

## MELDINGEN VAN HEPATOTOXICITEIT MET RECENT GECOMMER-CIALISEERDE GENEESMIDDELEN

Hepatotoxiciteit is een mogelijk ongewenst effect van vele geneesmiddelen, en er zijn maar weinig geneesmiddelen waarvoor nooit een vermoeden van hepatitis is gemeld. Het type hepatotoxiciteit (fulminant, cholestatisch, chronisch) varieert daarenboven sterk van geneesmiddel tot geneesmiddel. De informatie is vooral afkomstig van casuïstische meldingen, b.v. case-reports in de literatuur of spontane meldingen aan een geneesmiddelenbewakingscentrum; dit stelt niet alleen problemen in verband met causaliteitsbeoordeling, maar ook - gezien men niet weet hoeveel patiënten in totaal werden blootgesteld en hoeveel daarvan hepatitis ontwikkelden - in verband met bepaling van de incidentie. Gebaseerd op *Davies' Textbook of Adverse Drug Reactions* (5<sup>de</sup> editie) en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (2004) hebben we toch getracht een lijst van "hepatotoxische geneesmiddelen" samen te stellen.

Allopurinol, amfotericine B, amidaron, amoxicilline + clavulaanzuur, angiotensineconversie-enzymhremmers, androgenen en anabole steroïden, sommige anti-AIDS-middelen (b.v. didanosine, nevirapine en stavudine), H<sub>2</sub>-antihistaminica, antimycotica van de azoolgroep (b.v. itraconazol, ketoconazol), bepaalde antitumorale middelen (b.v. de antimetaboliëten), azathioprine, benzbro-maron, carbamazepine, chinolonen, cyproteronacetaat, dantroleen, felbamaat, fenothiazinen en thioxanthenen, glitazonen, isoniazide, leflunomide, macroliden, methyldopa, NSAID's (b.v. diclofenac, nimesulide, sulindac), paracetamol (bij overdosis), β-lactamase-resistente penicil-lines (b.v. flucloxacilline), progestagenen, retinoïden, rifampicine, SSRI's, sulfasalazine, sulfamiden (hypoglykemiërend of antibacterieel), tacrolimus en sirolimus, terbinafine, tetracyclines, thyreo-statica, tricyclische antidepressiva en aanverwanten, valproïnezuur.

De meldingen van hepatitis aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelen-bewaking waren reeds onderwerp van artikels in de *Folia* van juni 1995 en augustus 1998.

Een analyse van de meldingen met geneesmiddelen die werden gecommer-cialiseerd na 1 januari 1998, toont dat tal van geneesmiddelen waarvoor er meldingen zijn, behoren tot klassen waarvoor hepatotoxiciteit (al dan niet frequent of ernstig) bekend is (b.v. macroliden, chinolonen, NSAID's). Enkele meldingen betreffen ook cholinesterase-inhibitoren en glitazonen. De choli-nesterase-inhibitor tacrine was hepatotoxisch en de commercialisering ervan (onder de naam Cognex®) werd in België enkele jaren geleden gestopt. Het glitazon pioglitazon [**erratum**: het gaat hier om **troglitazon**]. Pioglitazon is in België gecommmercialiseerd onder de specialiteitsnaam Actos® en is niet van de markt verdwenen.] was in België nooit gecommmercialiseerd maar werd enkele jaren geleden wereldwijd teruggetrokken omwille van hepatotoxiciteit. De meldingen met recenter gecommmercialiseerde middelen uit deze verschil-lende klassen kunnen te maken hebben met een grotere alertheid voor het optreden van hepatotoxiciteit, maar kunnen ook wijzen op een klasse-effect.

Op het ogenblik dat een geneesmiddel behorend tot een bepaalde klasse wordt gecommmercialiseerd, is het belangrijk stil te staan bij de ongewenste effecten eigen aan deze klasse. Met het nieuwe middel is de ervaring, en bijgevolg de informatie over de ongewenste effecten immers meestal nog beperkt.