

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2018**INTRO :**

Deze maand in de Folia

ARTIKELS**Impetigo: aanpak**

Bij impetigo zijn hygiënemaatregelen essentieel. Fusidinezuur is het eerstekeuze-antibioticum voor lokale toepassing. Indien een behandeling met orale antibiotica nodig is, is flucloxacilline de eerste keuze.

Reactie van een lezer op artikel “Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar...”
(Folia september 2018)

RECENTE INFORMATIE

oktober 2018

Nieuwigheden in de eerste lijn

- eucalyptus zetpil

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- brivaracetam

Nieuwigheden in de oncologie

- midostaurine

Schrappingen

- bromperidol decanoaat
- imipenem + cilastatine
- proglumetacine

GENEESMIDDELENBEWAKING**Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom**

Het gebruik van olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) vereist dat de patiënt gedurende minstens drie uur kan worden geobserveerd, om tijdig symptomen van postinjectiesyndroom te herkennen.

Deze maand in de Folia

Impetigo is een frequent voorkomende, goedaardige maar zeer besmettelijke bacteriële huidinfectie die vooral jonge kinderen treft. Bij bacteriële infecties hebben zorgverleners vaak de reflex om als eerste maatregel naar antibiotica te grijpen. Dit is onterecht bij de aanpak van impetigo waar hygiënemaatregelen meestal volstaan om de spontane afweermechanismen te ondersteunen en zo genezing van de letsels te bekomen. In dit Folia-nummer wordt deze aanpak verduidelijkt en wordt ook aangegeven in welke gevallen antibiotica, lokaal toegepast of via algemene weg, wel nuttig zijn. Tevens wordt de keuze van het antibioticum aangegeven.

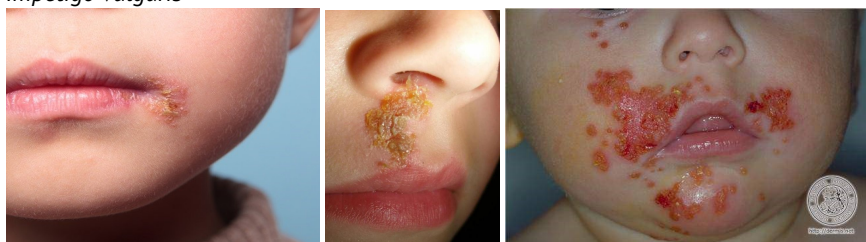
De technieken die gebruikt worden bij de fabricatie van geneesmiddelen om de actieve bestanddelen volgens een gewijzigde vrijstelling op hun plaats van actie los te laten, kunnen maken dat er in sommige omstandigheden toch een andere dan de beoogde snelheid van vrijstelling plaatsgrijpt. Dat dit fout loopt kan bijvoorbeeld te wijten zijn aan het onterecht pletten van geneesmiddelen met gereguleerde afgifte, maar ook bijvoorbeeld door het onbedoeld beschadigen van een bloedvat bij een injectie. Dit laatste is het geval bij het toedienen van olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (Zypadhera®) waarbij dan een gevaarlijk postinjectiesyndroom kan ontstaan. In dit Folia-nummer is er aandacht voor dit specifieke geval en wordt aangegeven welke maatregelen kunnen genomen worden om enerzijds dit risico te beperken, en om anderzijds tijdig maatregelen te kunnen nemen als het postinjectiesyndroom dan toch zou optreden.

Impetigo: aanpak

- De eerste stap in de aanpak van impetigo bestaat uit hygiënemaatregelen (o.a. het regelmatig reinigen van de laesies en frequent wassen van de handen met water en zeep).
- Het gebruik van antiseptica wordt niet aanbevolen.
- Een behandeling met lokale antibiotica kan worden overwogen bij weinig uitgebreide huidlaesies, zeker wanneer het risico van overdracht hoog is (voornamelijk bij jonge kinderen in gemeenschappen), om verspreiding van de kiemen en overdracht van de infectie te beperken, en genezing van de huidlaesies te versnellen. Fusidinezuur is het eerstekeuze-antibioticum voor lokale toepassing.
- Een behandeling met orale antibiotica wordt aanbevolen bij falen van de lokale behandeling, uitgebreide impetigo, adenopathie of algemene symptomen (bv. koorts); flucloxacilline is dan de eerste keuze.
- Bij uitgebreide laesies of in geval van epidemie is het aan te bevelen om het kind thuis te houden van school of de crèche.

