

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
April 2015
Volume 42
Nummer 4

Behandeling van schurfft

> **blz. 28**

Recente informatie maart 2015:
bismutsubcitraat + metronidazol +
tetracycline, *Rhodiola rosea*

> **blz. 30**

Goed om te weten

- Ezetimibe en de IMPROVE-IT studie
> **blz. 31**
 - Tarifiering per eenheid
> **blz. 32**
 - Geneesmiddelen in Europa: twee belangrijke beslissingen
> **blz. 33**
 - Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol
> **blz. 34**
-

Geneesmiddelenbewaking:
geneesmiddelen en risico van
tandcariës

> **blz. 36**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Bij de aanpak van schurft zijn er een aantal moeilijkheden. Eerst en vooral is de diagnosestelling niet altijd eenvoudig. Ook het melden van de diagnose aan de patiënt of aan de verantwoordelijke van een instelling waar de patiënt verblijft, geeft soms een ongemakkelijk gevoel wegens een taboe dat rond schurft bestaat. De lokale behandeling met applicatie over het hele lichaam stelt dan weer praktische problemen met soms minder goede therapietrouw tot gevolg. Een eenmalige orale behandeling lijkt in dit geval dan ook een aantrekkelijk alternatief, maar ivermectine heeft ook zijn beperkingen, en is in België niet gecommercialiseerd. Meer hierover in dit Folianummer.

De definitie van "goedkope" geneesmiddelen is aangepast door het RIZIV: zie bericht van 31/03/15 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website.

Nota in verband met verzendingen via de post van Folia en Repertorium aan artsen, apothekers en tandartsen en in verband met adresveranderingen

Voor het verzenden van de Folia Pharmacotherapeutica en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt voor het postadres van artsen, apothekers en tandartsen gebruik gemaakt van de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid; dit betekent dat deze publicaties enkel worden verstuurd naar het privé-adres. Artsen, apothekers en tandartsen dienen postadreswijzigingen niet aan het BCFI te melden; deze wijzigingen worden ons doorgegeven door de Kruispuntbank. Het kan wel 2 à 3 maanden duren vooraleer de publicaties naar het nieuwe postadres worden gezonden.

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

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, 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, 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.

BEHANDELING VAN SCHURFT

Bij de aanpak van schurft is lokale applicatie van permethrine-crème aan 5% de eerstekeuzebehandeling, naast maatregelen inzake hygiëne en ontsmetting; benzylbenzoesaat-emulsie aan 25% is een andere optie, hoewel minder werkzaam. Ivermectine is de enige orale behandeling van schurft, maar is niet vergund noch gecommmercialiseerd in België. Ivermectine kan ingevoerd worden uit Frankrijk of Nederland waar het wel geregistreerd is voor de behandeling van schurft. Ivermectine is een optie bij falen of niet verdragen van de lokale behandeling, alsook in associatie met een lokale behandeling bij *crusted scabies* (syn. *scabies norvegica*).

In de pers wordt regelmatig bericht over een toename van het aantal schurftgevallen in bepaalde gemeenschappen zoals scholen en woon- en zorgcentra. Schurft is een hinderlijke en zeer besmettelijke, maar weinig ernstige huidparasitose, en de incidentie wordt gekenmerkt door cyclische fluctuaties. Schurft ontstaat door kolonisatie van de opperhuid door een mijt, *Sarcoptes scabiei hominis*. Overdracht gebeurt vooral via direct contact, maar ook op indirecte wijze (beddengoed, kleding ...). Promiscuïteit, gemeenschapsleven met frequent huidcontact en gebrek aan hygiëne zijn bevorderende factoren, maar schurft treedt op in alle leeftijdsgroepen en bij alle sociale niveaus.

Klinisch beeld

De incubatieperiode van schurft verloopt silentieus en duurt meestal 3 tot 4 weken, en de patiënt is dan al besmettelijk. Na de incubatieperiode treedt schurft klassiek op als een hevige jeuk die 's nachts toeneemt in intensiteit, en specifieke huidletsels (kronkelige gangetjes, vooral aan de palmaire zijde van de polsen, aan de ruimten tussen de vingers, de voorste okselplooien, ter hoogte van de borsten en de externe genitaliën. Het typische klinisch beeld van schurft wordt dikwijls gemaskeerd door krabletsels die fre-

quent zijn, kleine papeltjes en eczeemvorming of superinfectie. Bij *crusted scabies* (syn. *scabies norvegica*), is er meestal veel minder tot geen jeuk, en zijn er verspreide korstige letsels of keratosen; deze vorm treedt vooral op bij immuungeprimeerde patiënten en bij ouderen, vooral als ze minder mobiel zijn.

Behandeling

Het doel van de behandeling is de symptomen te verminderen, de parasieten te verwijderen en verdere verspreiding te vermijden.

Niet-medicamenteuze maatregelen

Na contact met een patiënt met schurft is het aanbevolen de handen te wassen met lauw water en zeep om infectie-overdracht te voorkomen. Antiseptische oplossingen zijn niet doeltreffend tegen parasieten. Het linnen- en beddengoed moeten gewassen worden aan een temperatuur boven 60°C. In geval van optreden van schurft in een instelling wordt aanbevolen om de patiënt af te zonderen tot 48 uur na het begin van de behandeling. Preventieve behandeling van het personeel wordt niet aanbevolen.

Antiparasitaire medicamenteuze behandeling

- Lokale behandeling met **permethrine-crème aan 5%** (Zalvor® of magistraal¹)

1 Hydrofiele permethrine-crème aan 5% TMF

wordt als de eerstekeuzebehandeling beschouwd. Eén enkele applicatie is in principe voldoende, maar in ernstige gevallen of in geval van twijfel over correcte toepassing wordt een tweede applicatie met één week interval aanbevolen. Permethrine moet aangebracht worden op het hele lichaam (van de kaakrand tot de voeten) gedurende 8 tot 12 uur, en moet nadien verwijderd worden door te wassen. Een dergelijke applicatie is echter lastig, met mogelijk problemen van therapietrouw tot gevolg. Huidirritatie kan optreden.

- **Benzylbenzoaat in emulsie aan 25%** (magistraal²) is een andere optie; het is minder werkzaam en veel meer irriterend dan permethrine maar veel goedkoper. Benzylbenzoaat moet op het hele lichaam aangebracht worden, eenmaal per dag gedurende minstens 3 opeenvolgende dagen, en moet nadien verwijderd worden door te wassen. Er werden gevallen van contactallergie beschreven.

- **Ivermectine**, een antiparasitair middel dat reeds lang gebruikt wordt in de veeartsenijkunde, is de enige orale behandeling van schurft. Ivermectine is niet geregistreerd noch gecommercialiseerd in België, maar kan bijvoorbeeld uit Frankrijk of Nederland ingevoerd worden waar het gecommercialiseerd is onder de specialiteitsnaam Stromectol®. De aanbevolen posologie is 0,2 mg/kg lichaamsgewicht (of 12 mg voor een volwassene van 60 kg) in een éénmalige dosis langs orale weg. Aangezien ivermectine niet inwerkt op de eitjes van

de schurftmijt, kan een tweede dosis overwogen worden na 8 tot 15 dagen in geval van ernstige infectie of bij optreden van nieuwe schurftletsels. Vaak blijft de jeuk nog een tijd aanwezig na de behandeling. Persistentende jeuk of krabletsels betekenen op zich echter niet dat een tweede dosis moet toegediend worden. De ongewenste effecten van ivermectine zijn weinig frequent en meestal niet ernstig: voorbijgaande exacerbatie van jeuk, hoofdpijn, vertigo, gastro-intestinale last. Ernstigere ongewenste effecten zoals hepatitis, tachycardie of dyspneu werden echter gerapporteerd bij ouderen. Ivermectine is gecontra-indiceerd gedurende de zwangerschap en de periode van borstvoeding, evenals bij kinderen met gewicht < 15 kg.

Bij de behandeling van klassieke (niet-gecompliceerde) schurft, is de werkzaamheid van ivermectine gelijkaardig aan deze van de lokale behandelingen. Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar voor specifieke groepen zoals kinderen of ouderen. Bij patiënten met *crusted scabies* is behandeling met ivermectine niet voldoende, en wordt in het algemeen de associatie van lokaal permethrine met oraal ivermectine aanbevolen. Ivermectine blijkt dus een therapeutische optie te zijn voor de behandeling van schurft bij falen of niet verdragen van de lokale behandelingen, alsook in associatie met een lokale applicatie voor de behandeling van *crusted scabies*.^{3,4,5} De kostprijs van ivermectine is hoger dan deze van de lokale behandelingen.

2 Benzylbenzoaat-emulsie aan 25% TMF

3 *N Engl J Med* 2010; 362: 717-25 (doi: 10.1056/NEJMct0910329)

4 *Rev Med Liège* 2005 ; 60 : 210-3

5 *La Revue Prescrire* 2013;33:77

Behandeling van de jeuk

Ondanks een doeltreffende antiparasitaire behandeling kan de jeuk gedurende meerdere weken aanhouden, en de letsels verdwijnen slechts langzaam. Orale toediening van een H₁-antihistaminicum of lokale applicatie van een corticosteroid kan nuttig zijn om de jeuk te verlichten, hoewel de

werkzaamheid van deze geneesmiddelen in deze indicatie niet goed onderbouwd is.

Nota

In verband met voorschrijven van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn, zie Folia september 2013.

Recente informatie maart 2015

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

- De vaste associatie **bismutsubcitraat + metronidazol + tetracycline (Tryplera®**, hoofdstuk 3.1.3.) wordt voorgesteld, in associatie met omeprazol, voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij de behandeling van gastroduodenaal ulcus. De posologie die aanbevolen wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is 3 capsules 4 maal per dag, d.w.z. 12 capsules per dag (overeenkomend met een dagdosis van 480 mg bismutsubcitraat, 1,5 g metronidazol en 1,5 g tetracycline), gedurende 10 dagen. De ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties zijn deze van de verschillende bestanddelen. De voornaamste ongewenste effecten die gerapporteerd werden met deze associatie zijn maagdarfstoornissen (nausea, braken, abdominale pijn), dysgeusie (met metaalsmaak), hoofdpijn, vertigo en slaperigheid. Een zwarte verkleuring van de feces, verkleuring van de tong, stomatitis, candidosen en overgevoelighedsreacties werden eveneens gerapporteerd. In de studies bleek quadritherapie (bismutsubcitraat + me-

tronidazol + tetracycline + omeprazol) minstens even doeltreffend als tritherapie (omeprazol + amoxicilline + clarithromycine), maar er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar bij patiënten bij wie de standaardbehandeling faalde. Volgens de NICE- en BAPCOC-aanbevelingen blijft tritherapie met omeprazol + amoxicilline of metronidazol + clarithromycine de standaardbehandeling in de eerste lijn [zie ook Folia april 2009]. Quadritherapie kan een plaats hebben bij falen van de tritherapie, bv. bij clarithromycine-resistentie.¹

- **Rodizen®**▼ (hoofdstuk 10.1.3.) is een nieuwe specialiteit op basis van een droog extract van *Rhodolia rosea*, voorgesteld om symptomen van stress en overwerk te verlichten. Het gaat om een geneesmiddel op basis van planten, waarvan de registratie is toegekend op basis van “traditioneel gebruik”; het werkingsmechanisme is niet bekend en er is geen bewijs van doeltreffendheid en veiligheid. [In verband met de regelgeving over geneesmiddelen op basis van planten, zie Folia april 2011].

1 NICE Guidelines CG184, 2014 (www.nice.org.uk); BAPCOC (www.health.belgium.be/antibiotics); *La Revue Prescrire* 2013; 33:92-6

EZETIMIBE EN DE IMPROVE-IT STUDIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 26/02/15]

In de afgelopen maanden was er in de medische wereld veel aandacht voor de IMPROVE-IT studie, waarvan de resultaten in november 2014 voorgesteld werden op het jaarlijkse congres van de *American Heart Association* (AHA)¹, maar die nog steeds niet werden gepubliceerd in een *peer-reviewed* tijdschrift.

In deze dubbelblinde placebogecontroleerde studie werden patiënten met hoog cardiovasculair risico en bovendien een recent coronair syndroom, gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg daags of placebo, bovenop een behandeling met simvastatine 40 mg daags. Het primaire eindpunt van de studie was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident, instabiele angor met nood aan heropname, en coronaire revascularisatie. Na een opvolgingsduur van 7 jaar was dit primaire eindpunt opgetreden bij 32,7% van de personen behandeld met ezetimibe ten opzichte van 34,7% in de placebogroep, een statistisch significant, maar klinisch bescheiden verschil. Dit betekent immers dat men 50 patiënten gedurende 7 jaar moest behandelen met ezetimibe om één event te vermijden. De gevonden winst was vooral te wijten aan een significante daling van het aantal myocardinfarcten en cerebrovasculaire accidenten; noch de totale noch de cardiovasculaire mortaliteit was significant gedaald. Het risico van ongewenste effecten waaronder ook spierproblemen en kanker bleek niet hoger bij de patiënten behandeld met ezetimibe + simvastatine dan bij patiën-

ten behandeld met simvastatine alleen. Gedurende de volledige duur van de behandeling was de LDL-cholesterol sterker gedaald bij patiënten behandeld met ezetimibe dan met placebo; wat HDL-cholesterol betreft was er geen verschil tussen beide groepen.

Enkele commentaren

- Bovenstaande resultaten zijn recent gerapporteerd op het congres van de AHA¹.
- De sterkere daling van de LDL-cholesterol bij patiënten behandeld met ezetimibe wordt door sommigen beschouwd als het definitieve bewijs voor de hypothese dat reductie in LDL-cholesterol een goede merker zou zijn voor daling van het cardiovasculaire risico. Een oorzakelijk verband tussen het gehalte aan LDL-cholesterol en cardiovasculair risico is echter niet aangetoond, en evenmin kan gesteld worden dat (toekomstige) geneesmiddelen die het LDL-cholesterol verlagen een gunstige invloed zouden hebben op het cardiovasculaire risico.
- De resultaten van deze studie bij hoogrisicopatiënten zijn niet extrapoleerbaar naar een populatie met lager cardiovasculair risico.
- Het BCFI is van oordeel dat de volledige studiegegevens van de IMPROVE-studie nodig zijn om een uitspraak te kunnen doen over de juiste plaats en de eventuele meerwaarde van het associëren van ezetimibe aan een statine; bij het beschikbaar worden van deze gegevens zullen we hierover berichten.

1 http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_468855_Article.jsp#improve-it

TARIFERING PER EENHEID

(aangepaste versie van het bericht van 24 april 2014 op onze site)

Vanaf 1 april 2015 moet de apotheker vergoedbare specialiteiten in orale vaste vorm die in openbare apotheken afgeleverd worden, verplicht per eenheid (bv. per tablet) tarifieren aan de patiënt die vast verblijft in een rusthuis. Het afleveren van geneesmiddelen per eenheid is nog niet verplicht. Voor de arts verandert dit niets: het klassieke medicatievoorschrift blijft van toepassing.

Waarover gaat het?

De tarifiering per eenheid (TPE)¹ wordt ingevoerd in het kader van de begrotingsdoelstellingen voor de ziekteverzekering 2013-2015, en is vanaf 1 april 2015 verplicht voor vergoedbare specialiteiten in orale vaste vorm zoals tabletten of capsules, en dit zowel voor acute als chronische behandelingen. De tarifiering per eenheid beperkt zich tot de geneesmiddelen afgeleverd door een openbare apotheek aan vaste bewoners, dus niet in “kort verblijf”, van rusthuizen en woonzorgcentra (ROB/RVT).

Hoe zal de tarifiering gebeuren?

Bij het uitvoeren van een voorschrift is de apotheker verplicht om te tarifieren per eenheid voor periodes van 7 dagen. De tarifiering zal gebeuren met behulp van een nieuwe vergoedingsbasis per eenheid, berekend op basis van de grootste beschikbare vergoedbare publieksverpakking. De administratieve en praktische gevolgen van TPE voor de apotheker zijn complex en een uitgebreide bespreking hiervan, valt buiten het bestek van dit korte overzicht. Voor gedetailleerde gegevens verwijzen we naar de informatie aangeleverd door de apothekersverenigingen en het RIZIV.

Hoe kan de apotheker afleveren?

De apotheker behoudt de vrijheid om af te leveren onder vorm van:

- een publieksverpakking;
- een gefractioneerde verpakking, dus per blister;
- een “Individuele Medicatie Voorbereiding” (IMV)²: dit is een aflevering per eenheid, manueel of gerobotiseerd. IMV houdt in dat de apotheker een of meerdere geneesmiddelen uit hun primaire verpakking haalt en samenbrengt in een enkele gesloten individuele verpakking, bestemd voor toediening aan een welbepaalde patiënt op een welbepaald tijdstip.

Hoe moet de arts voorschrijven?

Het klassieke medicatievoorschrift, met vermelding van de specialiteit of de actieve stof (VOS, zie Folia augustus 2010), blijft van toepassing. In de toekomst zal het klassieke voorschrift vervangen worden door een medicatieschema, dat dezelfde waarde zal hebben als een voorschrift. In dit medicatieschema worden alle geneesmiddelen alsook de duur van de behandeling vermeld, wat de communicatie tussen de arts(en), de apotheker en de zorgverleners in het rusthuis zal bevorderen.

1 www.riziv.fgov.be > zoek op ‘tarifiering per eenheid’

2 Voor meer informatie over IMV zie www.fagg.be > zoek op ‘IMV’

GENEESMIDDELEN IN EUROPA: TWEE BELANGRIJKE BESLISSINGEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 06/11/14]

(1) *Het EMA beslist tot meer transparantie inzake gegevens van klinische studies*

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) heeft op 2 oktober 2014 beslist om transparanter te zijn bij het ter beschikking stellen van gegevens van klinische studies. Voor geneesmiddelen waarvoor na 1 januari 2015 een aanvraag tot registratie via de centrale procedure bij het EMA wordt ingediend, zullen de “klinische studierapporten” (*Clinical Study Reports*) openbaar gemaakt worden. De “klinische studierapporten” zijn de gedetailleerde rapporten van de individuele klinische studies die zijn ingediend in het kader van de registratieprocedure. Ze zullen openbaar gemaakt worden van zodra het geneesmiddel definitief goedgekeurd is door de Europese Commissie. Gezien een registratieprocedure ongeveer 18 maanden duurt, betekent dit in de praktijk dat midden 2016 de eerste “klinische studierapporten” openbaar zullen zijn. Voor openbaarheid van “klinische studierapporten” met betrekking tot nieuwe indicaties van reeds goedgekeurde geneesmiddelen geldt deze regeling vanaf 1 juli 2015. Het brede publiek zal de gegevens enkel op het scherm kunnen consulteren, onderzoekers zullen na identificatie de gegevens ook kunnen downloaden.

[Meer informatie via www.ema.europa.eu (> About us > How we work > Transparency > Release clinical-trial data); meer informatie over “klinische studierapporten” via www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf].

Deze beslissing van het EMA is zeker toe te juichen: het geeft meer transparantie van gegevens van klinische studies, wat reeds gedurende jaren bepleit wordt door meerdere onderzoeksgroepen, o.a. de *Cochrane Collaboration*. Een voorbeeld van toepassing, nog vooraleer deze beslissing door het EMA werd genomen, was het opnieuw analyseren van de doeltreffendheid van het antiviraal middel oseltamivir na het ter beschikking stellen van alle studiegegevens [zie *Folia juli-augustus 2014*].

Hoewel dit een stap in de goede richting is, moeten een aantal bedenkingen gemaakt worden: (1) er is geen beslissing over het openbaar maken van “klinische studierapporten” die betrekking hebben op geneesmiddelen waarvoor een aanvraag tot goedkeuring is ingediend vóór 1 januari 2015, dus voor bijna alle nu beschikbare geneesmiddelen; (2) er is nog geen beslissing over het ter beschikking stellen van de “individuele patiëntengegevens”, d.w.z. de individuele resultaten van elke deelnemer in een klinische studie; (3) sommige elementen in het rapport kunnen op basis van “commerciële confidentialiteit” gecensureerd worden; (4) de nieuwe transparantiepolitiek betreft alleen de klinische studies die door de fabrikant zijn ingesloten in het registratiedossier, studies die niet worden ingesloten ontsnappen aan de regel

[*BMJ* 2014;349:g6086; website *International Society of Drug Bulletins* (www.isdbweb.org/en/publications/view/ema-s-final-policy-on-access-to-clinical-data-proactive-access-to-some-data-but-strings-attached); website *La Revue Prescrire* (www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3840/3305/SubReportDetails.aspx)].

(2) *Geneesmiddelen en medische hulpmiddelen blijven in de nieuwe Europese commissie onder de bevoegdheid van het directoraat-generaal “Gezondheid en consumentenzaken”*

Geneesmiddelen en medische hulpmiddelen blijven in de nieuwe Europese Commissie onder de bevoegdheid van het directoraat-generaal “Gezondheid en consumenten”, zoals sinds 2009 het geval is. De nieuwe voorzitter van de Europese Commissie had eerst beslist om de bevoegdheid te verschuiven naar het directoraat-generaal

“Interne markt en diensten”, zoals tot in 2009 het geval was. Deze beslissing leidde tot veel protest uit verschillende hoeken. Het terugschroeven van de beslissing is een teken dat de Europese Commissie gezondheid toch laat primeren op commerciële belangen, en is toe te juichen [website *International Society of Drug Bulletins* www.isdbweb.org/publications/view/medicines-are-not-just-a-commodity; website *La Revue Prescrire* www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3868/3305/SubReportDetails.aspx].

