

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juli-augustus 2014
Volume 41
Nummer 7

Profylactisch gebruik van antibiotica
in de tandheelkunde: recente
aanbevelingen

> **blz. 55**

Recente informatie juni 2014:
lipegilgrastim, avanafil,
tetrabenazine, pertuzumab, droog
extract van *Camellia sinensis* en
terugtrekking van Inderal Retard®

> **blz. 58**

Influenza 2014 - 2015

> **blz. 60**

Geneesmiddelenbewaking:
overschakelen van de ene
specialiteit naar de andere:
voorzichtig bij geneesmiddelen
met nauwe therapeutisch-toxische
marge

> **blz. 63**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Antibiotica kunnen zeer nuttige geneesmiddelen zijn, maar zeker in de profylactische setting is het nodig ze zo spaarzaam mogelijk te gebruiken. Zo niet riskeert het gebruik ervan meer nadelen (ongewenste effecten, resistentieontwikkeling) te hebben dan voordelen. Daarom verschijnt in dit nummer een artikel over profylactisch antibioticagebruik in de tandheelkunde.

Vorig griepseizoen was er relatief weinig griep. De impact van griepvaccinatie in België op de verspreiding van influenza is eerder marginaal op algemeen bevolkingsniveau, gezien de relatief lage vaccinatiegraad. De geringe intensiteit van vorig griepseizoen heeft dus vooral te maken met verworven immuniteit van de bevolking ten opzichte van de stammen die in dat seizoen circuleerden, en de virulentie van deze stammen. Het is ieder jaar afwachten wat het griepseizoen zal brengen, maar het blijft aanbevolen dat de risicogroepen zich beschermen. Voor deze bescherming is vaccinatie nog steeds de beste keuze, want de neuraminidaseremmer oseltamivir blijkt nog minder impact te hebben dan eerder gedacht werd. Over dit laatste is in dit nummer van de Folia meer te lezen.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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 Geneesmiddelen-repertoireum)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireum; 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 Repertoireum)

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, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), 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 auspiciën en 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.

PROFYLACTISCH GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN DE TANDHEELKUNDE: RECENTE AANBEVELINGEN

- In eerdere artikels in de Folia werd reeds ingegaan op het feit dat de aanbevelingen rond antibiotische profylaxe van infectieuze endocarditis en van infectie van gewrichtsprothesen in het kader van tandheelkundige ingrepen, in de loop der jaren steeds restrictiever zijn geworden. Dit artikel is een update.
- Tandheelkundige ingrepen zijn waarschijnlijk minder belangrijk in het ontstaan van infectieuze endocarditis of infecties van medische hulpmiddelen (bv. gewrichtsprothesen) dan dagelijkse activiteiten zoals tandenpoetsen of zelfs kauwen, zeker wanneer er een slechte mondhygiëne is. De evidentie dat antibacteriële profylaxe het risico van endocarditis vermindert, is zeer zwak. Omwille van de ernstige gevolgen van infectieuze endocarditis, stellen de meeste richtlijnen dat bij een tandheelkundige ingreep antibioticaprofylaxe in een beperkt aantal gevallen toch aangewezen is. Het betreft enkel patiënten met hartafwijkingen geassocieerd aan een hoog risico van ongunstige prognose van endocarditis, en dit slechts bij een tandheelkundige ingreep die gepaard gaat met manipulatie van het tandvlees of weefsel in het periapicaal gebied, of met perforatie van de mondmucosa.
- Bij personen met een gewrichtsprothese wordt routinematige antibioticaprofylaxe bij een tandheelkundige ingreep niet aanbevolen.
- In de preventie van infectieuze endocarditis of infecties van medische hulpmiddelen zijn optimale dagelijkse mondverzorging en regelmatige tandheelkundige controle en behandeling, de beste maatregelen.

Algemeen: bacteriëmie en tandheelkundige ingrepen

- Herhaalde bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen (bv. tandenpoetsen, flossen, kauwen) gecombineerd met slechte mondhygiëne, speelt waarschijnlijk een belangrijkere rol in het ontstaan van infectieuze endocarditis en infecties van medische hulpmiddelen (bv. gewrichtsprothesen, stents), dan ingrepen ter hoogte van de tanden of mondholte. Men schat dat de totale blootstelling aan bacteriëmie over 1 jaar door dagelijkse routinehandelingen, duizenden tot miljoenen malen groter kan zijn dan deze door een tandextractie. Continue optimale mondhygiëne, bijvoorbeeld regelmatig tandenpoetsen en regelmatig (minstens

jaarlijkse) gebitscontrole, is dan ook zeer belangrijk om de mate van bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen te verminderen.