Impetigo (*impetigo vulgaris*) is een oppervlakkige bacteriële huidinfectie die meestal kinderen jonger 12 jaar treft, vooral jonge kinderen. Deze infectie is goedaardig maar zeer besmettelijk (zolang de laesies niet droog zijn¹⁻³) en overdracht gebeurt door direct of indirect (voorwerpen, linnengoed of kleren die in contact komen met de laesies) contact. De verantwoordelijke bacteriën zijn meestal *Staphylococcus aureus* en soms *Streptococcus pyogenes*. Bij gezonde personen kan deze aandoening spontaan genezen na 2 tot 3 weken, maar een behandeling laat toe de genezing van de huidlaesies te versnellen, en verspreiding van de kiemen en overdracht van de infectie te beperken. De complicaties van impetigo (infecties van de diepe huidlagen of omliggende weefsels) zijn zeer zeldzaam.^{1,2,4,5}

Impetigo vulgaris



Impetigo bullosa



- Impetigo-laesies (*impetigo vulgaris*) zijn karakteristiek en komen voor als kleine puistjes of blaasjes die snel open gaan en een gelige korst achterlaten. Deze laesies zijn vaak gesitueerd ter hoogte van het aangezicht, vooral rond de mond of de neus, en op de handen.^{1,2}
- Impetigo evolueert zelden naar ernstige infecties van diepere huid- of weefsellagen, zoals ecthyma (puisten met ulceratie van de dermis), lymfangitis, erysipelas, *staphylococcal scalded skin* syndroom, hypodermatitis, septicemie of bot- of gewrichtsinfecties. Diabetes en immunosuppressie zijn factoren die het risico van complicaties verhogen.¹
- *Impetigo bullosa* is zeldzamer dan *impetigo vulgaris* ^{1,2} en wordt gekenmerkt door vochthoudende blaren die na openbreken een bruinachtige korst achterlaten.¹ Ze situeren zich ter hoogte van de romp, extremiteiten van de ledematen, oksels of het luiergebied bij baby's.¹

Hygiënemaatregelen

Hygiënemaatregelen zorgen dat de ziektekiemen verdwijnen, en dat verspreiding en overdracht van de infectie beperkt worden. Ze bestaan uit het meerdere malen per dag reinigen van de laesies en wassen van de handen met water en zeep, het vermijden van krabben op de laesies (bv. door de laesies te bedekken¹), het gebruik van een aparte doek om na het reinigen de laesies op te

drogen, het dagelijks wassen van linnengoed en kleding in contact met de laesies (totdat de laesies uitgedroogd zijn), het kort knippen en schoonhouden van de nagels. Ook de personen die in contact komen met de geïnfecteerde persoon moeten een strikte handhygiëne toepassen.^{1,4,6}

Lokale behandeling

- Het gebruik van **antiseptica** op de laesies is niet doeltreffender gebleken dan reinigen met water en zeep, en ze kunnen ongewenste effecten veroorzaken (bv. huidirritatie, contactdermatitis, zie Repertorium 15.1.1.). Antiseptica worden daarom niet aanbevolen. De beschikbare studies zijn schaars en van lage methodologische kwaliteit.^{1,2,5,6}
- **Behandeling met lokale antibiotica** kan worden overwogen bij weinig uitgebreide laesies, zeker wanneer het risico van overdracht hoog is (bv. bij jonge kinderen in gemeenschappen). Het doel van het gebruik van lokale antibiotica is de verspreiding van kiemen en overdracht van de infectie te beperken, en genezing van de laesies te versnellen.^{1,2} **Fusidinezuur** is de eerste keuze (dosering: 3 maal daags gedurende maximum 14 dagen). Mupirocine moet worden voorbehouden voor de behandeling van infecties door meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).^{2,4,6,7}

