

Voor de “Recente Informatie” van maart 2012, zie de rubriek “Goed om te weten” op onze website en de Folia van april 2012.

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

- **Apixaban (Eliquis®▼)**; hoofdstuk 2.1.2.3.) is een nieuw oraal anticoagulans; het gaat om een specifieke inhibitor van factor X, zoals rivaroxaban. In tegenstelling tot dabigatran en rivaroxaban is het product niet geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie in het kader van voorkamerfibrillatie, maar enkel voor de preventie van veneuze trombo-embolische events bij volwassen patiënten bij majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese).

De resultaten van de studies (ADVANCE 2 en 3) over de doeltreffendheid van apixaban in deze indicatie, tonen een statistisch significante vermindering van de incidentie van het primair eindpunt (een combinatie van alle trombo-embolische events en van de mortaliteit) met apixaban ten opzichte van enoxaparine. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen deze twee geneesmiddelen wat betreft het risico van majeure bloedingen. Er dient echter opgemerkt dat deze studies uitgevoerd werden bij patiënten zonder comorbiditeit en dat deze resultaten dus niet kunnen geëxtrapolerd worden naar de gehele populatie. De voornaamste ongewenste effecten van apixaban zijn bloedingen, anemie, gastro-intestinale stoornissen en stijging van de leverenzymen. Apixaban wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een substraat van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van

interacties. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie, en voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nier- en leverfunctie.

In de praktijk is de risico-batenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter gekend, en deze blijven de eerste keuze in de primaire preventie van trombo-embolische events bij orthopedische chirurgie.

- **Retigabine (Trobalt®▼)**; hoofdstuk 10.7.2.8.) is een anti-epilepticum voorgesteld in associatie voor de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij patiënten van 18 jaar of ouder. Toevoeging van retigabine aan de anti-epileptische behandeling vermindert, ten opzichte van placebo, het aantal partiële epileptische aanvallen, maar er zijn geen vergelijkende studies met andere anti-epileptica beschikbaar. De ongewenste effecten van retigabine zijn deze van de anti-epileptica in het algemeen met risico van neurologische stoornissen (vooral visuele hallucinaties), alsook urinaire problemen (mictiestoornissen, nierkolieken) en risico van verlenging van het QT-interval. Er een gering risico van farmacokinetische interacties met retigabine (geen interacties met CYP-iso-enzymen en P-glycoproteïne), maar voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nierfunctie en bij patiënten met risico van verlenging van het

QT-interval. Bij gebrek aan vergelijkende studies met andere anti-epileptica is de plaats van retigabine in de aanpak van partiële epilepsie moeilijk te bepalen; het geringe risico van interacties zou in bepaalde situaties wel een voordeel kunnen zijn.

- **Fingolimod (Gilenya®▼**; hoofdstuk 12.3.2.10.) is een immunosuppressivum voor oraal gebruik, voorgesteld in monotherapie voor de behandeling van zeer actieve vormen van “recidiverende en herstellende multipale sclerose“. De resultaten van twee studies tonen een statistisch significante vermindering van het aantal opstoten per jaar bij patiënten behandeld met fingolimod,

vergeleken met placebo en vergeleken met interferon β , maar het bekomen voordeel is gering in absolute waarden, en een effect op de verergering van de handicap werd niet aangetoond. De voornaamste ongewenste effecten van fingolimod zijn (soms ernstige) hartgeleidingsstoornissen (ernstige bradycardie, atrioventriculair blok, vooral bij het begin van de behandeling), macula-oedeem en stijging van de leverenzymen. Rekening houdend met zijn ongewenste effecten en de geringe ervaring ten opzichte van interferon β , is fingolimod geen eerste keuze bij “recidiverende en herstellende multiple sclerose” [zie ook Folia maart 2009].

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

FATALE OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE DOOR LAMOTRIGINE

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent melding van het optreden van een ernstige overgevoeligheidsreactie bij een 42-jarige epilepsiepatiënt onder behandeling met lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®, Lamotrigine EG®, Lamotrigine Sandoz®) aan een dosis van 100 mg p.d. Zes weken na starten van de behandeling ontwikkelde de patiënt lymfadenopathie, Quincke-oedeem, urticaria, koorts en fulminante hepatitis. Ondanks corticotherapie en stoppen van de behandeling overleed de patiënt. De patiënt werd reeds lange tijd ook behandeld met de anti-epileptica clonazepam en levetiracetam.

Het gaat hier zeer waarschijnlijk om een *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom, gekenmerkt door koorts, exantheem, lymfadenopathie en eosinofilie, en mogelijk gepaard gaande met nier-, lever- en longaantasting. In

de literatuur wordt de incidentie van het DRESS-syndroom bij patiënten behandeld met lamotrigine geschat tussen 1/1.000 en 1/10.000. De ernst van dit syndroom varieert sterk. Het DRESS-syndroom wordt vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de specialiteiten op basis van lamotrigine.

Het DRESS-syndroom is vooral gerapporteerd bij inname van allerlei anti-epileptica maar werd ook beschreven met allopurinol, anti-infectieuze middelen, sulfasalazine, NSAID's en strontiumranelaat [zie ook Folia juli 2008].

De eerste tekenen van overgevoeligheidsreactie, o.a. koorts, adenopathie, kunnen vóór de huidruptie optreden. Indien dergelijke symptomen wijzend op een DRESS-syndroom optreden, dient het verdachte geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden.