

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2018

NIEUWS

Deze maand in de Folia

FOCUS

KCE-richtlijn over de behandeling van lage rugpijn en commentaar bij de plaats van opioïde analgetica

In de aanpak van lage rugpijn spelen geneesmiddelen slechts een beperkte rol. NSAID's en weinig krachtige opioïden kunnen mits de nodige voorzorgsmaatregelen voor korte duur gebruikt worden. Voor paracetamol kan bij lage rugpijn in het algemeen geen werkzaamheid worden aangetoond, maar het is soms de enige optie die kan geprobeerd worden bij contra-indicaties voor NSAID's en opioïden.

Doeltreffendheid van idarucizumab (Praxbind®, het antidotum van dabigatran) in noodsituaties

Idarucizumab is een doeltreffend en snel werkend antidotum van dabigatran bij ernstige bloeding of dringende heelkunde, maar het neutraliseren van een anticoagulerende behandeling is niet zonder gevaar.

Patiënten met tandpijn: een belangrijke risicogroep voor accidentele paracetamolintoxicatie

Om overgebruik en paracetamolintoxicatie te vermijden is het belangrijk om bij patiënten met tandpijn van bij het eerste contact te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- buprenorfine (wekelijkse transdermale pleister)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- pitolisant
- glecaprevir + pibrentasvir
- deoxycholzuur

Nieuwigheden in de oncologie

- cabozantinib

Schrappingen

- norethisteron
- ampicilline

GENEESMIDDELENBEWAKING

PRAC adviseert om paracetamol met gereguleerde afgifte uit de markt te halen

Nieuws

Deze maand in de Folia

Paracetamol staat de laatste tijd nogal vaak in de vuurlinie. Op zich is dit niet zo verwonderlijk voor een geneesmiddel dat zo vaak gebruikt wordt en zeer goedkoop is, en bijgevolg vaak op weinig voorstanders kan rekenen die de plaats verdedigen die het verdient. Recent werd de plaats van paracetamol bij de aanpak van artrosepijn nog in vraag gesteld [zie Folia november 2016]. In dit nummer wordt de aanpak van lage rugpijn besproken, en ook daar lijkt paracetamol slechts een heel beperkte plaats te hebben. Pijnbeleving is een complex gegeven, en artrosepijn en lage rugpijn zijn geen duidelijk afgelijnde concepten met een uniform causaal verband tussen de aandoening en de pijn, of met een vast pijnpatroon. Dit bemoeilijkt sterk het onderzoek naar de werkzaamheid van pijnstillers bij deze heterogene groep van patiënten. Bij pijnbestrijding volstaat het zeker niet om gewoon een pijnstiller te selecteren, maar moet men steeds de mogelijkheid/noodzaak/wens van pijnbestrijding met een geneesmiddel, samen met het type pijn, grondig evalueren en daarbij de ongewenste effecten van de gekozen medicatie mee in overweging nemen. Ook bij de (zelf)behandeling van tandpijn is het belangrijk aandacht te hebben voor het risico van paracetamolintoxicatie. De wens om van hevige tandpijn verlost te geraken geeft soms aanleiding tot inname van te veel pijnstillers. Het is daarenboven voor de patiënt niet altijd duidelijk dat verschillende preparaten paracetamol bevatten, en evenmin dat een overdosering gevaarlijk kan zijn. Daarbij komt nog het feit dat paracetamolintoxicatie geruime tijd asymptomatisch kan blijven, terwijl een onmiddellijke aanpak noodzakelijk is. Het is dus voor de (tand)arts en apotheker noodzakelijk om alert te zijn voor een mogelijke intoxicatie bij een patiënt met hevige (tand)pijn die reeds meerdere pijnstillers heeft ingenomen.

Dit nummer van de Folia geeft meer gedetailleerde informatie over deze paracetamol-gerelateerde problematiek.