- Lokale antibiotica zijn bij impetigo doeltreffender dan placebo. Fusidinezuur is even doeltreffend als mupirocine.^{5,8}
 - *La Revue Prescrire* opteert voor mupirocine als eerste keuze omdat in Frankrijk fusidinezuur ook beschikbaar is voor oraal en parenteraal gebruik, terwijl mupirocine enkel voor cutane toepassing beschikbaar is. Aangezien ook cutane toepassing van antibiotica het risico van het ontwikkelen van bacteriële resistentie verhoogt, lijkt het in de Franse situatie gerechtvaardigd te kiezen voor mupirocine, om zo de werkzaamheid van fusidinezuur bij oraal of parenteraal gebruik te behouden.¹

- Er dient opgemerkt dat er ook bij lokaal gebruik van antibiotica een risico is dat er resistente stammen worden uitgeselecteerd (bv. MRSA-stammen).¹ Om dit risico te beperken wordt aanbevolen om fusidinezuur niet langer dan 14 dagen te gebruiken.^{1,2,6,7} Ongewenste effecten van lokale antibiotica zijn zeldzaam en bestaan vooral uit erytheem, contactdermatitis, pruritus of een branderig gevoel.¹

Orale behandeling met antibiotica

Systemische behandeling met antibiotica kan overwogen worden in geval van uitgebreide laesies (meer dan 2% van het lichaamsoppervlak aangetast, of meer dan 10 actieve laesies), falen van de lokale behandeling, adenopathie of algemene symptomen zoals koorts.^{1,2,6,7} Meerdere studies tonen echter dat orale antibiotica niet doeltreffender zijn dan cutaan toegepaste antibiotica. Bovendien veroorzaken ze meer ongewenste effecten. De studies waarin verschillende orale behandelingen met antibiotica onderling vergeleken werden, zijn van lage methodologische kwaliteit.^{1,2} Toch wordt in de meeste aanbevelingen^{1,2,6,7}, onder andere deze van BAPCOC, **flucloxacilline** als eerstekeuze-antibioticum voor oraal gebruik vooropgesteld (kind: 25-50 mg/kg per dag in 3 tot 4 doses gedurende 7 dagen; volwassenen: 1-2 g per dag in 3 tot 4 doses gedurende 7 dagen⁷; in te nemen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd, zie Repertorium 11.1.1.1.2.). In geval van IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid is een neomacrolide (claritromycine, azithromycine of roxithromycine) een goed alternatief.^{2,6,7} In geval van medicamenteuze interacties of contra-indicaties voor de neomacroliden (bv. risico van verlenging van het QT-interval, zie Repertorium 11.1.2.2.), worden clindamycine^{2,6} of spiramycine¹ voorgesteld.

Aanpak van recidiverende impetigo

In geval van recidiverende impetigo is het noodzakelijk

- te zorgen dat de hygiënemaatregelen en de therapietrouw worden nageleefd;
- *Staphylococcus aureus* dragerschap op te sporen. Er wordt geadviseerd om in dat geval gedurende één week mupirocine ter hoogte van de neus aan te brengen en het effect na 3 maanden te evalueren.^{2,6}

Bijkomende maatregelen

Bij jonge kinderen met impetigo die in gemeenschap verblijven (crèche, school), is het risico van overdracht hoog, maar de aanbevelingen over het al dan niet thuishouden van het kind zijn niet unaniem. Aangezien iemand met impetigo reeds besmettelijk is voordat de laesies verschijnen, is het niet mogelijk om overdracht van de besmetting volledig te vermijden. Thuishouden van school of van de crèche kan het risico van overdracht van de infectie verminderen maar kan het niet uitsluiten. Hygiënemaatregelen zijn essentieel om de overdracht zoveel mogelijk te beperken. In geval van epidemie of bij uitgebreide laesies is het zeker aan te bevelen om het kind thuis te houden van school of de crèche, en het kind pas 48 uur nadat de antibioticabehandeling is gestart of wanneer de laesies volledig opgedroogd zijn, te laten terugkeren.^{1,2,3,6}