- Uit onderzoek is gebleken dat de meeste tandheelkundige ingrepen gepaard gaan met transiënte bacteriëmie; een beschermend effect van systemische antibioticaprofylaxe op de incidentie van bacteriëmie na de ingreep is niet eenduidig aangetoond. Evenmin is aangetoond dat profylaxe het optreden van endocarditis en andere klinisch manifeste infecties zoals infectie van een gewrichtsprothese, kan tegengaan. In dit artikel wordt verder ingegaan op de plaats van antibioticaprofylaxe bij tandheelkundige ingrepen. Dit artikel is een update

van de artikels over antibiotische profylaxe van infectieuze endocarditis [Folia juni 2008 en februari 2010] en over antibiotica-profylaxe bij gewrichtsprothesen [Folia augustus 2001 en december 2001].

- Het lijkt, op basis van de huidige gegevens, weinig waarschijnlijk dat lokale antiseptica (bv. mondspoeling) doeltreffend zijn om de frequentie, ernst en duur van de bacteriëmie ten gevolge van een tandheelkundige ingreep noemenswaardig te verminderen.

Infectieuze endocarditis

- De evidentie dat antibiotica doeltreffend zijn in de preventie van infectieuze endocarditis ten gevolge van tandheelkundige ingrepen, is zeer zwak, en studies die deze evidentie sterker maken zullen er waarschijnlijk nooit komen, gezien o.a. de lage incidentie van de aandoening en de ethische bezwaren voor het uitvoeren van een placebogecontroleerde studie.

- Omwille van dit gebrek aan evidentie beslisten de auteurs van de Britse NICE-richtlijn¹ in 2008 dat systematische antibioticaprofylaxe in geval van tandheelkundige ingrepen niet wordt aanbevolen. Hierbij werden volgende argumenten in overweging genomen: (1) er is geen bewezen verband tussen tandheelkundige ingrepen en het optreden van endocarditis; (2) het risico van bacteriëmie is veel groter bij tandenpoetsen dan bij een tandheelkundige ingreep; (3) de klinische werkzaamheid van antibioticaprofylaxe is niet aangetoond en

(4) antibioticaprofylaxe kan leiden tot een (soms fatale) anafylaxie en is niet kosteneffectief. De NICE-richtlijn onderscheidt zich met deze aanbeveling duidelijk van de andere richtlijnen.

- De andere richtlijnen erkennen eveneens dat er weinig onderbouwing is voor systematische profylaxe, maar stellen ook dat het evenmin bewezen is dat profylaxe niet nuttig zou zijn (*absence of evidence* is niet hetzelfde als *evidence of absence*). Omwille van de ernstige gevolgen van infectieuze endocarditis stellen deze richtlijnen, waaronder deze van de *American Heart Association*², de *European Society of Cardiology*³, het Nederlandse NHG⁴ en het Belgische BAPCOC⁵, dat bij een aantal tandheelkundige ingrepen antibacteriële profylaxe toch wel aanbevolen is. Profylaxe wordt enkel aanbevolen bij patiënten met hartafwijkingen geassocieerd aan een hoog risico van ongunstige prognose van infectieuze endocarditis: de “risicopatiënten”, zie Tabel 1.

- Profylaxe is volgens deze richtlijnen aangewezen bij deze risicopatiënten in geval van eender welke tandheelkundige ingreep die gepaard gaat met manipulatie van het tandvlees of weefsel in het periapicaal gebied, of met perforatie van de mondmucoosa. De keuze en dosis van het antibioticum, zoals aanbevolen door BAPCOC in 2012, worden vermeld in Tabel 2. Deze tabel vangt de aanbevelingen die werden gegeven in de Folia van juni 2008.

