

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juni 2013
Volume 40
Nummer 6

De Transparantiefiches: een update
> **blz. 46**

Goed om te weten: invoer van
antitetanus-immunoglobulinen uit het
buitenland
> **blz. 49**

Omega-3-vetzuren en cardiovasculaire
preventie: feit of fictie?
> **blz. 50**

Goed om te weten: het Europees
Geneesmiddelenbureau beveelt de
terugtrekking aan van de specialiteiten
op basis van het benzodiazepine
tetrazepam
> **blz. 51**

Recente informatie mei 2013
> **blz. 52**

Geneesmiddelenbewaking: domperidon
en hartritmestoornissen
> **blz. 53**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar halfjaarlijkse gewoonte is er weer een update van de Transparantiefiches in de Folia. Deze updates bieden de mogelijkheid om op enkele bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics.

De laatste tijd worden er naar aanleiding van meldingen vanuit geneesmiddelenbewakingscentra van verschillende landen, meer en meer herzieningen gestart van de risico-batenverhouding van geneesmiddelen door de Europese (EMA) en Amerikaanse (FDA) geneesmiddelenagentschappen. In deze Folia wordt over het benzodiazepine tetrazepam en over domperidon informatie gegeven in verband met de procedures die lopende zijn. Het is niet eenvoudig om de risico-batenverhouding van een geneesmiddel te objectiveren, en de gepaste maatregelen te nemen in functie van deze verhouding. In deze Folia wordt een poging gedaan om zoveel mogelijk objectieve gegevens aan te brengen om een en ander zo goed mogelijk te kunnen beoordelen.

Soms liggen commerciële redenen aan de oorsprong van de beslissing om een geneesmiddel met een gunstige risico-batenverhouding van de markt te halen. In het geval van Tatabuline®, een specialiteit op basis van antitetanus-immunoglobulinen, gaat het over een geneesmiddel dat in bepaalde gevallen onmisbaar is. In deze Folia wordt uitgelegd hoe men dit geneesmiddel vanuit het buitenland toch ter beschikking kan krijgen.

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 Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)
informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, 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).

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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Aanpak van jicht

- Het Franse agentschap voor geneesmiddelenbewaking (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) heeft, wegens herhaaldelijke meldingen van ernstige huidovergevoeligheidsreacties (bv. stevens-johnsonsyndroom) met allopurinol, een retrospectieve analyse uitgevoerd van de gegevens verzameld tussen 2008 en 2010. Dergelijke reacties bleken vooral in de eerste twee maanden van behandeling op te treden. De incidentie bedroeg 1 per 2.000 nieuwe patiënten. In 60% van de gevallen had deze ernstige reactie kunnen worden vermeden door de volgende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen:
 - geen behandeling instellen bij patiënten met asymptomatische hyperuricemie;
 - de dosis steeds geleidelijk opbouwen, ook bij patiënten zonder nierinsufficiëntie;
 - de patiënt informeren over de mogelijkheid van ernstige huidreacties en de noodzaak om de behandeling onmiddellijk stop te zetten indien huidrupties of andere tekenen van overgevoeligheid optreden¹.
- In België komt febuxostat in aanmerking voor terugbetaling in geval van ernstige intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol. Specifiek onderzoek bij dergelijke patiënten is niet voorhanden. Sinds de commercialisering van febuxostat zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom en anafylactische shock, gerapporteerd. De incidentie wordt geschat tussen 1 per 1.000 en 1 per 10.000 gevallen. Bij de meeste patiënten trad de reactie op in de eerste maand na

het starten van de behandeling. Een aantal van deze patiënten had reeds een verminderde nierfunctie en/of een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op allopurinol. Het is aan te bevelen om bij de opstart van febuxostat de dosis voorzichtig op te drijven en de patiënt goed op te volgen. Wanneer symptomen die wijzen op overgevoeligheidsreacties optreden, moet febuxostat onmiddellijk worden gestopt en mag het niet meer herstart worden²⁻⁴.

Aanpak van maagklachten

De bevinding in retrospectief onderzoek dat gelijktijdig gebruik van PPI's en clopidogrel het cardiovasculaire risico doet toenemen, wordt niet bevestigd in gerandomiseerd onderzoek⁵. In een grootschalige observationele studie uitgevoerd in de UK, kon evenmin een klinisch relevante interactie aangetoond worden bij clopidogrelgebruikers die intermitterend PPI's gebruikten: de incidentie van infarct was niet groter tijdens het PPI-gebruik⁶. Hoewel er geen aanwijzing is van een klinisch relevante interactie, is een interval van ongeveer 12 uren tussen de inname van de PPI en van clopidogrel voorzichtigheidshalve aan te raden⁷.