- In sommige Nederlandse bronnen^{2,6} wordt gesteld dat, aangezien het kind al besmettelijk is voordat de laesies optreden, het niet nodig is het kind thuis te houden van de crèche of school, behalve in geval van een epidemie of bij uitgebreide laesies. In beide gevallen kan het kind terug naar de crèche of school gaan wanneer de laesies zijn opgedroogd of wanneer een behandeling gestart is.
- *La Revue Prescrire* beveelt aan om, indien de laesies niet kunnen worden bedekt omwille van hun locatie of uitgebreidheid, het kind gedurende 72 uur na de start van de behandeling (lokaal of oraal) thuis te houden.¹
- Volgens *L'Agence pour une Vie de Qualité* (AViQ), ondersteund door Sciensano, mag het kind naar de crèche of school gaan op voorwaarde dat het kind behandeld wordt en de laesies droog zijn. Zo niet wordt het kind thuisgehouden totdat het volledig hersteld is.³

Specifieke bronnen

- 1 Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine associée. *La Revue Prescrire* 2018, 38:115-20.
- 2 Bons SCS, Bouma M, Draijer LW et al. NHG-Standaard bacteriële huidinfecties. NHG, 2017.
- 3 Impétigo. Fiche informative AViQ, 2016, via <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Impetigo.pdf>
- 4 *Revue de la Médecine Générale*, 2017; 346:16-17.
- 5 S. Koning, R. van der Sande, AP. Verhagen, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Systematic Review*, 2012;1:CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3.
- 6 Bacteriële huidinfecties. *Farmacotherapeutisch Kompas*, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/bacteriele_huidinfecties. Laatst geraadpleegd op 31/05/2018.
- 7 Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC 2012
- 8 Topical antibiotics for impetigo: a review of the clinical effectiveness and guidelines. CADTH: rapid response report: summary with critical appraisal, 2017.

Reactie van een lezer op artikel “Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar...” (Folia september 2018)

Een lezer merkt op dat in dit artikel te weinig aandacht wordt besteed aan de verschillen in de evaluaties door het Europees geneesmiddelenbureau EMA (met het oog op de vergunning voor het in de handel brengen) en de evaluaties door het RIZIV (met het oog op de terugbetaling). Waar het bij het EMA vooral gaat om een absolute therapeutische waarde (“heeft het middel meer positieve dan negatieve effecten?”), gaat het bij het RIZIV om de relatieve waarde van het middel (“hoe vergelijkt het middel zich met mogelijke bestaande alternatieven of met de standaardbehandeling?”). Het is juist dat deze vergelijking ten opzichte van bestaande alternatieven een belangrijke rol zou moeten spelen, maar dikwijls is de informatie hieromtrent zeer beperkt. Verder merkt deze lezer op dat de term “levensreddend” die we in het artikel gebruiken, niet adequaat is. Inderdaad, weinig innovatieve middelen redden levens, maar men verwacht dat ze de morbiditeit en de levenskwaliteit gunstig beïnvloeden.