Focus

KCE-richtlijn over de behandeling van lage rugpijn en commentaar bij de plaats van opioïde analgetica

Lage rugpijn zonder ernstige onderliggende pathologieën verdwijnt meestal spontaan. Volgens de recente KCE-richtlijn nr. 287As¹ is de behandeling van lage rugpijn vooral gebaseerd op niet-farmacologische interventies waarbij lichaamsbeweging wordt aangemoedigd. De KCE-richtlijn handelt voornamelijk over de preventie van een evolutie naar chronische lage rugpijn, door snelle mobilisatie binnen de pijngrens. Medicatie wordt pas in tweede instantie aanbevolen en is voorbehouden voor kortdurende behandeling van lage rugpijn. De eerste keuze in de KCE-richtlijn gaat naar een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) of, als dit niet verdragen wordt, een weinig krachtig opioïd (vroeger “narcotisch analgeticum” genoemd) al dan niet in combinatie met paracetamol. Paracetamol in monotherapie is volgens het KCE onvoldoende werkzaam bij de meeste patiënten met lage rugpijn, maar is soms de enige optie bij de (vaak oudere) patiënten met contra-indicaties voor NSAID's en opioïden.

Het BCFI kan zich vinden in de algemene conclusies van het rapport en stelt vast dat er momenteel weinig evidentie is voor het gebruik van pijnstillers bij de behandeling van lage rugpijn, of dat hun risico-batenverhouding vaak ongunstig is. Bij de groep patiënten met lage rugpijn in zijn geheel beschouwd, kon voor paracetamol geen werkzaamheid worden vastgesteld [zie Folia oktober 2014]. Daarentegen is de plaats van zowel NSAID's als opioïden bij de behandeling van lage rugpijn beperkt en/of slechts voor korte behandelingsduur te verantwoorden, rekening houdend met hun ongewenste effecten. De vaste associatie paracetamol + tramadol heeft geen zin.

Het Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg KCE publiceerde in mei 2017 een klinische richtlijn over lage rugpijn en radiculare pijn¹. Met deze richtlijn benadrukt het KCE het belang van demedicalisering van lage rugpijn en radiculare pijn zonder ernstige onderliggende pathologieën. Medicamenteuze interventies worden niet systematisch aanbevolen: de aanpak berust in eerste instantie op geruuststellen, aanmoedigen tot beweging en het zo snel mogelijk hervatten van de normale activiteiten. De verschillende niet-medicamenteuze interventies worden uitvoerig besproken waarbij de *self-management* benadering, die erin bestaat om zelf pijn te leren beheersen door aanpassing van de levensstijl, de basis is van de behandeling (biopsychosociale benadering). Als medicatie vereist is, gaat de eerste keuze bij acute en bij chronische lage rugpijn naar een korte behandeling met een NSAID. De evidentie voor deze aanbeveling is wel zwak, wat niet onbelangrijk is, gezien het risico van ongewenste effecten. Voor opioïde analgetica (vroeger “narcotische analgetica” genoemd) is het niet bewezen dat zij werkzaam zijn bij acute of bij chronische rugpijn. Toch kan volgens de KCE consensus-gebaseerde expertopinie een weinig krachtig opioïd (tramadol of codeïne), al dan niet met paracetamol, overwogen worden als tweede keuze voor zeer korte behandeling van een patiënt met acute rugpijn die geen NSAID verdraagt. Paracetamol in monotherapie is volgens het KCE onvoldoende werkzaam bij de meeste patiënten met lage rugpijn, maar is soms de enige optie bij de (vaak oudere) patiënten met contra-indicaties voor NSAID's en opioïden.

Antidepressiva hebben volgens het KCE geen plaats bij acute lage rugpijn. Enkel bij sommige vormen van chronische lage rugpijn hebben tricyclische antidepressiva (TCA) en de niet-selectieve noradrenaline- en serotonineheropnameremmers een beperkte plaats. Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) zijn niet werkzaam bij chronische rugpijn.

Anti-epileptica kunnen volgens het KCE enkel worden voorgesteld voor de behandeling van personen met lage rugpijn bij aanwezigheid van een neuropathische component. Spierrelaxantia ten slotte hebben volgens het KCE geen plaats bij lage rugpijn.

Commentaar

- Het BCFI kan zich vinden in de richtlijn van het KCE wat betreft de algemene conclusies rond de werkzaamheid van de medicamenteuze interventies bij lage rugpijn: er is inderdaad merkwaardig weinig gecontroleerd onderzoek bij deze nochtans zeer frequente aandoening. Naast de weinige gegevens over evidentie van werkzaamheid, moet men ook rekening houden met de veiligheid, waar paracetamol uiteraard veel beter scoort dan NSAID's en opioïden. Bij niet-gecompliceerde lage rugpijn ligt de nadruk op de niet-medicamenteuze aanpak.
- Momenteel is er weinig evidentie voor het gebruik van pijnstillers voor de behandeling van lage rugpijn en/of blijkt dat hun risico-batenverhouding vaak ongunstig is, zeker bij chronische lage rugpijn. Paracetamol is onvoldoende werkzaam bij heterogene groepen van patiënten met acute en chronische lage rugpijn, zoals blijkt uit een meta-analyse². Het dient te worden opgemerkt dat deze meta-analyse slechts gebaseerd is op 3 studies over lage rugpijn, waaronder de *PACE*-studie [zie Folia oktober 2014]. NSAID's kunnen op korte termijn een milde pijnverlichting geven maar men moet de risico's van ongewenste effecten zorgvuldig afwegen [zie Folia november 2016]. Opioïden zijn geen eerste keuze bij acute lage rugpijn; ze hebben enkel een plaats bij ernstige aandoeningen wegens hun risico van ongewenste effecten en verslaving. Bij chronische rugpijn is er onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik van opioïden de controle van chronische pijn en het functioneren op lange termijn verbetert. [zie Folia september 2016]
- De anti-epileptica pregabaline en gabapentine, die soms *off-label* gebruikt worden bij chronische rugpijn, vormen geen goed

onderbouwd alternatief voor de klassieke pijnstillers of opioïden, wegens een gebrek aan kwaliteitsstudies die hun werkzaamheid bij lage rugpijn aantonen. In een recente goed uitgevoerde placebogecontroleerde studie, gepubliceerd in *New England Journal of Medicine*, tonen de weliswaar beperkte, gegevens dat pregabaline niet werkzaam is bij acute of chronische radiculare pijn³. Uit nationale voorschrijfgegevens in de Verenigde Staten blijkt dat de anti-epileptica gabapentine en pregabaline nochtans in toenemende mate (*off-label*) worden voorgeschreven voor vele vormen van pijn. Deze anti-epileptica kunnen een beperkte plaats hebben bij bepaalde patiënten met een neuropathische pijncomponent, maar er is meer onderzoek nodig om hun precieze plaats te bepalen bij de behandeling van rugpijn.⁴

- Bepaalde tricyclische antidepressiva en duloxetine (zie 10.3. Antidepressiva) worden ook gebruikt bij chronische neuropathische pijn [zie Transparantiefiche “Neuropathische Pijn”].

Nota : commentaar bij cijfers over opioïdgebruik

Het wereldwijd stijgend gebruik van opioïden stemt tot nadenken. Zeker in de Verenigde Staten wordt momenteel veel aandacht besteed aan de verslavingsproblematiek en de mortaliteit ten gevolge van opioïden⁵. In de Folia van september 2016 schreven we nog dat de cijfers over opioïdgebruik in ons land moeilijk te interpreteren zijn omdat men geen inzage heeft in het aandeel van het gebruik bij niet-kankerpijn. In dit verband is het interessant op te merken dat in Nederland een rapport over het voorschrijven van opioïden in de Nederlandse huisartsenpraktijk gepubliceerd werd door het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL)⁶. Daaruit blijkt tussen 2005 en 2015 een sterke toename van het aantal voorschriften voor opioïden, voornamelijk bij ouderen (75 jaar en meer). Deze stijging is te verklaren door meer voorschriften voor rug-, nek- en schouderklachten, niet voor kankerpijn. Er werd een verzesvoudiging opgetekend voor het aantal voorschriften van krachtige opioïden, met de sterkste toename voor het middel oxycodon. Zwakwerkende opioïden worden het vaakst voorgeschreven en hun aantal verdubbelde, met tramadol als meest voorgeschreven. Het groot gebruik van tramadol zou onder meer kunnen verklaard worden door de toename aan chronische pijnklachten in de vergrijzende bevolking. Ook in de VS wordt tramadol in toenemende mate voorgeschreven. Er werd gesuggereerd dat dit zou kunnen te maken hebben met de intensieve commerciële promotie voor dit middel, samen met de perceptie dat tramadol minder aanleiding geeft tot afhankelijkheid, wat niet met de realiteit strookt.⁷