- Ingrepen die geen reden zijn tot antibioticaprofylaxe zijn: inspuiting van lokale

1 NICE clinical guideline 64 (2008). <http://guidance.nice.org.uk/CG64/Guidance/pdf/English>

2 Circulation 2007 ;116 :1736-54. <https://my.americanheart.org>

3 Eur Heart J 2009;30:2369-413. www.escardio.org

4 NHG-Farmacotherapeutische richtlijn endocarditisprofylaxe (2009): via www.nhg.org/themas/artikelen/farmacotherapeutische-richtlijnen

5 Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (2012). www.bapcoc-ambulatorycare.be

anesthetica doorheen niet-geïnficeerde mucosa; uitvoering van radiologische opnamen; plaatsing van een uitneembaar orthodontisch apparaat of prothese; aanpas-

sing van orthodontische apparaten; plaatsing van orthodontische brackets; verlies van melktanden; bloeding na trauma van lip of mondmucosa.

Tabel 1. Hartafwijkingen geassocieerd met hoog risico van een ongunstige prognose van infectieuze endocarditis²⁻⁵

<ul style="list-style-type: none"> - Kunstkleppen (zowel biologische als mechanische, met inbegrip van homogreffen), en na heelkundig klepherstel. - Vroegere infectieuze endocarditis. - De volgende congenitale afwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> · niet-herstelde cyanogene congenitale hartafwijkingen, met inbegrip van palliatieve shunts en verbindingen; · volledig herstelde congenitale hartafwijkingen met behulp van prothetisch materiaal of toestel, hetzij chirurgisch geplaatst hetzij via endovasculaire interventie: enkel in de eerste 6 maanden na de procedure; · herstelde congenitale hartafwijkingen met residueel defect nabij het prothetisch luik of toestel. - Harttransplantatie met ontstaan van klepaantasting^{2,4,5} (sinds 2009 niet langer aanbevolen door de <i>European Society of Cardiology</i>³, zie Folia februari 2010).

Tabel 2. Schema voor antibiotische profylaxe bij tandheelkundige ingrepen

Het gaat telkens om een éénmalige dosis 30 tot 60 minuten vóór de ingreep⁵.

Patiënten niet allergisch aan penicillines	Patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie*	
Eerste keuze: amoxicilline oraal <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 2 g · Kind: 50 mg/kg (max. 2 g) Alternatief: ampicilline i.m. of i.v. <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 2 g · Kind: 50 mg/kg 	Cefalexine oraal <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 2 g · Kind: 50 mg/kg Cefadroxil oraal <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 2 g · Kind: 30 mg/kg 	
		Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie*
		Clindamycine oraal (kan ook i.v. of i.m.) <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 600 mg · Kind: 20 mg/kg (max. 600 mg) Clarithromycine of azithromycine oraal <ul style="list-style-type: none"> · Volwassene: 500 mg · Kind: 15 mg/kg

* Zie Repertorium 11.1.1.1.

Patiënten met gewrichtsprothesen en osteosynthesemateriaal

- Een verband tussen tandheelkundige ingreep en late infectie van een gewrichtsprothese werd nooit aangetoond. Ook is er weinig wetenschappelijk bewijs dat antibioticaprofylaxe vóór een tandheelkundige ingreep infectie van een gewrichtsprothese kan voorkómen. Men beschikt slechts over één patiëntcontroleonderzoek waarin patiënten met een prothese-infectie vergeleken werden met controlepatiënten: er bleek geen verhoogd risico van prothese-infectie bij personen die een (laag- of hoogrisico) tandheelkundige ingreep ondergingen zonder antibioticaprofylaxe, vergeleken met personen die geen tandheelkundige ingreep ondergingen⁶.

- In de meest recente richtlijnen, waaronder de gezamenlijke richtlijn van de *American Academy of Orthopaedic Surgeons* en de *American Dental Association* (AAOS-ADA)⁷ en de Antibioticagids van het UZ Leuven⁸ wordt gesteld dat routinematige antibioticaprofylaxe niet vereist is bij tandheelkundige ingrepen bij patiënten met

een gewrichtsprothese; het belang van een goede mondhygiëne wordt wel benadrukt. Andere instellingen zoals NICE, BAPCOG of NHG doen hieromtrent geen uitspraken.