Recente informatie oktober 2018

Nieuwigheden in de eerste lijn

- eucalyptus zetpil

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- brivaracetam

Nieuwigheden in de oncologie

- midostaurine

Schrappingen

- bromperidol decanoaat
- imipenem + cilastatine
- proglumetacine

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

eucalyptus zetpil

Zetpillen op basis van eucalyptusolie (Kalip'tus-Medical®, hoofdstuk 4.2.1.) werden in de markt gezet. Deze zetpillen worden zonder wetenschappelijke argumenten voorgesteld voor "kortstondige verlichting van stoornissen van de luchtwegen" bij kinderen vanaf 30 maanden [zie ook Folia april 2011 "Geneesmiddelen op basis van planten, een toelichting"]. Eucalyptus is een van de terpeenderivaten waarvan de indicaties in 2011 door het EMA werden beperkt. Ze zijn formeel gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 30 maanden. Terpeenderivaten hebben, ongeacht de toedieningsweg, geen bewezen werkzaamheid en kunnen potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken, met name neurologische stoornissen waaronder convulsies. Om deze reden zijn zetpillen met terpeenderivaten gecontra-indiceerd bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortstuipen. Ze zijn ook af te raden bij kinderen jonger dan 12 jaar. Zetpillen met terpeenderivaten kunnen ook anale of rectale letsels veroorzaken. In hoge doses kan eucalyptusolie ook spijsverteringsstoornissen en gastro-intestinale pijn, duizeligheid en ademhalingsproblemen veroorzaken. Het mag niet langer duren dan 3 dagen gebruikt worden omwille van de accumulatie in het vetweefsel, waardoor het risico van ongewenste effecten verhoogt.^{1,2} Het BCFI is van mening dat dit geneesmiddel geen plaats heeft bij de aanpak van ademhalingsstoornissen.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

brivaracetam

Brivaracetam (Briviact®▼, hoofdstuk 10.7.1.), een nieuw anti-epilepticum, is een analoog van levetiracetam, en gecommmercialiseerd door dezelfde firma. Brivaracetam is geïndiceerd als *add-on* bij de behandeling van partiële aanvallen met of zonder veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar. Brivaracetam heeft een bescheiden effect in studies vs placebo, en indirecte vergelijkingen van lage kwaliteit met levetiracetam en andere anti-epileptica tonen geen verschil in doeltreffendheid.^{3,4,5,6}

Brivaracetam werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde multicentrische studies bij 1.558 patiënten ouder dan 16 jaar. Om in de studie te worden geïncloseerd, moesten de patiënten minstens 8 partiële aanvallen doorgemaakt hebben over een observatieperiode van 8 weken, ondanks behandeling met een of twee anti-epileptica (carbamazepine, lamotrigine, valproaat, oxcarbazepine, topiramaat, fenytoïne, levetiracetam). Het primaire eindpunt was de frequentie van aanvallen per week. Het percentage aanvalsvermindering bedroeg ongeveer 13% voor brivaracetam 50mg, 12 tot 23% voor 100mg, en 23% voor 200mg. De 50%-*response rate* (aandeel van de patiënten met vermindering van de aanvalsfrequentie met minstens 50%) was een secundair eindpunt: 39% voor brivaracetam 100mg en 38% voor 200mg, vs 22% in de placebogroep.⁷

Het is aan te raden om te controleren op het optreden van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag, aangezien dit risico aangetoond werd in een meta-analyse over onder andere brivaracetam. In studies over brivaracetam alleen, in vergelijking met volwassenen, traden zelfmoordgedachten frequenter op bij adolescenten, en gedragsstoornissen traden frequenter op bij kinderen.

Psychomotorische hyperactiviteit in het bijzonder kan worden gezien bij kinderen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn slaperigheid en duizeligheid, gevolgd door moeheid, nausea en braken.^{3,4,7}

In 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij 1.558 patiënten ouder dan 16 jaar, bedroeg het stoppercentage omwille van ongewenste effecten 6,7% vs 3,9% voor placebo. De belangrijkste redenen om te stoppen waren: duizeligheid, hoofdpijn en moeheid. Nausea, prikkelbaarheid en slaperigheid werden eveneens gerapporteerd. Een aantal patiënten hadden depressie en zelfmoordgedachten.⁷

Brivaracetam is een substraat van CYP2C9, maar het risico van medicamenteuze interacties lijkt beperkt en betreft voornamelijk het gelijktijdig gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne.⁷ Brivaracetam lijkt geen meerwaarde te bieden bij de behandeling van epilepsie. De werkzaamheid is bescheiden en werd niet afdoende vergeleken met de andere anti-epileptica. In het bijzonder lijkt brivaracetam niet doeltreffender dan zijn analoog levetiracetam. Het verwachte veiligheidsprofiel is vergelijkbaar. De kostprijs bedraagt ongeveer 100€ voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van de andere anti-epileptica.