Aanpak van neuropathische pijn

- De evidentie dat tricyclische antidepressiva, waaronder amitriptyline, werkzaam zijn bij neuropathische pijn komt voort uit een beperkt aantal kleine en kortlopende studies; het betreft oudere studies die naar de huidige normen van beperkte kwaliteit zijn. Een Cochrane-review bundelt voor het eerst alle studies met amitriptyline voor de behandeling van neuropathische pijn (en fibromyalgie).

Wanneer de resultaten van alle placebo-gecontroleerde studies met amitriptyline voor pijnlijke diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, pijn na CVA en fibromyalgie gecombineerd worden, ziet men een statistisch significant, maar klinisch beperkt effect van amitriptyline vergeleken met placebo: 38 vs. 16% (RR = 2,3; 95%-BI 1,8 tot 3,1). De auteurs waarschuwen dat dit, gezien de methodologische beperkingen van de ingesloten studies, bijna zeker een overschatting is van het effect. Hun conclusie luidt dat, hoewel de evidentie voor de werkzaamheid van amitriptyline beperkt is, er toch aanwijzingen zijn dat voor sommige patiënten goede pijnstilling kan bekomen worden met dit middel. Significanter meer patiënten ondervonden ongewenste effecten met amitriptyline dan met placebo. Nu is het wachten op goed uitgevoerde studies die de nieuwere middelen (zoals pregabaline, duloxetine,...) vergelijken met amitriptyline⁸.

- De update van een Cochrane-review over de hooggedoseerde capsäicinepleister includeert 6 studies, waarvan 4 bij patiënten met postherpetische neuralgie (n = 1.272). Het betreft recente, relatief grote studies over eenmalige toepassing en met een follow-up van 8 tot 12 weken, waarin verschillende eindpunten werden gebruikt. Voor de behandeling van postherpetische neuralgie bleek de capsäicinepleister significant werkzamer dan placebo op alle gerapporteerde eindpunten, met NNT's van 10 tot 12. Het enige eindpunt dat consistent in de 4 studies gerapporteerd werd, was het aantal patiënten met minstens 30% pijnreductie na 8 weken [RR = 1,3 (95%-BI 1,1 tot 1,5); NNT=11 (95%-BI 6,8 tot

26)], maar ook voor het aantal patiënten met minstens 50% pijnreductie na 8 of 12 weken was er een significant voordeel van capsäicine t.o.v. placebo. Significanter meer patiënten in de capsäicinegroepen rapporteerden roodheid, brandende of stekende pijn, maar ook andere huidreacties zoals papels, jeuk en oedeem. Via indirecte vergelijking (wat foutgevoelig is) stellen de auteurs dat de NNT's voor een aantal andere behandelingen voor neuropathische pijn (pregabaline, gabapentine) lager liggen dan voor capsäicine. Ze concluderen dat, gezien de kostprijs en de belangrijke ongewenste effecten, de capsäicinepleisters best voorbehouden worden voor personen bij wie andere behandelingen faalden⁹.

Aanpak van stabiele angor

- Er zijn weinig gegevens over de vergelijking tussen dihydropiridines onderling bij angor. In 3 kleine studies van korte duur werd geen verschil gevonden tussen amlodipine en felodipine wat betreft symptoomcontrole en ongewenste effecten; er zijn geen gegevens over mortaliteit¹⁰.
- In de FAME-2-studie werd bij patiënten met coronairlijden de aanwezigheid van hemodynamisch significante stenose geïdentificeerd door meting van de fractional flow reserve tijdens coronaire angiografie; het merendeel van deze patiënten vertoonde stabiele angor. Patiënten met een hemodynamisch significante stenose (73% van de onderzoeksgroep), werden gerandomiseerd naar PTCA met stent + optimale medicamenteuze behandeling ("invasieve behandeling") of naar optimale medicamenteuze behandeling alleen. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van mortaliteit,