Uit de cijfers van het NIVEL blijkt dat ook de combinatie van tramadol met paracetamol in toenemende mate wordt voorgeschreven. Nochtans heeft de vaste associatie van paracetamol + tramadol weinig zin: men kan de dosis tramadol onder deze vorm moeilijk titreren en de halfwaardetijd van de twee bestanddelen is sterk verschillend.

Voetnoten

a Radiculare pijn is een uitstralende pijn met een dermatomale distributie in de onderste ledematen, die ontstaat door prikkeling van een zenuw op de plaats waar deze uit het ruggemerg komt, bv. ischias.

Specifieke bronnen

1 Nederlandse samenvatting van de KCE Klinische Richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287A_Lage_rugpijn_en_radiculaire_pijn_Samenvatting.pdf

volledig rapport in het Engels https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287_Low_back_pain_Report_2.pdf

2 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350:h1225; doi: 10.1136/bmj.h1225

3 Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017; 376:1111-20.

4 Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – is increased prescribing a cause for concern? *N Engl J Med* 2017; 377; 411-412. doi: 10.1056/NEJMp1704633

5 Volkow ND, Collins FS. *N Engl J Med*. 2017 [Epub ahead of print] The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. doi:10.1056/NEJMs1706626.

6 NIVEL rapport: Voorschrijven van opioïden in de huisartsenpraktijk. https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport_voorschrijven_opioïden.pdf

7 Lewis SN, David NJ. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):194-195. Tramadol and Hypoglycemia – One more thing to worry about. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5260

Focus

Doeltreffendheid van idarucizumab (Praxbind®, het antidotum van dabigatran) in noodsituaties

Idarucizumab is een doeltreffend en snel werkend antidotum van dabigatran bij ernstige bloeding of dringende heelkunde. Het neutraliseren van een anticoagulerende behandeling is echter niet zonder gevaar en gaat onder andere gepaard met een risico van trombo-embolische events. De anticoagulerende behandeling dient dus zo snel mogelijk opnieuw gestart te worden na controle van de hemostase. Er zijn nog geen antidota beschikbaar voor de andere directe orale anticoagulantia.

Idarucizumab (Praxbind®), een monoklonaal antilichaam en antidotum van dabigatran, is gecommercialiseerd sinds april 2016. Het wordt gebruikt in hospitaalmilieu wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd in geval van ernstige bloeding of dringende heelkunde. De werkzaamheid van idarucizumab werd onderzocht in een prospectieve cohortstudie (RE-VERSE AD) waarvan de preliminaire resultaten bij een beperkte patiëntengroep (90 patiënten) een normalisatie van de stollingstesten toonden binnen de minuten na toediening van idarucizumab [zie Folia mei 2016 en de update van de Transparantiefiches in de Folia van december 2016].

De resultaten betreffende de volledige cohort (503 patiënten) van de RE-VERSE AD-studie werden onlangs gepubliceerd.¹ De meerderheid van de patiënten werd behandeld met dabigatran ter preventie van CVA in het kader van voorkamerfibrillatie, en de gemiddelde leeftijd was 78 jaar. De studie omvat twee patiëntengroepen: 301 patiënten onder dabigatran behandeld met idarucizumab wegens ernstige bloeding, en 202 patiënten onder dabigatran behandeld met idarucizumab omwille van dringende heelkunde.

- In de groep met bloeding werd het bloeden gestopt binnen de 24 uur na toediening van idarucizumab bij 68 % van de patiënten, en de gemiddelde duur om hemostase te bereiken was 2,5 uur.
- In de groep met dringende heelkunde was de gemiddelde duur om de ingreep te starten 1,6 uur en 95 % van de patiënten vertoonde een normale hemostase tijdens de ingreep.

Na een follow-upperiode van 90 dagen werd in beide groepen een hoge mortaliteit van ongeveer 19 % vastgesteld; volgens de onderzoekers kan dit verklaard worden door de ernst van de onderliggende aandoening en de comorbiditeiten in deze relatief oudere populatie. Na 90 dagen werden trombotische events gerapporteerd bij ongeveer 7 % van de patiënten. De trombotische events traden vooral op bij patiënten bij wie de anticoagulerende behandeling niet opnieuw werd ingesteld na toediening van idarucizumab. Naast de overlijdens en de trombo-embolische events was er geen signaal van andere ernstige ongewenste effecten.

Commentaren

- Op basis van de resultaten van deze studie lijkt idarucizumab een snel en doeltreffend antidotum te zijn voor dabigatran in noodsituaties. Het gaat echter om een observationele studie zonder controlegroep. De neutralisatie van een anticoagulerende behandeling gaat gepaard met een risico van trombo-embolische events, en de anticoagulerende behandeling moet dus zo snel mogelijk opnieuw gestart worden in functie van de klinische situatie. In principe mag dabigatran opnieuw ingenomen worden 24 uur na toediening van idarucizumab.
- Er is nog geen antidotum beschikbaar voor de andere directe orale anticoagulantia (DOAC's). Studies over andexanet alfa, een antidotum voor de specifieke factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) zijn lopende.
- De ontwikkeling van antidota voor de DOAC's betekent een belangrijke stap vooruit in geval van ernstige bloeding of dringende heelkunde. Gezien het gebrek aan mogelijkheid van routinematige monitoring van de DOAC's in de dagelijkse praktijk, is het echter, ook in het licht van deze recente bevingen, niet noodzakelijk de vitamine K-antagonisten systematisch te vervangen bij goed gestabiliseerde patiënten, zeker niet bij de oudere [zie Folia december 2017].

Specifieke bronnen

1 CV Pollack, PA Reilly, J van Ryn et al. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41 (doi:10.1056/NEJMoa1707278)

2 Idarucizumab (Praxbind) for dabigatran (Pradaxa) reversal: what you should know. NPS MedecineWise (<https://www.nps.org.au/medical-info/clinical-topics/news/idarucizumab-praxbind-for-dabigatran-pradaxa-reversal-what-you-should-know>)

Patiënten met tandpijn: een belangrijke risicogroep voor accidentele paracetamolintoxicatie

Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. Te frequente inname van paracetamol aan te hoge dosering (opgelet voor de talrijke combinatiepreparaten die paracetamol bevatten!) kan ernstige levertoxiciteit veroorzaken, zeker in aanwezigheid van risicofactoren. Bij een patiënt met tandpijn is het belangrijk om van bij het eerste contact te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid pijnstillers, in het bijzonder paracetamol.

- Bij de patiënten die opgenomen worden in een spoedgevallendienst omwille van accidentele paracetamolintoxicatie, blijkt tandpijn de belangrijkste reden van de paracetamolinnamen te zijn. Dit blijkt uit meerdere observationele studies, bv. uit de Verenigde Staten (case-control studie¹), Frankrijk (spontane meldingen²) en het Verenigd Koninkrijk (retrospectieve cohortstudie³). Op het ogenblik dat een patiënt met tandpijn de arts, tandarts of apotheker contacteert, is het dan ook belangrijk te vragen of er reeds pijnstillers, in het bijzonder paracetamol, zijn ingenomen, en hoeveel. Inderdaad wijzen gegevens erop dat patiënten met tandpijn soms te lang en te frequent paracetamol innemen, soms in een te hoge dosis, met risico van paracetamolintoxicatie.

