

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2010
Volume 37
Nummer 10

Aanpak van exacerbaties van COPD
in de ambulante praktijk

> **blz. 82**

Rationeel gebruik van antibiotica
bij acute luchtweginfecties in de
eerste lijn

> **blz. 85**

Recente informatie augustus –
september 2010

> **blz. 88**

Geneesmiddelenbewaking:
ongewenste effecten van orlistat

> **blz. 90**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Luchtweginfecties zijn frequent in de ambulante praktijk, en daarom wordt er in het oktobernummer van de Folia jaarlijks aandacht aan geschonken. De relevante bronnen hierover worden grondig gescreend, en de laatste wetenswaardigheden worden samengevat. Zo is er dit jaar speciale aandacht voor de aanpak van de acute exacerbatie van COPD naar aanleiding van de publicatie van de aanbeveling van BAPCOC over COPD. Verder komt de behandeling van acute rhinosinuitis en van “community acquired” pneumonie aan bod.

In de rubriek “Recente informatie” worden enkele geneesmiddelen die in augustus en september van dit jaar op de markt kwamen, kort besproken. Voor eplerenon (Inspra®) is deze informatie meer uitgebreid om deze nieuwe aldosteron-antagonist wat duidelijker te plaatsen. Aldosteron-antagonisten worden in de ambulante praktijk inderdaad vrij frequent gebruikt.

Orlistat is op dit ogenblik in België het enige als geneesmiddel geregistreerde product voor de aanpak van obesitas. In de Folia van juni 2009 werden reserves geformuleerd over de plaats van de lage dosering als voorschrijfvrij geneesmiddel. Ook in de Transparantiefiche “Behandeling van obesitas” is de conclusie dat orlistat slechts een beperkte plaats heeft in de aanpak van obesitas. In dit nummer worden enkele ongewenste effecten van orlistat in de kijker geplaatst.

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. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), 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.

AANPAK VAN EXACERBATIES VAN COPD IN DE AMBULANTE PRAKTIJK

Uit de aanbeveling van BAPCOC over de aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk, worden hier de kernboodschappen gegeven, en wordt dieper ingegaan op de definitie “acute exacerbatie van COPD”, op de evaluatie van de ernst van een exacerbatie, op de inhalatietechniek, en op de plaats en de keuze van antibiotica.

In de Folia van januari 2007 kwam de onderhoudsbehandeling van COPD aan bod, gebaseerd op de aanbevelingen van GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, een internationaal initiatief rond chronisch obstructief longlijden, via www.goldcopd.com). In dit artikel wordt aandacht besteed aan de in 2009 verschenen aanbeveling van de *Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid* (BAPCOC) over de aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk (via www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/BAPCOC, klik achtereenvolgens links “huisartsenpraktijk” en rechts “Aanbevelingen”).

De **kernboodschappen** uit deze aanbeveling zijn de volgende.

- Het is belangrijk een niet-ernstige exacerbatie te onderscheiden van een (zeer) ernstige exacerbatie, gezien de verschillende aanpak.
- Bij een *niet-ernstige* exacerbatie dienen in de eerste plaats therapietrouw en inhalatietechniek te worden gecontroleerd, en de bronchodilaterende behandeling te worden geoptimaliseerd, en dienen bij onvoldoende effect corticosteroiden (per os) te worden overwogen. Antibiotica zijn zeker niet systematisch aangewezen.
- Bij een *ernstige* exacerbatie kan verwezen worden naar de maatregelen bij een niet-ernstige exacerbatie, met dit verschil dat ook theofylline kan worden overwogen, dat corticosteroiden (per os) sneller wor-

den gestart, en dat antibiotica hier in de regel wel aangewezen zijn.

- Bij een *zeer ernstige* exacerbatie moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen.