myocardiinfarct en dringende revascularisatie. De studie werd na 7 maanden voortijdig gestopt omdat vastgesteld werd dat in de invasief behandelde groep dit primair eindpunt significant minder optrad (4,3 vs. 12,7%). Deze significantie is volledig te verklaren door de lagere nood aan dringende revascularisatie in de invasief behandelde groep (1,6 vs. 11,1%); de cardiale en totale mortaliteit en het aantal myocardiinfarcten in beide groepen verschilden niet significant. Het gebrek aan blinding en het voortijdige stopzetten zijn belangrijke methodologische beperkingen van deze studie. Deze studie voegt niets toe aan de beschikbare kennis: in geval van stabiele angor kan PTCA de symptoomcontrole verbeteren, maar het leidt niet tot een lager risico van myocardiinfarct of overlijden¹¹.

Hulpmiddelen bij rookstop

- Reeds vroeger werd een verhoogd risico van cardiovasculaire events met varenicline gesuggereerd. In een meta-analyse uit 2011 werd een statistisch significant hoger risico van ernstige cardiovasculaire events vastgesteld, vergeleken met placebo¹². In twee recentere meta-analyses van placebogecontroleerde studies, waaronder een meta-analyse die op aanvraag van de FDA uitgevoerd werd door de producent van varenicline, werd dit verhoogde risico niet teruggevonden. In beide meta-analyses was er wel een trend in het nadeel van varenicline (respectievelijk 0,63 vs. 0,47% en 0,31 vs. 0,21% naargelang de meta-analyse), maar deze verschillen waren niet statistisch significant^{13,14}. In een Deense observationele studie werd de incidentie van ernstige cardiovasculaire events met varenicline vergeleken met deze van bu-

propion, een geneesmiddel waarvoor geen verhoogd cardiovasculair risico gekend is; er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen¹⁵. Deze bevindingen lijken geruststellend, maar studies met cardiovasculaire events als primair eindpunt zijn nodig ter bevestiging.

- De meeste studies over rookstopinterventies worden uitgevoerd in gecontroleerde omstandigheden die sterk afwijken van de dagelijkse praktijk. De studies gebeuren met gemotiveerde patiënten en getraind personeel, en meestal is de behandeling gratis. In een gerandomiseerde studie in de eerste lijn, waarbij de behandelende arts geen specifieke vooropleiding kreeg, bleken een minimale interventie via rookstopdagboek, cognitieve gedragstherapie, bupropion en nicotinevervangende therapie even werkzaam voor het bereiken van rookstop: na 1 jaar bleef in de 4 groepen ongeveer 30% van de patiënten rookvrij¹⁶.

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

Bij patiënten met een lacunair herseninfarct vermindert de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur niet significant het risico op een nieuw CVA, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen; de combinatie verhoogt wel het risico op bloedingen en sterfte¹⁷. Lacunaire herseninfarcten vormen een kwart van alle ischemische CVA's en worden veroorzaakt door afsluiting van kleine bloedvaten. In deze gerandomiseerde studie werden patiënten met een symptomatisch lacunair infarct (bevestigd op MR) die al 325 mg acetylsalicylzuur per dag kregen, gerandomiseerd naar een behandeling met clopidogrel 75 mg per dag of placebo. Na een gemiddelde follow-up van 3,4 jaar was het risico op een nieuw CVA in de combi-

natiegroep niet verminderd (hazard ratio = 0,92; 95%-BI 0,72 tot 1,16). Het risico van ernstige bloeding was met de combinatie bijna dubbel zo hoog (hazard ratio = 1,97; 95%-BI 1,41 tot 2,71)¹⁷.

Aanpak van migraine, obesitas, osteoporose, zona: over deze onderwerpen

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

Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

Goed om te weten

INVOER VAN ANTITETANUS-IMMUNOGLOBULINEN UIT HET BUITENLAND

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 07/05/13]

De specialiteit Tetabuline S/D® werd in november 2012 van de markt gehaald om commerciële redenen, en er is in België geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar [zie Folia december 2012]. Nochtans worden specifieke antitetanus-immunoglobulinen aanbevolen in geval van een wonde met risico van tetanus bij patiënten die nooit of onvolledig werden gevaccineerd tegen tetanus, alsook bij patiënten met een risicowonde wiens laatste vaccinatie tegen tetanus dateert van meer dan 10 jaar geleden; in deze gevallen wordt het vaccin tegen tetanus gelijktijdig met de immunoglobulinen toegediend, maar via een verschillende injectieplaats [zie tabel 12b in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. We meldden reeds dat deze immunoglobulinen kunnen ingevoerd worden vanuit het buitenland (bv. Tetagam® uit Duitsland) door een apotheker op basis van een voorschrift op naam van de patiënt en een artsverklaring (beschikbaar via www.fagg-afnps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf) volgens de geldende

regelgeving (Wet van 29 maart 2012, artikel 44). Deze procedure kan echter meerdere dagen in beslag nemen, wat onaanvaardbaar is in urgente situaties als deze.