Nieuwigheden in de oncologie

midostaurine

Midostaurine (Rydapt®▼, hoofdstuk 13.7), is een nieuwe tyrosinekinaseremmer, met inhibitie van onder andere FLT3- en KIT-kinase. Midostaurine is geïndiceerd voor de behandeling van recent gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie bij volwassenen met FLT3-mutatie, in associatie met standaardchemotherapie voor de inductie- en consolidatiefasen, en nadien als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling indien een complete respons is bereikt. Midostaurine is ook geïndiceerd in monotherapie bij de behandeling van agressieve systemische mastocytose, systemische mastocytose met geassocieerde hematologische neoplasie, en mestcelleukemie.

Midostaurine was doeltreffend (verbetering van de totale overleving) bij acute myeloïde leukemie in een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie, maar de studies bij mastocytose waren open studies met één behandelingsarm. Voor mastocytose werd de indicatie echter toegekend, bij gebrek aan een referentiebehandeling.^{8,9,10}

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft aanvullende studies gevraagd voor oudere populatiegroepen.⁹

- Midostaurine werd onderzocht voor acute myeloïde leukemie in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 717 patiënten tussen 18 en 59 jaar met recent gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie en drager van FLT3-mutatie. Midostaurine was geassocieerd aan een standaardchemotherapie: cytarabine en daunorubicine als inductietherapie en hooggedoseerde cytarabine als consolidatietherapie. Midostaurine werd vervolgens in monotherapie toegediend als onderhoudsbehandeling gedurende 12 cycli. Het primaire eindpunt, de totale overleving, was na 5 jaar statistisch significant gunstiger met midostaurine: HR 0,78 (95%-BI, 0,63 tot 0,95 ;p=0,0078), mediane overleving 74 maanden onder midostaurine vs 25 maanden onder placebo. Na exclusie van patiënten die een stamceltransplantatie hadden gekregen tijdens de behandeling, bleef het verschil significant ten gunste van midostaurine. Dit significant verschil werd echter alleen gezien bij mannen, zowel op de primaire als secundaire eindpunten, zonder dat er enige verklaring kon gegeven worden.

- Midostaurine werd getest voor systemische mastocytose bij 89 patiënten in 2 multicentrische open studies met één arm. De helft van de patiënten was ouder dan 65 jaar en vertoonde gevorderde systemische mastocytose met orgaanaantasting. 82% van de patiënten was drager van de KIT-mutatie. De globale *response rate* bedroeg 60% (45% van de patiënten had een majeure respons). Deze respons was zeer heterogeen, afhankelijk van de populatie, de inname van corticosteroïden, de evaluator of de definitie van de respons. 83% van de patiënten moest de behandeling stoppen wegens ziekteprogressie (83%) of ongewenste effecten (25%).⁸⁻¹²

De belangrijkste ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale middelen. In de studies werden vooral febriele neutropenie, gastro-intestinale stoornissen en mucositis gerapporteerd. Andere vermelde ongewenste effecten zijn exfoliërende dermatitis, hoofdpijn, petechiën, interstitiële of inflammatoire pneumopathie, veranderingen in biologische tests (verhoging van de glykemie, stijging van totale bilirubine, lipasen, ASAT en ALAT). Voorzichtigheid is geboden in geval van risicofactoren voor QT-verlenging, congestief hartfalen of verminderde ejectiefractie.⁸⁻¹² De kostprijs voor 2 weken behandeling van acute myeloïde leukemie bedraagt 6.909€.