- Mogelijk is er een plaats voor antibioticaprofylaxe in risicosituaties zoals ingrepen in geïnfecteerd gebied (abces, diepe geïnfecteerde pocket) of bij immuungecompromitteerde patiënten; er is echter geen internationale consensus op dit vlak. Indien men toch beslist profylaxe te geven, verdienen de antibiotica vermeld in Tabel 2 de voorkeur.

- Antibioticaprofylaxe is evenmin aangewezzen bij patiënten met osteosynthesemateriaal zoals platen, schroeven en nagels.

Patiënten met andere medische hulpmiddelen

Bij patiënten met andere medische hulpmiddelen op basis van lichaamsvreemd materiaal zoals stents, vaatenten, een pacemaker of een implanteerbare cardioverter-defibrillator wordt geen antibioticaprofylaxe aangeraden in geval van een tandheelkundige ingreep^{4,9}.

6 Huisarts Wet 2011;54:406.

7 AAOS-ADA. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures (2012). http://www.aaos.org/research/guidelines/PUDP/dental_guideline.asp

8 UZ Leuven Antibioticagids (editie 2013). <http://www.uzleuven.be/antibioticagids>

9 *Circulation* 2010;121:458-77.

Recente informatie juni 2014

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Lipefilgrastim (Lonquex®▼)**; hoofdstuk 2.3.3.) is een *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), gebruikt om neutropenie door chemotherapie tegen te gaan. Ten opzichte van filgrastim heeft lipefilgrastim, zoals peg-

filgrastim, een verlengde werkingsduur, en het wordt toegediend in één enkele subcutane injectie per chemotherapiekuur. De ongewenste effecten van lipefilgrastim zijn vergelijkbaar met deze van de andere G-CSF's.

- **Avanafil (Spedra®▼)**; hoofdstuk 7.3.3.) is een fosfodiësterase type 5-inhibitor, voorgesteld voor de behandeling van erectiestoornissen. De posologie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is 50 tot 200 mg (max. 1 x p.d.), in te nemen ongeveer 30 minuten vóór de seksuele contacten; het effect houdt enkele uren aan. Avanafil heeft hetzelfde profiel van contra-indicaties (o.a. gelijktijdige behandeling met nitraten of molsidomine), ongewenste effecten (o.a. hypotensie, warmteopwellingen, hoofdpijn) en interacties (o.a. ter hoogte van CYP3A4) als de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren, en er is geen bewijs van meerwaarde van avanafil ten opzichte van de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren¹.

- **Tetrabenazine (Tetrabenazine AOP Orphan Pharmaceuticals®▼)**; hoofdstuk 10.12.) is een antidopaminerge stof, voorgesteld voor de symptomatische behandeling van hyperkinetische stoornissen bij de ziekte van Huntington. De ongewenste effecten van tetrabenazine zijn vooral asthenie, depressie, angst, extrapiramidale stoornissen, gastro-intestinale last, verlenging van het QT-interval en zelden het maligne antipsychoticasyndroom. De werkzaamheid van tetrabenazine werd onderzocht in kleinschalige studies, en er is geen bewijs van superioriteit van tetrabenazine ten opzichte van antipsychotica. Antipsychotica blijven de standaardbehandeling bij chorea van Huntington; tetrabenazine kan een alternatief zijn in geval van onvoldoende doeltreffendheid of bij

uitgesproken ongewenste effecten bij gebruik van antipsychotica.^{2,3}

- **Pertuzumab (Perjeta®▼)**; hoofdstuk 13.6.), een monocloonaal antilichaam gericht tegen HER-2 (*human epidermal growth factor 2*), wordt voorgesteld in associatie met trastuzumab en docetaxel bij de behandeling van gemetastaseerd of niet operabel lokaal gevorderd mammacarcinoom met overexpressie van HER-2 (ongeveer 30 % van de patiënten met borstkanker). Toevoeging van pertuzumab aan deze associatie leidde in een studie tot een verlenging van de overleving met 6 maanden, maar gezien de beperkte gegevens is het op dit ogenblik moeilijk de juiste plaats van pertuzumab te bepalen.^{4,5,6}

- Het **droog extract van *Camellia sinensis* (Veregen®▼)**; hoofdstuk 15.12.) is een extract van theebladeren, voorgesteld als zalf voor de behandeling van *condylomata acuminata*. Het aanbrengen ervan kan lokale reacties uitlokken, en het rubber van condooms en pessaria aantasten. Het werkingsmechanisme van het extract van *Camellia sinensis* is niet bekend en er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar ten opzichte van de andere behandelingen van *condylomata acuminata*.