In de ambulante zorg kan een arts buitenlandse antitetanus-immunoglobulinen bestellen met een naamloos voorschrift en een verklaring dat het geneesmiddel bestemd is voor zijn urgentietrouse. Op die manier kan een officina-apotheker het geneesmiddel invoeren uit het buitenland. Zo heeft de arts het geneesmiddel ter beschikking als een patiënt met een risico-wonde zich aanbiedt. Dit zal ongeveer 30€ kosten (situatie op 01/05/2013).

Op gespecialiseerde afdelingen van een ziekenhuis (bv. spoeddienst, intensieve zorgen,...) mag via de ziekenhuisapothek een reserve worden aangelegd voor meerdere patiënten die onder directe verantwoordelijkheid van de aanvragende arts vallen (Wet van 25 maart 1964 art. 6quater). Dit wordt in de ambulante sector niet toegestaan.

De antitetanus-immunoglobulinen moeten in de koelkast bewaard worden en de houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

OMEGA-3-VETZUREN EN CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE: FEIT OF FICTIE?

Recente publicaties vinden geen beschermend effect van omega-3-supplementen op cardiovasculaire ziekte of op mortaliteit, en stellen de winst die in enkele oudere studies gevonden werd, in vraag. Gebruik van omega-3-vetzuur-supplementen is niet aan te bevelen, noch in secundaire, noch in primaire cardiovasculaire preventie. Prioriteit dient te worden gegeven aan aanpassingen van de levensstijl en aan geneesmiddelen met bewezen effect op morbiditeit en mortaliteit.

In de artikels over omega-3-vetzuren (bv. docosahexa-eenzuur of DHA, eicosapenta-eenzuur of EPA) in de *Folia* van februari 2010 en maart 2011 was de conclusie dat er enige evidentie is van een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten die recent (d.w.z. binnen de laatste 3 maanden) een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met chronisch hartfalen, maar dat er veel onzekerheden bleven bestaan; bij personen zonder recent infarct of zonder hartfalen was er te weinig evidentie om het gebruik van omega-3-vetzuur-supplementen aan te moedigen.

Naar aanleiding van het verschijnen van recente gegevens lijkt het nuttig deze conclusies opnieuw te evalueren. In het afgelopen jaar verschenen drie meta-analyses over het gebruik van omega-3-vetzuren in de cardiovasculaire preventie. De studies opgenomen in deze meta-analyses gebeurden voornamelijk in het kader van secundaire cardiovasculaire preventie, dus bij personen met cardiovasculaire antecedenten; de gemiddelde studieduur bedroeg 2 jaar. Omega-3-vetzuren werden toegediend als voedingssupplement in een gemiddelde dosis van 1,5 g/dag. Beperkingen van de meta-analyses zijn o. a. de korte studieduur en de heterogeniteit qua onderzoekspopulatie (personen met verschillend cardiovasculair risico, gebruik van statines in de nieuwere, maar niet in de oudere studies).

- Een eerste meta-analyse includeerde enkel dubbelblinde placebogecontroleerde studies. Er werd geen significant effect gevonden van

omega-3-vetzuren als voedingssupplement op de incidentie van cardiovasculaire events, noch op de cardiale en de totale mortaliteit. In een subgroepanalyse specifiek bij personen met voorgeschiedenis van myocardinfarct, waarin ook 2 recente grote studies werden opgenomen, werd evenmin een effect gevonden op het optreden van cardiovasculaire incidenten. In de enige beschikbare studie met personen met hartfalen (GISSI-HF-studie) werd een zeer beperkt effect gevonden op de totale, maar niet op de cardiovasculaire mortaliteit. [*Arch Int Med* 2012;172:686-94 (doi:10.1001/archintmed.2012.262)].