RECENT SYSTEMATISCH OVERZICHT VAN DE LITERATUUR NAAR DE ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PARACETAMOL

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 12/03/15]

Op 2 maart 2015 verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de ongewenste effecten van paracetamol¹. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. Kritische interpretatie van de resultaten laat evenwel niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. Hierna volgen enkele details en commentaren over deze studie die aandacht kreeg in de media.

Enkele details over de studie

– Voor het literatuuroverzicht werden 1.888 observationele studies gescreend, en werden uiteindelijk 8 cohortstudies geïncludeerd.

Enkel deze 8 cohortstudies voldeden aan de inclusiecriteria (leeftijd van de patiënten > 18 jaar; posologie: 0,5 g à 1 g per dosis, om de 4 à 6 uur, tot maximum 4 g per dag).

- De bewijskracht van de uitkomst in de studies werd door de auteurs van de literatuurstudie gequoteerd als “laag” of “zeer laag”.
- Door de heterogeniteit tussen de studies (type geïncludeerde patiënten; paracetamol *over the counter* (OTC) versus op voorschrift; kwantificering van het paracetamolverbruik, bv. aantal dagen van gebruik per maand versus totaal aantal gram paracetamol over meerdere jaren) konden de resultaten niet worden gepoold.
- De studies ingesloten in het literatuuroverzicht tonen voor paracetamol t.o.v. geen gebruik, een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit, cardiovasculaire events

1 *Ann Rheum Dis* (doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914), online publicatie op 01/02/15; het volledige artikel is te consulteren via <http://ard.bmj.com/content/early/2015/02/09/annrheumdis-2014-206914>. De studie werd ook besproken in *British Medical Journal* [2015;350:h1186 (doi:10.1136/bmj.h1186)]

(bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident), gastro-intestinale ongewenste effecten (gastro-duodenale ulcera en complicaties zoals bloedingen) en renale ongewenste effecten (o.a. daling van de glomerulaire filtratiesnelheid).

Enkele commentaren

- Het gaat hier om een literatuurstudie van observationele, niet-gerandomiseerde studies. Om ongewenste effecten te onderzoeken zijn observationele studies een vaak gebruikte methodologie omdat zij, beter dan gerandomiseerde studies, geschikt zijn om de voor- en nadelen van een geneesmiddel te onderzoeken in *real life*-omstandigheden [zie ook Folia oktober 2005]. Gerandomiseerde studies hebben wel de beste bewijskracht, maar ze zijn in het kader van onderzoek naar ongewenste effecten dikwijls niet geschikt (bv. door het grote aantal patiënten dat vereist is om zeldzame ongewenste effecten te onderzoeken, en door de geringe extrapoleerbaarheid omwille van de strikte inclusie- en exclusiecriteria). Degelijke observationele studies behouden dan ook zeker hun plaats maar moeten, door hun kans op bias en storende variabelen, steeds kritisch worden bekeken.

- Kritische interpretatie van de resultaten van deze literatuurstudie laat niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. De voornaamste beperkingen van deze literatuurstudie zijn het beperkte aantal ingesloten studies, en de geringe kwaliteit van de ingesloten studies, met sterk vermoeden van bias en versturende variabelen. Zo kunnen de resultaten zijn vertekend doordat informatie over onderliggend lijden van de patiënten of over gebruik van andere geneesmiddelen dan paracetamol, niet gedocumenteerd was. Zo kan in de geïncludeerde

studie die een verhoogde mortaliteit toonde, het verband tussen paracetamol en mortaliteit eerder verklaard worden door de aandoening of symptomen waarvoor paracetamol werd genomen, dan wel door paracetamol zelf (*confounding by indication*).