De definitie “acute exacerbatie van COPD”

De gebruikte definities omvatten in principe één of meerdere van volgende criteria: optreden van bepaalde symptomen (vooral dyspnoe, sputumproductie, hoest, sputumpurulentie), nood voor aanpassing van de medicatie, en soms ook verandering in de eensecondewaarde (ESW) en nood voor hospitalisatie. Het gebrek aan unanimititeit maakt dat in klinische studies verschillende definities worden gebruikt, wat onderling vergelijken van de studies bemoeilijkt.

In de GOLD-aanbevelingen wordt een “acute exacerbatie van COPD” gedefinieerd als volgt: een verslechtering van de dyspnoe (belangrijkste symptoom), vaak met wheezing, toenemende hoest en/of sputumproductie, verandering van kleur en viscositeit van het sputum, en ten slotte koorts; de verslechtering van de symptomen is meer uitgesproken dan de gewone dag-tot-dagvariaties, met een acuut begin, en met mogelijke noodzaak voor aanpassing van de medicatie. De frequentie van exacerbaties is zeer variabel van patiënt tot patiënt, maar is meestal gecorreleerd met de ernst en de duur van de onderliggende

COPD. Zo weet men dat exacerbaties vaker voorkomen bij een ESW < 50% van de voorspelde waarde.

Evaluatie van de ernst

Er bestaat in de ambulante praktijk geen gevalideerd klinisch instrument om een ernstige exacerbatie te onderscheiden van een niet-ernstige exacerbatie. Er werd daarom getracht om, in functie van gradaties in toename of verandering van de symptomen ten opzichte van de stabiele fase, niet-ernstige exacerbaties te onderscheiden van ernstige en zeer ernstige exacerbaties: zie Tabel 1.

Inhalatietechniek

Bij elke exacerbatie dient te worden nagegaan of de inhalatietechniek correct wordt toegepast (zie Tabel 2). Tegelijkertijd dient te worden nagegaan of de toedieningsvorm nog de meest geschikte is. Wanneer de inspiratoire stroom onvoldoende wordt, zal bij voorkeur een doseeraërosol met voorzetkamer worden voorgeschreven. Bij zeer ernstige exacerbatie wordt aanbevolen om voor de toediening van bronchodilatoren tijdelijk over te schakelen op verneveling zonder masker maar met een mondstuk. Daarbij dient erop gelet dat de ogen zo weinig mogelijk worden blootgesteld ge-

Tabel 1. Gradaties in toename of verandering van de symptomen t.o.v. de stabiele fase (overgenomen uit de BAPCOC-aanbeveling)

Niet ernstige exacerbatie	Ernstige exacerbatie	Zeer ernstige exacerbatie / alarmsymptomen
<ul style="list-style-type: none"> - Afwezigheid van symptomen van een (zeer) ernstige acute exacerbatie - Dyspnoe ↑ bij inspanning - Sputumverandering + - Hoest ↑ - Koorts < 38,5°C en < 3 dagen - Afwezigheid van persisterende symptomen na initiële therapie - Geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>* 	<ul style="list-style-type: none"> - Afwezigheid van alarmsymptomen - (Toename) dyspnoe in rust - Sputumverandering +++ - Hoest ↑↑ - Koorts > 38,5°C - Ademhaling > 25/min. - Hartfrequentie > 110/min. - (Toename) gebruik hulpademhalingspijpen in rust (toename dyspnoe in rust) - Moeite met uitspreken van volledige zin, niet plat kunnen liggen - (Toename van de) cyanose - Erg zieke patiënten - Nieuw optreden van "purse lip breathing" - Nieuw optreden van perifeer oedeem - Opvallende afname van de "activities of daily living" (ADL) - Geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>* 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe leidt tot uitputting - Acute ernstige dyspnoe en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 minuten - Duizeligheid en verwardheid ++ (kan wijzen op hypercapnie) - Ademhalingsfrequentie ↓ - Bewustzijn ↓ - Toename van hypoxaemie - Abnormaal lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembool) zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie. - Risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*

* Risicofactoren voor infectie met *P. aeruginosa*:

- recente hospitalisatie
- frequent gebruik van antibiotica (4 kuren per jaar)
- zeer ernstige COPD in stabiele fase
- *P. aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase.

zien de bronchodilatoren geslotenhoekglaucoom kunnen veroorzaken; ook is het netjes houden van de vernevelaar zeer belangrijk omdat deze kan gecontamineerd zijn met al of niet resistente Gram-negatieve bacteriën zoals *Pseudomonas aeruginosa*. [N.v.d.r.: na inhalatie van corticosteroiden is het belangrijk de mond goed te spoelen (risico van candidose)].