- Een tweede meta-analyse includeerde ook gerandomiseerde studies die niet dubbelblind waren uitgevoerd. Ook hier werd geen beschermend effect gevonden van voedingssupplementen met omega-3 op de cardiale en de totale mortaliteit, noch op de incidentie van CVA en myocardinfarct [*JAMA* 2012;308:1024-33 (doi:10.1001/2012.jama.11374)].
- Een derde meta-analyse includeerde naast gerandomiseerde studies, ook observati-onele studies en onderzocht specifiek de werkzaamheid van omega-3 vetzuren op cerebrovasculaire eindpunten (zowel hemorragisch als trombotisch). De observati-onele studies onderzochten visconsumptie; de gerandomiseerde studies betroffen voedingssupplementen van omega-3, meestal in secundaire preventie. Bij personen met een hogere inname van omega-3-vetzuren

door een hogere visconsumptie traden minder cerebrovasculaire events op; een causaal verband kon echter niet aangetoond worden. Een hogere inname van omega-3-vetzuren via voedingssupplementen had geen beschermend effect op het optreden van cerebrovasculaire incidenten [*Br Med J* 2012;345:e6698 (doi: 10.1136/bmj.e6698)]. Na de publicatie van deze meta-analyses verscheen recent een grote placebogecontroleerde studie over omega-3 vetzuren in primaire preventie. Bij personen met meerdere cardiovasculaire risicofactoren, maar zonder antecedenten van myocardinfarct, werd op de cardiovasculaire mortaliteit en morbidi-

teit geen effect gevonden van een omega-3-vetzuur-supplement 1 g/dag gedurende 5 jaar. [*N Engl J Med* 2013;368:1800-8 (doi:10.1056/NEJMoa1205409)].

De beperkte winst vastgesteld in enkele oudere studies, wordt dus door deze nieuwe gegevens ernstig in vraag gesteld. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie kan men concluderen dat er geen plaats is voor omega-3-vetzuur-supplementen, noch in secundaire, noch in primaire cardiovasculaire preventie. Momenteel zijn een aantal grote studies hieromtrent lopend; bij het verschijnen ervan zal de evidentie opnieuw geëvalueerd worden.

Goed om te weten

HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU BEVEELT DE TERUGTREKKING AAN VAN DE SPECIALITEITEN OP BASIS VAN HET BENZODIAZEPINE TETRAZEPAM

[Zie ook bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 18/04/13]

Tetrazepam (Epsipam®, Myolastan®, Tetrazepam EG®) is een benzodiazepine met als enige indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) “adjuvante therapie bij pijnlijke spiercontractuur in de reumatologie” bij patiënten ouder dan 15 jaar. In februari 2013 was op Europees niveau een evaluatie gestart van de risico-batenhouding van tetrazepam. De directe aanleiding hiervoor was een vermoeden dat tetrazepam, frequenter dan de andere benzodiazepines, ernstige huidreacties (o.a. stevens-johnsonsyndroom, leyllsyndroom en DRESS-syndroom) zou veroorzaken.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) maakte op 29 april bekend dat de risico-batenverhouding van tetrazepam negatief is, en dat de specialiteiten op basis van tetrazepam van de markt zouden moeten verdwijnen [zie www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_

[events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)]. Het risico van ernstige huidreacties is gering maar reëel, en de doeltreffendheid van tetrazepam bij spiercontractuur is daarenboven onvoldoende bewezen. Deze aanbeveling moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie; de beslissing van de Europese Commissie is bindend voor alle lidstaten.

De redactie van het BCFI benadrukt dat de waarde van tetrazepam (en ook van andere benzodiazepines) als spierrelaxans weinig onderbouwd is. Vergelijkende studies van tetrazepam of andere benzodiazepines met analgetica bij pijn door spierspasmen ontbreken. Tetrazepam heeft de ongewenste effecten, voorzorgen en interacties van de benzodiazepines in het algemeen, maar er is dus ook een risico - zij het gering - van ernstige huidreacties dat hoger is dan met de andere benzodiazepines.

De “Recente informatie” van juni 2013 is reeds beschikbaar in de rubriek “Goed om te weten” op onze website en zal gepubliceerd worden in de Folia van juli-augustus 2013.