- Deze studie wijzigt de plaats van paracetamol als eerstekeuze-analgeticum en -antipyreticum niet. Vanzelfsprekend moeten voor paracetamol, zoals voor elk geneesmiddel, de voordelen en de nadelen afgewogen worden. We verwijzen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 8.1. en hoofdstuk 8.2.) voor discussie over de plaats van paracetamol bij koorts en pijn. Wat koorts betreft, is het belangrijk om patiënten te informeren dat een medicamenteuze behandeling niet altijd noodzakelijk is. Wat pijn betreft, is het zinvol om bij langdurig gebruik van paracetamol de noodzaak van voortzetten van de behandeling regelmatig te evalueren. Ook bij pijntoestanden waar de onderbouwing voor een gunstig effect van paracetamol zwak is (bv. bij acute lage rugpijn, zie Folia oktober 2014) dient het effect van paracetamol opgevolgd te worden zodat onnodig gebruik wordt vermeden. Het risico van ongewenste effecten van paracetamol is gering maar hepatotoxiciteit bij overdosering is een ernstig probleem. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten bij wie de drempel voor levertoxiciteit door paracetamol is verlaagd: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en personen met volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie Folia april 2011].

- Vele paracetamolpreparaten zijn vrij verkrijgbaar, onder diverse specialiteitsnamen. Onbedoelde inname van paracetamol onder verschillende specialiteitsnamen kan oorzaak zijn van overdosering, en dient ten stelligste vermeden te worden.

GENEESMIDDELEN EN RISICO VAN TANDCARIËS

Tandcariës is het gevolg van een demineralisatieproces veroorzaakt door zuren die door bepaalde bacteriën (vooral *Streptococcus mutans* en lactobacillen) geproduceerd worden uit suikers. Langdurige of frequente aanwezigheid van suikers in de mond, onvoldoende tandenpoetsen en vermindering van de speekselproductie bevorderen het ontstaan van tandcariës. In een artikel in *La Revue Prescrire* [2014;34:750-55] wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die tandcariës kunnen veroorzaken. Het is niet bekend wat de invloed is van de behandelingsduur en wat de incidentie van cariës is. Het gaat vooral om volgende geneesmiddelen.

– **Suikerrijke geneesmiddelen:**

siropen of andere suikerrijke orale vormen.

– **Geneesmiddelen die monddroogte veroorzaken.**

- *Stoffen met anticholinerg effect:* het gaat om middelen die gebruikt worden omwille van hun anticholinerg effect: atropine, butylhyoscinebromide, de anticholinergica gebruikt bij astma en COPD (via inhalatie), bij de ziekte van Parkinson, bij blaasfunctiestoornissen, en bepaalde mydriatica en cycloplegica. Verder gaat het ook om geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen die niet omwille van deze eigenschappen worden gebruikt, maar wel anticholinerge ongewenste effecten hebben, bv. de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten, bepaalde SSRI's, antipsychotica en H_1 -antihistaminica, nefopam, disopyramide [zie Inleiding van het Repertorium (Inl.6.2.3.) voor een meer volledige lijst].
- *Geneesmiddelen die α_1 -receptoren inhiberen of presynaptische α_2 -receptoren stimu-*

leren: onder andere de α_1 -blokkers gebruikt bij hypertensie en bij benigne prostaathypertrofie, de β -blokkers met α -blokkerend effect (carvedilol, labetalol), en de centrale antihypertensiva (clonidine, methyldopa, moxonidine).

- *Andere geneesmiddelen:* onder andere bepaalde diuretica (thiaziden, furosemide), cytotoxische antitumorale middelen, amfetaminederivaten (met inbegrip van bupropion en methylfenidaat), opiaten, loperamide, propafenon.
- Naast deze geneesmiddelenlijst gebaseerd op het artikel in *La Revue Prescrire*, melden we in de Folia van januari 2010 dat er ook gegevens zijn die erop wijzen dat ook benzodiazepines, PPI's en radioactief jood monddroogte kunnen veroorzaken.

Het is belangrijk dat patiënten of ouders van kinderen die geneesmiddelen nemen die tandcariës kunnen veroorzaken, gewezen worden op dit risico. Een glas water drinken en tandenpoetsen na inname van een suikerrijk geneesmiddel kunnen het risico van cariës beperken. Indien mogelijk wordt de avonddosis van een suikerrijk geneesmiddel vermeden; als dit niet mogelijk is, is het aangeraden om zeker na de laatste dosis de tanden te poetsen. In verband met de aanpak van monddroogte verwijzen we naar de Folia van januari 2010: ook voor geneesmiddelen die monddroogte kunnen veroorzaken, wordt de avonddosis best vermeden. Ter preventie van cariës is een goede mondhygiëne vanzelfsprekend belangrijk [zie Folia april 2013 in verband met fluoridehoudende tandpasta's].