Plaats en keuze van antibiotica

- Bij *niet-ernstige* exacerbaties rechtvaardigt geen enkele studie het systematisch voorschrijven van antibiotica. Antibiotica worden wel aanbevolen bij:

- zwaar zieke patiënten;
- patiënten bij wie geen verbetering optreedt na 4 dagen of die verslechteren ondanks optimaal toepassen van bronchodilatoren en corticosteroiden.

- Bij *ernstige exacerbaties* zijn antibiotica in de regel wel aanbevolen, zeker in geval van slechte longfunctie in de stabiele fase (ESW < 50% van de voorspelde waarde), in aanwezigheid van sterk purulent sputum,

bij zwaar zieke patiënten, en bij verslechteren van de toestand ondanks optimaal toepassen van de andere maatregelen (vooral bronchodilatoren en corticosteroiden).

De keuze van het antibioticum in de "Belgische gids voor antibiotische behandeling in de ambulante praktijk" (BAPCOC) luidt als volgt.

- Eerste keuze: amoxicilline per os 1 g, 3 x per dag gedurende 8 dagen.
- Indien onvoldoende verbetering na 48 uur, vervangt men de helft van de totale dagdosis amoxicilline door de associatie amoxicilline + clavulaanzuur (zie Nota bij artikel "Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn" in dit Folia-nummer).
- Bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie is cefuroximaxetil per os (500 mg, 3 x per dag gedurende 8 dagen) een alternatief.
- Bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie is moxifloxacin per os (400 mg, 1 x per dag gedurende 8 dagen) een alternatief.

Tabel 2. Inhalatietechniek voor de verschillende toedieningsvormen

<p><i>Doseeraërosol</i></p> <p>Inhalator schudden vóór gebruik, goed rechtop zitten, uitademen, langzaam inademen tegelijk met indrukken van de verstuiver, ten minste vijf seconden de adem inhouden.</p> <p><i>Voorzetkamer met doseeraërosol</i></p> <p>Doseeraërosol schudden vóór gebruik, goed rechtop zitten, één puff per keer; onmiddellijk na het verstuiven om neerslaan van het geneesmiddel op de wand te beperken vijfmaal rustig inademen; inhalator opnieuw schudden en alles herhalen; plastic voorzetkamers wekelijks wassen en laten drogen aan de lucht of met haardroger. Af-drogen met doek kan statische elektriciteit veroorzaken met neerslag van geneesmiddel op de wand tot gevolg. Controleer of het klepmechanisme nog functioneert.</p> <p><i>Poederinhalator</i></p> <p>Uitademen vóór inhalatie (niet door inhalator), krachtig en diep inademen, adem vijf seconden inhouden.</p>
--

Glossarium

- Eensecondewaarde (ESW) of geforceerd expiratoir volume in één seconde (*forced expiratory volume in 1 second* of FEV1): de

maximale hoeveelheid lucht die na een maximale inspiratie kan worden uitgeademd in de eerste seconde van een geforceerde uitademing.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

Recente publicaties wijzen nogmaals op het belang van het beperken van het antibioticagebruik bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Bij acute rhinosinusitis is een onmiddellijke behandeling met antibiotica enkel aangewezen in aanwezigheid van risicofactoren voor complicaties of bij aanwijzingen dat het een ernstige vorm is. Ook blijkt een behandeling van 5 dagen even doeltreffend als een behandeling van 10 dagen. Bij een acute exacerbatie van COPD is het niet aangewezen om systematisch antibiotica voor te schrijven (zie « Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk » in ditzelfde nummer). Een pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis (*community acquired pneumonia*) is één van de enige acute luchtweginfecties waarbij wordt aangenomen dat een onmiddellijke behandeling met antibiotica aangewezen is.