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

- **Scopolaminehydrobromide** (syn. hyoscinehydrobromide), dat reeds beschikbaar was als geprefabriceerd geneesmiddel, is nu als geneesmiddel geregistreerd (**Scopolamine Sterop®**; hoofdstuk 18.1.5.). Scopolamine wordt voorgesteld als inspuitsbare oplossing voor de behandeling van doodsreutel en als premedicatie vóór anesthesie of medisch onderzoek van de luchtwegen. De ongewenste effecten, contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen van scopolaminehydrobromide zijn deze van de anticholinergica in het algemeen (zie Inl. 6.2.3. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). In verband met de behandeling van doodsreutel, zie Folia oktober 2001. Er zijn belangrijke verschillen tussen scopolaminehydrobromide en butylhyoscinebromide (Buscopan®) qua posologie: let op bij voorschrijven en afleveren!

- De specialiteit **Teysono®**▼ (hoofdstuk 13.2.3.4.) is een vaste associatie van tegafur, gimeracil en oteracil, die voorgesteld wordt voor de behandeling van gevorderde maagkanker. **Tegafur** is een prodrug van fluorouracil, een antitumoraal middel van de groep van de pyrimidines; gimeracil werd toegevoegd om het metabolisme van fluorouracil te remmen; oteracil werd toegevoegd om de ongewenste effecten van fluorouracil te verminderen. Er is geen evidentie dat de risico-batenverhouding van deze associatie superieur is aan deze van fluorouracil of capecitabine (een andere

prodrug van fluorouracil). De ongewenste effecten en interacties van deze associatie zijn vergelijkbaar met deze van fluorouracil. Het risico van ernstige palmoplantaire dysesthesie lijkt minder hoog dan met capecitabine, maar er is daarentegen een groter risico van ernstige maagklachten. [*La Revue Prescrire* 2013;33:8-11]

- **Vandetanib** (**Caprelsa®**▼; hoofdstuk 13.7.) is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen (EGFR, RET en VEGFR-2), voorgesteld voor de behandeling van niet-operabele of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een eventueel effect van vandetanib op de globale overleving te evalueren. De ongewenste effecten van vandetanib kunnen ernstig zijn, zoals verlenging van het QT-interval met risico van *torsades de pointes*, arteriële hypertensie, huidreacties met fotosensibilisatie, of neuropsychische stoornissen. Men dient eveneens rekening te houden met de lange halfwaardetijd van vandetanib (ongeveer 3 weken) en het hoge risico van interacties, vooral ter hoogte van CYP3A4. [*La Revue Prescrire* 2012;32:256-9; *Pharm Sel* 2012;28:62-64]

- **Ciclopirox** is een antimycoticum van de groep van de pyridonen, voorgesteld als nagellak (**Mycosten®**▼; hoofdstuk 15.1.3.) voor de behandeling van distale onychomycosen zonder aantasting van de nagelwortel. De doeltreffendheid van ciclopirox is vergelijkbaar met deze van amorolfine.

De ongewenste zijn zeldzaam en betreffen meestal lokale peri-unguale reacties. De lak wordt eenmaal per dag aangebracht, en de behandelingsduur varieert van 3 maanden (voor onychomycosen ter hoogte van de vingers) tot 6 maanden (voor onychomycosen ter hoogte van de tenen). [*La Revue Prescrire* 2009;29:185]

- **Chloorprocaïne (Ampres®▼;** hoofdstuk 18.2.) is een lokaal anestheticum van de groep van de esters, voorgesteld voor intrathecale anesthesie. De ongewenste effec-

ten van chloorprocaïne zijn vergelijkbaar met deze van de andere anestetica van de groep van de esters, en betreffen vooral maaglast, hypotensie, bradycardie en allergische reacties.

- De specialiteit **Ethyol®** op basis van **amifostine** is van de markt gehaald. Amifostine werd zonder veel evidentie gebruikt om de neutropenie tijdens behandeling met bepaalde antitumorale middelen te beperken, en om monddroogte bij radiotherapie tegen te gaan.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

DOMPERIDON EN HARTRITMESTOORNISSEN

In de Folia van november 2012 werd aandacht besteed aan het risico van verlenging van het QT-interval en het risico van *torsades de pointes* door geneesmiddelen. Domperidon (Motilium® en generieken; in associatie met cinnarizine: Touristil®) is één van de geneesmiddelen die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken. Op basis van epidemiologisch onderzoek en casuïstiek bestaan vermoedens van een verhoogd risico van ventrikularitmieën en plotse dood door domperidon [zie Folia november 2011 en bericht in de rubriek “Goed om te weten” op de BCFI-website van 14/03/13]. In dit artikel worden 3 gevallen besproken van ernstige aritmie bij patiënten die domperidon namen; de gevallen werden recent gerapporteerd aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