- De specialiteiten **Inderal Retard Mitis 80 mg®** (op basis van propranolol 80 mg met vertraagde vrijstelling) en **Inderal Retard 160 mg®** (op basis van propranolol 160 mg met vertraagde vrijstelling) zijn uit de markt genomen [zie bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 10/06/14].

1 *La Revue Prescrire* 2014;34:95

2 *La Revue Prescrire* 2007 ; 27 :174-1-174-4

3 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 348-349

4 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 : 816-1-816-4

5 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 103

6 *Australian Prescriber* 2013 ; 36 (4) : 1

De influenzavaccins

Op basis van de gegevens verzameld door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) kan besloten worden dat er in het seizoen 2013-2014 relatief weinig griep was, met een lichte griepepidemie van korte duur¹. De geringe intensiteit van vorig griepseizoen heeft vooral te maken met verworven immuniteit van de bevolking ten opzichte van de stammen die in dat seizoen circuleerden, en de virulentie van deze stammen.

De vaccins die beantwoorden aan de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) voor de winter 2014-2015 hebben volgende samenstelling:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Massachusetts/2/2012 of een verwante stam.

Het pandemische influenzavirus A/H1N1 (A/California/7/2009) blijft dus ook voor het komende seizoen aanwezig in de beschikbare vaccins. Enkel de H3N2-stam werd gewijzigd ten opzichte van het seizoen 2013-2014.

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2014-2015 zijn: α -Rix®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/14).

- α -Rix®, Influvac S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur *intramusculair* toegediend (m. deltoideus). *Subcutane* toediening leidt mogelijk tot een lagere immunrespons en tot meer lokale reacties, maar kan

overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals bij behandeling met anticoagulantia. Inderdaad wordt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) intramusculaire toediening van vaccins, omwille van het risico van hematomen, vaak vermeden. Er blijkt evenwel weinig onderbouwing voor deze praktijk, en de kans op het ontstaan van hematomen na intramusculaire vaccinatie bij deze patiënten blijkt klein. Er wordt daarom aangenomen dat intramusculaire vaccinatie toch mag worden uitgevoerd bij deze patiënten, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge \leq 23) gebruikt wordt en dat er langdurig (minstens 1 minuut, maar best langer) druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren)².

- Intanza® moet *intrademaal* ter hoogte van de bovenarm worden toegediend.

Al deze vaccins bevatten een voldoende hoeveelheid oppervlakte-antigenen nodig om een vergelijkbare immunrespons op te wekken.

Voor de influenzavaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen voor het seizoen 2014-2015 zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad verschillen niet van deze voor het seizoen 2013-2014: o.a. zwangere vrouwen in het 2^{de} of 3^{de} trimester; personen ouder dan 65 jaar; personen die in een instelling verblijven; personen vanaf de leeftijd van 6 maanden met een onderliggende chronische aandoening ter hoogte

1 zie <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>, en de grafiek op http://influenza.wiv-isp.be/nl/Documents/Influenza_2014_19.pdf

2 *Handboek Vaccinaties, deel A, Theorie en uitvoeringspraktijk*, hoofdstuk 24.10. Van Gorcum; 2de druk, 2011

van longen, hart, lever, nieren [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2014, hoofdstuk 12.1.1.5.].

Er is geen evidentie dat het effect van het vermijden van griep voor de vaccins onderling verschilt. Zoals besproken in de Folia van juli-augustus 2013 kan aangenomen worden dat de momenteel beschikbare, geïnactiveerde influenzavaccins gedeeltelijke bescherming bieden, maar dat het globale effect bescheiden is en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen.

In de Folia van november 2013 bespreken we de vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen. De conclusie was dat vaccinatie tegen influenza van vrouwen in het 2^{de} of 3^{de} trimester van de zwangerschap een beperkte gezondheidswinst kan geven, maar meer gegevens zijn noodzakelijk over de winst van vaccinatie in termen van morbiditeit en mortaliteit voor moeder en kind. Vanzelfsprekend kunnen bijkomende risicofactoren bij zwangere vrouwen, zoals respiratoire of cardiale aandoeningen, de noodzaak voor vaccinatie versterken. De influenzavaccins worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap, ook tijdens het 1^{ste} trimester, maar de ervaring in het 1^{ste} trimester is gering.