Wanneer antibiotica aangewezen zijn, dient men het meest geschikte antibioticum voor te schrijven, met een aangepaste behandelingsduur. In de meeste gevallen blijft amoxicilline in hoge doses de eerste keuze.

Zoals gewoonlijk worden in het Folia-nummer van oktober een aantal recente publicaties vermeld over het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. In dit artikel wordt de plaats van antibiotica bij acute rhinosinusitis en bij “*community acquired*” pneumonie besproken. De plaats van antibiotica bij acute exacerbaties van COPD wordt besproken in het artikel “Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk” in ditzelfde nummer.

Het blijft van het grootste belang het gebruik van antibiotica te beperken bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Uit een recent gepubliceerde systematische review [*BMJ* 2010;240:c2096] blijkt immers dat langdurig of herhaald gebruik van antibio-

tica bij een luchtweg- of urineweginfectie in de ambulante praktijk ook een invloed kan hebben op de individuele bacteriële resistentie. Dit effect is vooral duidelijk gedurende de eerste maand na de behandeling, maar kan 12 maanden aanhouden. Daarnaast kan overmatig gebruik van antibiotica ook gevolgen hebben op de ontwikkeling van de collectieve antibioticaresistentie.

Acute rhinosinusitis

Een recent uitgevoerd systematisch overzicht van *La Revue Prescrire* [2010;30:203-6] wijst er nogmaals op dat de meeste gevallen van acute rhinosinusitis bij volwassenen spontaan genezen, zonder antibiotica, binnen 1 à 2 weken. Uit de resultaten van drie

meta-analyses blijkt dat bij patiënten zonder risico van complicaties of zonder aanwijzingen van een ernstige rhinosinusitis, een behandeling met antibiotica in het beste geval net iets sneller tot genezing leidt dan placebo, maar met een risico van ongewenste effecten, vooral spijsverteringsstoornissen. De huidige beschikbare gegevens laten niet toe om het effect van antibioticabehandeling in de preventie van complicaties (zoals orbitale of intracranieële infecties) in te schatten. Gezien het geringe voordeel van een behandeling met antibiotica en de zeldzaamheid van complicaties, is het systematische gebruik van antibiotica niet aangewezen bij niet-ernstige rhinosinusitis.

Ten opzichte van de BAPCOC-aanbevelingen¹ zijn er geen wijzigingen in de indicaties voor een behandeling met antibiotica en in de keuze van het antibioticum bij acute rhinosinusitis, maar uit de resultaten van een meta-analyse blijkt dat een behandelingsduur van 5 dagen even doeltreffend is als een behandeling van 10 dagen.

Een behandeling met antibiotica wordt aanbevolen bij acute rhinosinusitis in de volgende gevallen.

- Bij patiënten met risico van complicaties of van ernstige infectie (bv. in geval van immuniteitsstoornissen gerelateerd aan diabetes of immunosuppressie).
- In geval van aanwijzingen van ernstige rhinosinusitis (uitgesproken pijn, hoge koorts, sterk verzwakte algemene toestand) of van complicaties (roodheid en opzwellen van het gezicht, symptomen ter hoogte van het oog, het hersenvlies of de hersenen).
- Bij aanhoudende klachten kunnen antibiotica een beperkte doeltreffendheid hebben.

Amoxicilline blijft de eerste keuze (3 g p.d. in 3 giften). Het toevoegen van clavulaanzuur is enkel te overwegen indien er geen verbetering optreedt na 48 uur (voor de praktische aspecten, zie Nota). Cefuroximaxetil (1,5 g p.d. in 3 giften) is een alternatief bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie. Moxifloxacin heeft slechts een heel beperkte plaats, namelijk bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie (in geval van antecedenten van anafylactische shock of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, larynxoedeem en/of bronchospasme binnen de 72 uur na de inname).