Schrappingen

bromperidol decanoaat

Bromperidol decanoaat (Impromen® hoofdstuk 10.2.2.1., een antipsychoticum, is uit de markt genomen. Er bestaat geen bromperidol

meer in depot-vorm. Andere injecteerbare antipsychotica met verlengde afgifte zijn beschikbaar.

imipenem + cilastatine

Imipenem + cilastatine (Tienam®, hoofdstuk 11.1.1.3.), een associatie van een breedspectrumantibioticum (carbapenem) en een enzyminhibitor, gebruikt bij gecompliceerde infecties, is uit de markt genomen. Van de carbapenems blijft alleen meropenem op de markt, waarvoor het risico van convulsies lager is dan met imipenem. Net als bij andere carbapenems bestaat er een risico van resistentie door carbapenemase-producerende bacteriën.

proglumetacine

Proglumetacine (Tolindol®, hoofdstuk 9.1.1.3.), een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID), is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van proglumetacine.

Specifieke bronnen

- 1 Affections bronchiques : pas de suppositoires aux terpènes chez les enfants. LRP februari 2012 <http://www.prescrire.org/>
- 2 Kalip'tus Medical® : SKP
- 3 Briviact® : SKP
- 4 Briviact® : EPAR Assessment report EMA mei 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/briviact-italy-nubriveo-h-c-3898-ii-0010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 5 Brivaracétam pour traiter l'épilepsie, La lettre médicale, augustus 2016 <https://secure.medicalletter.org/home>
- 6 Brivaracétam et épilepsie partielle, LRP, juni 2017 <http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx>
- 7 Brivaracetam, Australian Prescriber, juni 2017, <https://www.nps.org.au/australian-prescriber>
- 8 Rydapt® : SKP
- 9 Rydapt-EPAR Public Assessment Report-EMA-20 juli 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf
- 10 Midostaurine Commission de la Transparence HAS, juni 2018
- 11 Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation, Stone, NEJM, augustus 2017 <https://www.nejm.org/>
- 12 En bref: Midostaurine (Rydapt) contre la LMA et la mastocytose systémique avancée, La Lettre Médicale september 2017 <https://secure.medicalletter.org>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking werd recent op de hoogte gebracht van een vermoedelijk geval van postinjectiesyndroom na toediening van olanzapine in een preparaat met verlengde afgifte (olanzapinepamoaat, injecteerbare suspensie (i.m.) met verlengde afgifte: Zypadhera®). Het ging om een 66-jarige patiënte die twee uur na de injectie hypertensie, agitatie en duizeligheid ontwikkelde, en moest worden gehospitaliseerd; het bewustzijnsniveau was normaal. De symptomen persisteerden gedurende ongeveer 12 uur. De patiënte werd reeds gedurende twee jaar behandeld met Zypadhera® (dosering: 300 mg om de vier weken), en had nog geen dergelijke symptomen doorgemaakt.

Het postinjectiesyndroom (*post injection delirium/sedation syndrome*) is een bekend ongewenst effect na toediening van olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat). Bij een postinjectiesyndroom komt de totale dosering, die bedoeld is voor een periode van 2 tot 4 weken, kort na de injectie vrij en ontstaat een acute intoxicatie (overdosering) met olanzapine. Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: slaperigheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, bewegingsdrang, extrapiramidale symptomen, parkinsonisme, onrust, delier, hypo- of hypertensie, tachycardie, hypothermie, verlengd QT-interval; in een casus beschreven in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*¹ was ook sprake van verlaagde zuurstofsaturatie. De symptomen van postinjectiesyndroom treden meestal binnen het uur na de injectie op, zelden 1 tot 3 uur na de injectie, en zeer zelden na meer dan 3 uur. De behandeling is symptomatisch, en herstel treedt binnen de 12 tot 72 uur op.¹

- Het postinjectiesyndroom wordt veroorzaakt door een niet-bedoeld, versneld vrijkomen van olanzapinepamoaat in de algemene circulatie. Dit kan gebeuren wanneer bijvoorbeeld tijdens de injectie een bloedvat wordt beschadigd, en olanzapinepamoaat vervolgens weglekt vanuit het spierweefsel naar de algemene circulatie. Omdat olanzapinepamoaat (een zout) veel beter en sneller oplosbaar is in bloed dan in spierweefsel, zullen bij contact met bloed snel hoge plasmaconcentraties worden bereikt.
- Symptomen van olanzapine-overdosering treden niet onmiddellijk op na de injectie van het depot-preparaat en contact met bloed, aangezien olanzapine eerst nog moet vrijgesteld worden uit het olanzapinepamoaat. Dit is in tegenstelling tot overdosering met snelwerkend olanzapine, waarbij symptomen zeer snel optreden en de kans van respiratoire depressie groter is.²
- Analyse van de beschikbare gegevens wijst momenteel niet op een risico van postinjectiesyndroom met de andere antipsychotica in depot-preparaat, maar meer onderzoek is nodig om hierover uitsluitel te hebben.³