De neuraminidase-inhibitoren

(Zie ook bericht van 16/06/14 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website)

Op 10 april 2014 werd op de website van de *British Medical Journal* (BMJ) een update

gepubliceerd van de *Cochrane Review* van 2012 over het gebruik bij influenza van de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (sinds 2013 niet meer beschikbaar in België); het gaat om twee systematische reviews (één over oseltamivir, de andere over zanamivir), samen met bijbehorende editorialem en commentaren. Deze publicaties kunnen vrij geraadpleegd worden via www.bmj.com/tamiflu; de review is ook gepubliceerd in de *Cochrane Database of Systematic Reviews*³. Volgens de auteurs van de *Cochrane Review* is het nu duidelijk, op basis van alle beschikbare evidentie uit gerandomiseerd onderzoek, dat het voordeel van oseltamivir en zanamivir bij influenza zeer gering is, en nog beperkter dan tevoren gedacht. Dit doet vragen rijzen bij de promotionele campagnes en de beleidsbeslissingen rond het aanleggen van stocks en het promoten van Tamiflu® bij de griepandemie van enkele jaren geleden.

Hierna geven we kort de resultaten van de *Cochrane Review* voor oseltamivir bij volwassenen. De studies met oseltamivir bij kinderen en de studies met zanamivir toonden zeker geen grotere doeltreffendheid in vergelijking met de studies met oseltamivir bij volwassenen; er waren met zanamivir wel minder ongewenste effecten.

Wat toont de Cochrane Review voor oseltamivir?

- Bij de *behandeling* van influenza verkortte oseltamivir, wanneer gestart binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, de duur van de symptomen met ongeveer 17 uur ten opzichte van placebo (van 7,0 da-

3 Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

gen naar 6,3 dagen). Dit gebeurde ten koste van een verhoogde incidentie van nausea en braken; de twee belangrijkste studies wezen ook op een dosisafhankelijke toename van het risico van psychiatrische ongewenste effecten. Er werd geen effect gezien op het risico van hospitalisatie, van complicaties zoals bronchitis, otitis of pneumonie, en van overlijden.

- Bij de *profylaxe* van influenza verminderde oseltamivir bij gezonde volwassenen het risico van symptomatische influenza met ongeveer de helft (van ongeveer 6% naar ongeveer 3%). Oseltamivir had geen effect op de virale transmissie. Bij gebruik in de profylaxe was er een verhoogd risico van psychiatrische ongewenste effecten, hoofdpijn, nausea en nierstoornissen. Om het risico van symptomatische influenza voor een persoon te halveren, moet deze gedurende heel de epidemische periode oseltamivir blijven nemen, waarin ongewenste effecten kunnen optreden en wat zijn kostprijs heeft. Daarenboven zal dit langdurige gebruik van oseltamivir resistentieontwikkeling mogelijk maken.

Enkele commentaren

- De auteurs van de *Cochrane Review* hebben voor de eerste keer een analyse van de neuraminidase-inhibitoren kunnen uitvoeren op basis van alle beschikbare gegevens uit gerandomiseerd placebocontroleerd onderzoek, in plaats van gebruik te maken van de beperkte gegevens uit de gepubliceerde studies. Het is pas na jarenlang aandringen door de *Cochrane Collaboration* en de BMJ dat alle data door de fabrikanten zijn vrijgegeven.

- De resultaten van de hier besproken *Cochrane Review* staan in schril contrast met

de resultaten van de meta-analyse over het gebruik van de neuraminidase-inhibitoren tijdens het seizoen 2009-2010 bij infectie met het pandemisch influenzavirus A/H1N1 [zie Goed om te weten-bericht van 8 april 2014]. Deze meta-analyse steunde louter op observationele gegevens verzameld tijdens de griepandemie en is methodologisch fel betwistbaar.