‘Community acquired’ pneumonie

Men is het erover eens dat een onmiddellijke behandeling met antibiotica noodzakelijk is wanneer men een ‘community acquired’ pneumonie vermoedt. De meerderheid (70–80%) van de longontstekingen die worden opgelopen buiten het ziekenhuis wordt veroorzaakt door een bacterie (de belangrijkste ziektekiem is de pneumokok); 10 à 20% worden veroorzaakt door een atypische bacterie, en 5 à 10% door een virus.

Wat de keuze van het antibioticum betreft, verschillen de aanbevelingen in een recent verschenen artikel in het *Tijdschrift voor Geneeskunde* [2010;66:194-7] niet met de BAPCOC-aanbevelingen¹.

In het algemeen blijft amoxicilline in hoge doses (3 g p.d. in 3 giften gedurende 8 dagen) het eerstekeuze-antibioticum in de huisartsenpraktijk. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur is enkel aangewezen bij patiënten ouder dan 60 jaar en/

¹ via www.health.fgov.be/antibiotics; klik achter-eenvolgens op « Huisartsenpraktijk », « Aanbevelingen »

of met comorbiditeit (voor de praktische aspecten, zie Nota). In België is de resistentie van de pneumokok tegen macroliden en tetracyclines groot, en is het in de huisartsenpraktijk overigens niet nodig om atypische kiemen systematisch te dekken. In geval van niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie, is cefuroximaxetil (1,5 g p.d. in 3 giften gedurende 8 dagen) een alternatief. Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van 'community acquired' pneumonie in de ambulante praktijk, behalve in de zeldzame gevallen van IgE-gemedieerde penicilline-allergie (zie hierboven), of na falen van de behandeling met een β -lactamantibioticum na 48 uur. Een restrictief gebruik van chinolonen bij luchtweginfecties is essentieel om het ontstaan van resistentie, voornamelijk van pneumokokken maar ook van andere kiemen zoals meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), te beperken.

Nota

Wanneer toediening van clavulaanzuur samen met hoge doses amoxicilline nodig is, dient men de helft van de amoxicillinedosis te vervangen door een preparaat op basis van amoxicilline + clavulaanzuur, wat dus overeenkomt met 3 maal per dag 500 mg amoxicilline en 500 mg amoxicilline in associatie met clavulaanzuur. Om praktische redenen kan men opteren voor het toedienen van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur (875 mg/125 mg) 3 maal per dag gedurende 8 dagen, op voorwaarde dat de 3 giften voldoende gelijkmatig gespreid zijn over de 24 uren van de dag. De toediening 2 maal per dag van 2 tabletten Retard (amoxicilline 1 g + clavulaanzuur 62,5 mg) kan een praktisch alternatief zijn [zie ook Folia september 2008 en januari 2009].

RECENTE INFORMATIE AUGUSTUS - SEPTEMBER

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

De Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) kunnen geraadpleegd worden via www.fagg.be, rechts klikken op « Bijsluiters en Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) »

Eplerenon (Inspra®▼); hoofdstuk 1.5.2.)

Plaatsbepaling

Eplerenon is een nieuwe aldosteron-antagonist. In vergelijking met spironolacton werkt eplerenon selectiever ter hoogte van de mineralocorticoidreceptoren, en veroorzaakt het dus minder hormonale ongewenste ef-

fecten zoals gynaecomastie, amenorroe en impotentie. De doeltreffendheid van eplerenon bij hartfalen werd enkel aangetoond bij patiënten die dit acuut ontwikkelden na een recent myocardinfarct. Evidentie over de doeltreffendheid van eplerenon bij andere oorzaken van hartfalen en bij chronische

vormen ontbreekt, en er zijn geen vergelijkende studies met spironolacton. Gezien de grotere ervaring blijft spironolacton de eerste keuze, maar in geval van hinderlijke hormonale ongewenste effecten, kan men eplerenon als alternatief overwegen.

