschillende bisfosfonaten in die zin worden aangepast [*EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures*. 15/04/11; www.ema.europa.eu].

- De veiligheidsvoorschriften rond het gebruik van zoledroninezuur intraveneus werden uitgebreid wegens risico van acuut nierfalen. Vóór elke behandeling moet de creatinineklaring gemeten worden; onder de 35 ml/min mag de behandeling niet gestart worden [*Arznei-Telegramm* 2010;41:42].

Hulpmiddelen bij rookstop

- Een Cochrane-review probeert de beschikbare evidentie over rookstopprogramma's via internet te bundelen, maar wegens grote heterogeniteit van de interventies kunnen weinig conclusies getrokken worden. Programma's met informatie op maat van de individuele patiënt, met regelmatige contactnames, zouden mogelijk werkzamer zijn dan standaardprogramma's [Civljak M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007078]. In een bijkomende gerandomiseerde gecontroleerde studie blijkt dat het toevoegen van telefonisch advies aan een internetprogramma de werkzaamheid nog verhoogt [*Arch Int Med* 2011;171:46-53].

- In een gerandomiseerde studie bij 1.500 rokers bleken alle onderzochte behandelingen (nicotine onder vorm van transdermaal systeem, nicotinezuigtablet of een combinatie van de twee vormen; bupropion, alleen of in associatie met nicotinezuigtablet) werkzamer dan placebo voor het bereiken van rookstop die na 6 maanden nog aanhoudt. Tussen de verschillende behandelingen werden geen significante verschillen vastgesteld [*Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62, met commentaar in *Evid Based Med* 2010;15:77-8].

- Een update van de Cochrane-review over varenicline bij rookstop nuanceert de conclusie van de vorige review. Door het includeren van één nieuwe studie is het verschil tussen varenicline en nicotinevervangende therapie voor rookstop op 6 maanden niet langer significant (relatief risico van 1,13; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,94 tot 1,35) [Cahill K. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005353].

Aanpak van neuropatische pijn

- Een recente Cochrane-review bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: gabapentine leidt tot duidelijke pijnverlichting bij een derde van de patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie [Moore RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI].

- De discussie over de werkzaamheid van lamotrigine in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie, zoals besproken in de Transparantiefiche, was beperkt tot één kleine studie waaruit geen conclusies konden getrokken worden. In 2 recente grotere studies was lamotrigine niet werkzaam voor het bekomen van pijnreductie bij patiënten met diabetische neuropathie. [Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2. Art. No.: CD006044].

Jicht, obesitas, zona, secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten

Over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen nieuwe gegevens die een vermelding in deze Folia vereisen.

Een uitgebreide versie van deze update kan geraadpleegd worden via www.bcfi.be

VIRILISATIE BIJ JONGE KINDEREN WAARVAN DE VADER EEN LOKAAL TESTOSTERONPREPARAAT GEBRUIKTE

In 2005 vestigde het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking reeds de aandacht op een aantal gevallen van virilisatie bij jonge kinderen waarvan de vader een testosterongel gebruikte [zie Folia april 2005].

Het Centrum ontving onlangs melding van twee nieuwe gevallen van virilisatie. Het betreft twee 5-jarige jongens bij wie de virilisatie zich manifesteerde door vroegtijdige puberteit en verhoogde botleeftijd. De testosteronspiegels waren abnormaal hoog (respectievelijk 318 µg/ml en 1.458 µg/ml; normaalwaarde: 100 µg/ml). In beide gevallen gebruikte de vader sinds meerdere jaren een magistraal bereide gel op basis van testosteron aan een concentratie van 10% in het kader van een “anti-aging therapy”. De vroegtijdige virilisatie bij de twee kinderen werd waarschijnlijk veroorzaakt door passieve overdracht van testosteron via de huid.

In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de specialiteiten op basis van testosteron onder vorm van gel (concentratie van 1%: Androgel®, Testim®; concentratie van 2%: Itnogen®) worden een aantal voorzorgsmaatregelen vermeld

om het risico van overdracht van testosteron via de huid te beperken:

- na aanbrengen van de gel, de handen wassen met water en zeep;
- wanneer de gel is opgedroogd, de zone waar de gel is aangebracht, bedekken met een kledingstuk;
- een douche nemen vóór elke situatie waarbij een huid-huidcontact kan verwacht worden.

In de SKP van de specialiteiten op basis van testosteron onder vorm van gel is de enige vermelde indicatie, de behandeling van mannelijk hypogonadisme ten gevolge van tekort aan testosteron. Testosteron onder vorm van gel, ook als magistrale bereiding, wordt ook off-label gebruikt voor andere doeleinden, in het bijzonder om veroudering tegen te gaan (“anti-aging therapy”), maar er is daarvoor geen enkele evidentie van doeltreffendheid. Daarenboven is gebruik van testosteron, vooral bij langdurige toediening en aan een hoge concentratie, geassocieerd aan verschillende ongewenste effecten (o.a. hepatische; zie Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium).