- Het te lang uitstellen van het tandartsbezoek (omwille van bijvoorbeeld de angst voor een ingreep of omdat de kostprijs een obstakel is) of de moeilijke toegang tot dringende tandheelkundige verzorging zijn factoren die een rol kunnen spelen in het overmatig gebruik van paracetamol door patiënten met tandpijn. Daarenboven worden door de patiënt, soms zonder dit te beseffen, meerdere preparaten met paracetamol ingenomen. Er zijn inderdaad talrijke combinatiepreparaten waarvan soms over het hoofd wordt gezien dat ze paracetamol bevatten. Vele preparaten met paracetamol zijn zonder voorschrift verkrijgbaar, wat de patiënt een vals gevoel van onschadelijkheid kan geven. Verpakkingen die in totaal meer dan 10,05 gram paracetamol bevatten, zijn enkel beschikbaar op voorschrift of op "schriftelijke aanvraag van de patiënt", maar zoals we in de Folia van december 2003 schreven, blijft de vraag of door het eisen van een schriftelijke aanvraag de problemen in verband met overdosering met paracetamol worden vermeden.

- Paracetamol bestaat als **monopreparaat** onder vele specialiteitsnamen; er zijn ook talrijke **combinatiepreparaten** met paracetamol (situatie op 1/1/2018):
 - paracetamol (400 mg / 500 mg) + coffeïne: Algostase®, Antigriphine®, Lonarid N®, Mann®, Panadol Plus®, Witte Kruis®.
 - paracetamol (200 mg / 250 mg / 400 mg) + acetylsalicylzuur + coffeïne: Excedryn®, Perdolan Compositum®, Troc®
 - paracetamol (200 mg) + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur: Afebryl®
 - paracetamol (500 mg) + codeïne: Algocod®, Dafalgan Codeïne®.
 - paracetamol (500 mg) + codeïne + coffeïne: Nevrine Codeïne®.
 - paracetamol (325 mg) + tramadol: Algotra®, Pontalsic®, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol KrKa®, Tramadol/Paracetamol Sandoz®, Tramadol/Paracetamol Teva®, Zaldiar®.
 - paracetamol (500 mg) + pseudo-efedrine: Niocitran®, Parasineg®, Sinutab®.
 - paracetamol (240 mg) + chloorfenamine: Rhinofebryl®
 - paracetamol (33,3 mg/ 5 ml) + benzoaat + guaifenesine + oxomemazine: Toplexil®
- De specialiteit met paracetamol in gereguleerde afgifte (Panadol Retard®) zal vermoedelijk in 2018 uit de markt genomen worden (zie ook de Nota onderaan dit artikel).

- Het is gekend dat paracetamol bij acute overdosering (vanaf 10 gram bij een volwassene, vanaf 150 mg/kg bij kinderen) ernstige leverschade kan veroorzaken, met soms nood voor levertransplantatie, of zelfs met fatale afloop. Ernstige leverschade kan echter ook optreden bij herhaalde inname van suprathérapeutische doses. Amerikaanse gegevens toonden dat bij herhaalde inname de mediane dagelijkse dosis paracetamol die geassocieerd was aan levertoxiciteit, 5 tot 7,5 g per dag bedroeg. In aanwezigheid van risicofactoren kan levertoxiciteit reeds optreden bij lagere hoeveelheden ingenomen paracetamol, zowel na acute overdosering als na chronisch gebruik [zie Folia april 2011]. Risicofactoren zijn: vasten, chronische ondervoeding, laag lichaamsgewicht (< 50 kg bij volwassenen), hoge leeftijd, leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ernstige nierinsufficiëntie. Ook gebruik van CYP-enzyminducerende geneesmiddelen (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine) zou een risicofactor kunnen zijn.

De levertoxiciteit van paracetamol wordt veroorzaakt door een metabooliet (N-acetyl-p-benzoquinone-imine of NAPQI) die in normale omstandigheden slechts beperkt gevormd wordt en volledig geneutraliseerd wordt door binding aan glutathion. Bij overproductie van de metabooliet (bv. bij overdosering) alsook bij tekort aan glutathion (bv. bij vasten of ondervoeding) treedt snel verzadiging op van het beschikbare glutathion, en kan de niet-gebonden metabooliet zijn toxisch effect op de lever uitoefenen [zie ook website van het Antigifcentrum].