Indicatie

- Hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$) na een recent myocardinfarct.

Contra-indicaties

- Nierinsufficiëntie.
- Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen.

Ongewenste effecten

- Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende ritmestoornissen.

Interacties

- Verhoging van de plasmaconcentratie van eplerenon bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren (zie tabel If in de Inleiding van het Repertorium).

Bijzondere voorzorgen

- Wegens het risico van hyperkaliëmie is een strikte controle van de kaliëmie aanbevolen, en bij gelijktijdige toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, ACE-inhibitoren, sartanen of renine-inhibitoren dient deze controle nog strikter te gebeuren.

Posologie

25 mg p.d., langzaam te verhogen tot 50 mg p.d. in één gift.

Studies

In de EPHEBUS-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie

bij patiënten met hartfalen en linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$) na een recent myocardinfarct, werd een significante daling van de mortaliteit en de morbiditeit vastgesteld bij de patiënten die eplerenon toegediend kregen naast de standaardbehandelingen (ACE-inhibitor of sartaan, β -blokkers, diuretica, acetylsalicylzuur, statines). Klinische werkzaamheid werd voornamelijk aangetoond bij patiënten onder de 75 jaar; bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn de voordelen onduidelijk.

- **Eltrombopag (Revolade®▼**, hoofdstuk 1.10.7.) is een antihemorragicum dat zich bindt aan de trombopoëtiereceptoren en zo de bloedplaatjesproductie stimuleert. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van humane idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) weerstandig aan andere behandelingen.

De belangrijkste ongewenste effecten zijn hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen en huidaandoeningen. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

- **Pelargonium sidoides-extracten** (Kaapse geranium) (**Kaloban®▼**, hoofdstuk 4.4.1.3.) worden langs orale weg voorgesteld bij een gewone verkoudheid. Dit geneesmiddel werd geregistreerd volgens de vereenvoudigde procedure betreffende het traditioneel gebruik van bepaalde planten. Er is geen evindentie over de werkzaamheid of de veiligheid van dit preparaat.

- Een **vaccin tegen pneumokokkeninfecties dat 10 typen pneumokokken bevat (Synflorix®▼**, hoofdstuk 9.1.2.3.3.) wordt voorgesteld voor de vaccinatie van zuigelingen en kinderen tussen de leeftijd van 6 weken tot twee jaar. Het vaccinatieschema dat in de bijsluiters vermeld wordt is het volgende.

- Bij zuigelingen van 6 weken tot 6 maanden: 3 doses met een interval van minstens één maand, gevolgd door een vierde dosis (herhalingsinenting) minstens 6 maanden na de derde dosis.
- Bij kinderen van 7 tot 11 maanden: 2 doses met een interval van minstens één maand, gevolgd door een derde dosis (herhalingsinenting) minstens 2 maanden na de tweede dosis.
- Bij kinderen van 12 tot 23 maanden: 2 doses met een interval van minstens twee maanden.

Op basis van de beschikbare immunologische gegevens, lijkt het vaccin tegen 10 typen pneumokokken een immunogeen vermogen te bezitten dat vergelijkbaar is met dat van het vaccin tegen 7 typen pneumokokken. Men verwacht dat het verhogen van het aantal serotypen in het vaccin zal leiden tot een daling van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties bij zuigelingen en jonge kinderen, maar een epidemiologische opvolging is nodig om dit na te gaan. Het is niet bewezen dat dit nieuwe vaccin een betere bescherming biedt tegen acute otitis media. Het verhogen van het aantal serotypen leidde niet tot een belangrijke verhoging van de ongewenste effecten, maar bepaalde lokale reacties kwamen iets frequenter voor. Momenteel zijn de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad nog niet bekend, en de vaccinatiekalender van de Franse Gemeenschap of de Vlaamse

gemeenschap werd niet gewijzigd. Synflorix® wordt momenteel niet terugbetaald door het RIZIV.