- Het eerste geval betreft een 20-jarige vrouw met een aangeboren hartafwijking (ventrikelseptumdefect) en reeds lange tijd een pacemaker met permanen-

te holter. De vrouw werd gedurende 4 dagen behandeld met moxifloxacin (400 mg p.d.) en domperidon (7 comprimés over de 4 dagen). De patiënte ontwikkelde ventrikularitmie en overleed ten gevolge van een hartstilstand. Analyse van de holter toonde een verlengd QT-interval. Mogelijk heeft een farmacodynamische interactie van domperidon met moxifloxacin, dat eveneens het QT-interval kan verlengen, geleid tot de hartaritmie bij deze risicopatiënte.

- Het tweede geval betreft een 91-jarige patiënte die tijdens behandeling met domperidon (1 à 2 comprimés, 3 tot 4 maal per dag gedurende 10 dagen), hartritmestoornissen ontwikkelde. De patiënte nam ook o.a. clarithromycine (sedert 8 dagen), donepezil en methylprednisolon. Mogelijk heeft een farmacokinetische en farmacodynamische interactie van domperidon met clarithromycine, dat de afbraak van domperidon remt (via CYP3A4-inhibitie) en zelf ook het QT-interval kan

verlengen, geleid tot de hartaritmie. Daarenboven is donepezil bradycardiserend, wat ook een risicofactor voor *torsades de pointes* is.

- Het derde geval betreft een 81-jarige patiënte met hypertensie en met antecedenten van *transient ischaemic attack*. Ze overleed plots. Een maand vóór het overlijden werd een verlengd QT-interval vastgesteld bij een ECG naar aanleiding van een chirurgische ingreep. De patiënte was een behandeling met domperidon (10 mg 3 maal per dag) gestart de dag voor haar overlijden.

Meerdere factoren maken het moeilijk om bij deze patiënten het causale verband tussen de cardiale problemen en de inname van domperidon te bepalen: het ging om drie risicopatiënten. Daarenboven presenteert coronaire ischemie bij ouderen zich soms atypisch als epigastrische last, nausea of braken; een acuut coronair syndroom kan dan ook verkeerdelijk worden geïnterpreteerd als een maagprobleem waarvoor domperidon wordt opgestart. Toch kan bij deze patiënten een rol van domperidon in het ontstaan van de aritmieën en de plotse dood, niet uitgesloten worden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) herzielt momenteel de risico-batenverhouding van domperidon [zie bericht van 14/03/13 in de rubriek “Goed om te weten” op de BCFI-website]. In afwachting van het advies van het EMA kunnen volgende adviezen gegeven worden.

- Domperidon (en vanzelfsprekend ook de vaste associatie met cinnarizine) dient niet ongelimiteerd gebruikt te worden voor klachten die meestal banaal zijn.

- De voorzorgsmaatregelen om het risico van QT-verlenging zo beperkt mogelijk te houden, vermeld in de Folia van november 2012, dienen in acht genomen te worden. Domperidon dient bijvoorbeeld niet gebruikt te worden bij patiënten met reeds verlengde hartgeleidingsintervallen (vooral QTc), en de aanwezigheid van risicofactoren van verlenging van het QT-interval of *torsades de pointes* moet worden nagegaan, bv. elektrolytenstoornissen, hartaandoeningen zoals hartfalen, of gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of van CYP3A4-inhibitoren (zie tabel Ib in het Repertorium).

- Domperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij kinderen en ouderen, en doses hoger dan 30 mg per dag worden best vermeden.

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) heeft recent beslist de aflevering van alle geneesmiddelen die domperidon bevatten voorschriftplichtig te maken, dit om niet-detecteren van risicofactoren van cardiale ongewenste effecten te beperken [zie mededeling FAGG van 07/05/13 via www.fagg-afmps.be/nl/news/news_domperidone_2013_05.jsp]. Er dient opgemerkt dat domperidon in de meeste Europese landen reeds voorschriftplichtig is.

Om het risicoprofiel van een geneesmiddel beter te kennen, blijft het belangrijk vermoede ongewenste effecten te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Dit kan bij voorkeur online gebeuren via de website www.gelefighe.be, of via de papieren gele fiche.