- In de hier besproken *Cochrane Review* werden enkel gerandomiseerde, placebocontroleerde studies geïncludeerd. Ook deze studies geven niet op alle onderzoeksvragen een antwoord; gegevens over influenzacomplicaties bijvoorbeeld waren vaak geen primair eindpunt, en de verzameling van de gegevens over complicaties of over ongewenste effecten gebeurde niet consequent en systematisch.

- Het is duidelijk dat de doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren jarenlang is overschat, en dat de ongewenste effecten van oseltamivir zijn onderschat door het gebrek aan transparantie en door het niet ter beschikking stellen van alle onderzoeksgegevens aan onafhankelijke onderzoekers zoals deze van de *Cochrane Collaboration*. Slechts door analyse van de volledige onderzoeksgegevens uit gerandomiseerd onderzoek kan een duidelijk beeld worden gegeven van het nut van deze middelen en van geneesmiddelen in het algemeen. Deze *Cochrane Review* zal zeker het debat over transparantie en het openbaar maken van de originele studiegegevens doen op-laaieren, een discussie die ook bij het *European Medicines Agency* (EMA) en de Europese Commissie lopende is.

OVERSCHAKELEN VAN DE ENE SPECIALITEIT NAAR DE ANDERE: VOORZICHTIG BIJ GENEESMIDDELEN MET NAUWE THERAPEUTISCH-TOXISCHE MARGE

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent melding van een patiënte die kort na overschakelen van Carbamazepine Mylan® (compr. vertraagde vrijst. met 200 mg carbamazepine) naar Tegretol® (compr. vertraagde vrijst. met 200 mg carbamazepine) duizeligheid en nausea vertoonde. De overschakeling gebeurde omwille van tijdelijke onbeschikbaarheid van Carbamazepine Mylan®. De patiënte werd wegens de duizeligheid en nausea gehospitaliseerd. Op het ogenblik van de opname, de dag na het overschakelen, bedroegen de plasmaconcentraties van carbamazepine 13,8 µg/ml (normaalwaarden 5–12 µg/ml). Er zijn geen gegevens over de plasmaconcentraties voorafgaand aan de overschakeling. Na verlagen van de dosis carbamazepine normaliseerden de plasmaconcentraties en verdwenen de symptomen. Vanzelfsprekend levert deze casus geen bewijs dat de overschakeling verantwoordelijk was voor de iets te hoge carbamazepineconcentraties en de ongewenste effecten. Het is wel zo dat het voor carbamazepine en voor de andere geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge belangrijk is om bij overschakelen van de ene specialiteit (zij het een origineel geneesmiddel of een generiek) naar de andere, alert te zijn: de patiënt wordt dan best van nabij gevolgd om eventuele problemen tijdig te herkennen, waar mogelijk op geleide van de plasmaconcentraties [zie Folia april 2012]. Bij de aanvraag tot vergunning van een generiek wordt nagekeken of voldaan is aan de eisen voor bio-equivalentie ten opzichte van het referentieproduct, en deze eisen zijn nog strenger voor geneesmiddelen

met nauwe therapeutisch-toxische marge dan voor andere geneesmiddelen [zie Folia februari 2010]. Kleine veranderingen in plasmaconcentratie kunnen echter bij overschakelen niet uitgesloten worden, en kunnen voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge leiden tot belangrijke wijzigingen in doeltreffendheid en ongewenste effecten. Hieronder wordt de lijst gegeven van geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, zoals gepubliceerd op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in een document dat werd opgesteld in het kader van voorschrijven op stofnaam¹. De geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge behoren tot de “NO SWITCH”-categorie, wat betekent dat overschakelen van de ene specialiteit naar de andere niet aanbevolen wordt, en dat – wanneer dit om één of andere reden toch nodig is – dit voorzichtig moet gebeuren.

Lijst van de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge

- Alle vitamine K-antagonisten
- Alle anti-epileptica
- Alle aminoglycosiden
- De anti-aritmica amiodaron, cibenzoline, disopyramide, flecaïnone, lidocaïne, propafenon, sotalol
- Clozapine
- Colchicine
- Digoxine en metildigoxine
- Levothyroxine
- Lithium
- Theofylline
- De immunosuppressiva azathioprine, ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus, tacrolimus

1 www.fagg-afmps.be/nl/binaries/prescription-DCI-note-NL-2011-12-09_tcm290-97663.pdf