- De **humane alfa-1-proteinase-inhibitor (Pulmolast®▼)**, hoofdstuk 14.11.) is een derivaat van menselijk plasma dat voorgesteld wordt als adjuverende behandeling bij chronisch obstructief longlijden bij patiënten die een tekort aan deze inhibitor vertonen. De belangrijkste ongewenste effecten zijn allergische reacties. Zoals met alle bloedderivaten bestaat er een risico van overdracht van infecties.

- **Iloprost (Ventavis®▼)**, hoofdstuk 14.14.) is een synthetisch prostaglandine-analoog, voorgesteld voor gebruik via inhalatie voor de behandeling van arteriële pulmonaire hypertensie. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

Verder zijn er drie nieuwe associaties te melden: **Exforge HCT®**, **Combodart®** en **Janumet®** [meer informatie via het bericht van 17/09/10 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website].

- Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) beveelt de schorsing aan van de specialiteiten op basis van rosiglitazon (Avandia®, Avandamet®) [meer informatie via het bericht van 24/09/10 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website].

Andere geneesmiddelen met ▼: Confidex®, Kiovig®

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ORLISTAT

Orlistat is een inhibitor van de gastro-intestinale lipasen die de resorptie van vetten vermindert. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van obesitas. Dit geneesmiddel is sinds enkele jaren beschikbaar op medisch voorschrift onder de naam Xenical® (120 mg orlistat), en sinds 2009 ook zonder voorschrift onder de naam Alli® (60 mg orlistat). De belangrijkste ongewenste effecten van orlistat zijn vettig verlies uit het rectum, flatulentie en diarree, evenals hypoglykemie en hoofdpijn. Sinds het in de handel brengen van Alli® werden er een aantal waarschuwingen in verband met de ongewenste effecten van orlistat gepubliceerd door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) et door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA).

1) In december 2009 werd op vraag van de EMA een brief gestuurd naar de gezondheidswerkers door de firma die Alli® in de handel bracht, om hun aandacht te vestigen op bepaalde ongewenste effecten en interacties.

- Gevallen van **hypothyreoïdie** en verminderde controle van hypothyreoïdie werden gemeld na gelijktijdig gebruik van orlistat en **levothyroxine**. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine; mogelijk moet de dosis levothyroxine worden aangepast of moeten beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag worden ingenomen.
- **Convulsies** werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met orlistat en bepaalde **anti-epileptica**, zoals valproaat en lamotrigine. Hoewel het causale verband niet is aangetoond, zou dit een

gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van anti-epileptica door orlistat.

- **Pancreatitis**, evenals gevallen van **hyperoxalurie** en **oxalaatnefropathie** werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met orlistat, zonder dat een causaal verband werd aangetoond. [Zie ook www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alli/H-854-en8.pdf]

2) In mei 2010 publiceerde de FDA een waarschuwing met betrekking tot zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit met orlistat. In totaal werden er 13 gevallen van ernstige hepatotoxiciteit gemeld (12 met Xenical® en 1 met Alli®). Twee patiënten overleden en 3 patiënten hebben een levertransplantie moeten ondergaan. Gezien het beperkte aantal meldingen, het feit dat gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen hepatotoxiciteit kan hebben veroorzaakt en gezien de mogelijkheid van een niet-medicamenteuze etiologie, staat het causale verband met orlistat echter niet vast. [Via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm]

Patiënten die behandeld worden met levothyroxine of met een anti-epilepticum, dienen hun arts te raadplegen vooraleer ze orlistat nemen. Hetzelfde geldt voor gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (ciclosporine, orale anticonceptiva...) of vetoplosbare vitamines waarvan orlistat de resorptie kan verminderen. Bovendien dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet in aanwezigheid van een symptoom dat kan wijzen op hepatotoxiciteit (jeuk, geelzucht, donkere urine, verlies van eetlust,...).