Volgens de SKP van Zypadhera® ontstaat het postinjectiesyndroom bij < 0,1% van de injecties en bij 2% van de patiënten (geschatte incidentie op basis van klinische studies); zowel een hogere incidentie¹ als een lagere incidentie⁴ is evenwel gesuggereerd. In een post-marketingstudie was de incidentie hoger bij mannen en bij hoge dosis (> 350 mg).⁴

Om het risico van postinjectiesyndroom na toediening van olanzapinepamoaat (Zypadhera®) te beperken of snel te detecteren, worden een aantal **voorzorgsmaatregelen** voorgesteld.^{1,5}

- Gebruik van de juiste injectietechniek, waarbij met aspiratie wordt gecontroleerd of de naald niet intravasculair is gepositioneerd.
- Na elke injectie dient de patiënt gedurende minstens 3 uur geobserveerd te worden (d.w.z. minstens één keer per uur controleren op tekenen van een mogelijk postinjectiesyndroom) door gekwalificeerd personeel, en dit ter plaatse in een zorginstelling.
- Na het verlaten van de zorginstelling, moet de patiënt (of de begeleider) alert blijven voor symptomen van postinjectiesyndroom, en de patiënt moet op de hoogte zijn waar hij hulp kan vinden in het geval symptomen optreden. De patiënt dient geen voertuig te besturen noch een machine te bedienen voor de rest van de dag.

Commentaar van het BCFI

In de Folia van maart 2013 werd aandacht besteed aan de langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie. In verband met depotpreparaten waren de conclusies dat zij een voordeel kunnen bieden op het vlak van therapietrouw, maar dat het onduidelijk is of dit ook leidt tot betere klinische uitkomsten (bv. minder herval), en dat er geen harde evidentie is om de voorkeur te geven aan een of ander depotpreparaat. Er werd gesteld dat de toediening van een depotpreparaat te overwegen is voor patiënten met schizofrenie die hier voorkeur voor hebben of bij duidelijke problemen van therapietrouw met de dagelijkse orale preparaten. De sindsdien bijgewerkte aanbeveling van het Britse *National Institute for Health and Care Excellence*⁶ blijft deze conclusie ondersteunen. Bij de keuze voor een antipsychoticum zal men zich vooral laten leiden door het individuele antwoord, de ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. de extrapiramidale symptomen, de metabole effecten zoals gewichtstoename, de seksuele stoornissen, sedatie), de therapietrouw en de kostprijs.

Specifieke bronnen

- 1 Wilms EB, van der Velden MT, van Essen FH en ten Brink C. Postinjectiesyndroom na depotinjectie met olanzapine. Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A7885
- 2 McDonnell et al., Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism BMC Psychiatry 2010, 10:45 (doi: 10.1186/1471-244X-10-45)
- 3 Novakovic V et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics and the Development of Postinjection Delirium/Sedation Syndrome (PDSS). Clinical Neuropharmacology 2013; 36: 59-62 (doi: 10.1097/WNF.0b013e3182854f70)
- 4 Meyers et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. BJPsych Open 2017; 3; 186-192. (doi: 10.1192/bjpo.bp.116.004382)
- 5 SKP Zypadhera® + de bijkomende risicobeperkende maatregelen die te consulteren zijn via het symbool ter hoogte van de specialiteit Zypadhera® op de BCFI-website (of direct via [deze link](#))
- 6 NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline CG178. Via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

Colofon

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).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.