- Het is noodzakelijk om van bij het eerste contact omwille van tandpijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol. De patiënt kan bij een paracetamolintoxicatie immers gedurende de eerste 24 uur nog totaal asymptomatisch zijn, of louter atypische symptomen (nausea, braken, malaise) vertonen, met pas nadien symptomen die wijzen op leverschade (pijn in het rechterbovenkwadrant, icterus, hepatische encefalopathie). Bij vermoeden van paracetamolintoxicatie is snelle doorverwijzing naar een spoedgevallendienst noodzakelijk, met indien nodig toediening van intraveneus N-acetylcysteïne, een glutathiondonor. [Details over de aanpak van paracetamolintoxicatie vallen buiten het onderwerp van dit artikel; we verwijzen naar de website van het Antigifcentrum.]

- Paracetamol is de eerste keuze voor de symptomatische behandeling van nociceptieve (niet-neuropathische) pijn en koorts, maar het gevaar van intoxicatie moet steeds voor ogen gehouden worden. Het is belangrijk de dosering te respecteren.

Dosering

- **Volw. ≥ 50 kg:**
 - per os: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d., maximum 4 g p.d.; in aanwezigheid van risicofactoren* maximum 3 g p.d.; bij nierinsufficiëntie een doseringsinterval van 6 à 8 uur respecteren.
 - parenteraal: tot maximum 4 x 1 g p.d., lager in aanwezigheid van risicofactoren*
- **Kind en volw. < 50 kg:**
 - per os: 15 mg/kg tot 4 x p.d. of 10 mg/kg tot 6 x p.d., maximum 60 mg/kg/dag; bij volw. < 50 kg met risicofactoren*: maximum 2 g p.d.

* **risicofactoren voor levertoxiciteit zijn o.a.:** *vasten, chronische ondervoeding, hoge leeftijd, leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ernstige nierinsufficiëntie [zie ook Repertorium, hoofdstuk 8.2.1.]*

- Het is mogelijk dat naast paracetamol ook andere analgetica (bv. acetylsalicylzuur, ibuprofen, tramadol...) soms overmatig ingenomen worden bij tandpijn, en eveneens kunnen leiden tot accidentele intoxicaties.

Nota

In tegenstelling met wat soms wordt gedacht, kan herhaalde inname van suprathérapeutische doses paracetamol aanleiding geven tot een intoxicatie met ernstige leverschade, en dit wordt terecht beklemtoond in dit artikel. Bij een overdosis paracetamol is een dringende evaluatie nodig om te bepalen of toediening van het antidoot N-acetylcysteïne nuttig is. Deze evaluatie is bij deze herhaalde inname niet eenvoudig omdat men zich in tegenstelling tot een acute intoxicatie niet kan steunen op een nomogram met de plasmaconcentratie van paracetamol. De evaluatie dient te gebeuren op basis van een risico-inschatting voor leverlijden die gebaseerd moet worden op meerdere factoren. In dit verband willen we erop wijzen dat bij een overdosis paracetamol met een preparaat met gereguleerde afgifte (Panadol Retard®) er reeds van bij een eerste inname sprake is van een herhaalde blootstelling, met dezelfde hogervermelde problemen van evaluatie voor toediening van N-acetylcysteïne. Daarenboven kan verwarring optreden omdat de patiënt niet steeds zal vermelden of hij al of niet een preparaat met gereguleerde afgifte innam of mogelijk zelfs een combinatie van beide. Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) heeft omwille van de te grote risico's bij overdosering recent beslist dat de paracetamolpreparaten met gereguleerde afgifte uit de markt moeten worden genomen [zie "Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking" in dit Folia-nummer, en EMA-bericht van 15/12/17].

Algemene bronnen

- Guggenheimer J en Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use. A review and update. *JADA* 2011;142(1):38-44
- Nayyer NV, Byers J en Marney C. Identifying adults at risk of paracetamol toxicity in the acute dental setting: development of a clinical algorithm. *British Dental Journal* 2014;216:229-35 (doi: 10.1038/sj.bdj.2014.146)

Specifieke bronnen

- 1 Vogel J, Heard KJ, Carlson C, Lange C en Mitchell G. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: A case control study. *Am J Emerg Med.* 2011;29(9):1125-9 (doi: 10.1016/j.ajem.2010.08.006)
- 2 Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011; 20: 996-1000 (doi: 10.1002/pds.2171)
- 3 Siddique I, Mahmood H en Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. *British Dental Journal* 2015;219:E6 (doi: 10.1038/sj.bdj.2015.706), met Commentary (Rice S. *British Dental Journal* 2019;263)

Recente informatie januari 2018**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- buprenorfine (wekelijkse transdermale pleister)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- pitolisant
- glecaprevir + pibrentasvir
- deoxycholzuur

Nieuwigheden in de oncologie

- cabozantinib

Schrappingen

- norethisteron
- ampicilline

▼: 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**buprenorfine (wekelijkse transdermale pleister)**

Buprenorfine (hoofdstuk 8.3.1.) is een opioïd analgeticum dat reeds beschikbaar is als transdermale pleister (te vervangen na maximaal 96 uur), als sublinguale tablet en als ampul voor injectie. Er is nu ook de specialiteit Buprenorphine Teva® op basis van buprenorfine als wekelijkse transdermale pleister (te vervangen om de 7 dagen). De wekelijkse transdermale pleisters bestaan in 3 verschillende doseringen die respectievelijk 5, 10 of 20 µg/u vrijstellen; ze hebben als indicatie de behandeling van niet-kankerpijn van matige intensiteit. De plaats van opioïden bij niet-kankerpijn is echter zeer beperkt [zie Folia september 2016], en de transdermale systemen laten geen snelle aanpassing van de dosering toe.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**pitolisant**

Pitolisant (**Wakix**®▼; hoofdstuk 10.4.), een krachtige histamine H₃-receptorantagonist/inverse agonist die de vrijstelling van histamine in de hersenen verhoogt, heeft als indicatie de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie. Het gaat om een weesgeneesmiddel. Gezien narcolepsie slechts zelden voorkomt en het aantal patiënten dat in de klinische studies is opgenomen, beperkt is, zijn er weinig gegevens over de veiligheid van pitolisant. De voornaamste ongewenste effecten zijn neuropsychische effecten zoals depressie, nausea, braken en gewichtstoename. Verlenging van het QT-interval is niet uitgesloten. De werkzaamheid van pitolisant zou kunnen verminderd worden door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals tricyclische antidepressiva en H₁-antihistaminica; pitolisant is een substraat en inductor van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van CYP2D6. In twee gerandomiseerde dubbelblinde studies was pitolisant na 8 weken niet doeltreffender dan modafinil. Vergelijkende studies met de andere voorgestelde behandelingen voor de behandeling van narcolepsie zoals oxybaat of methylfenidaat zijn niet beschikbaar. De kostprijs voor één maand behandeling met pitolisant (aan een dosis van 18 mg p.d.) bedraagt € 370.¹

glecaprevir + pibrentasvir

De associatie glecaprevir + pibrentasvir (**Maviret**®▼; hoofdstuk 11.4.5.) is een nieuwe associatie op basis van direct werkende antivirale middelen met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. Glecaprevir en pibrentasvir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus. De voornaamste ongewenste effecten van direct werkende antivirale middelen zijn moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid en gastro-intestinale stoornissen; het EMA gaf recent een advies over onder andere het risico van reactivatie van hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie [zie Folia maart 2017]. De direct werkende antivirale middelen geven talrijke medicamenteuze interacties; glecaprevir en pibrentasvir zijn inhibitoren van P-gp. Net als met de andere direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C zijn in kortetermijnstudies (8 tot 16 weken) bemoedigende resultaten gevonden in termen van virale respons (eradicatiepercentage > 90%). Hun doeltreffendheid op de complicaties van hepatitis C en hun veiligheid op lange termijn zijn echter niet duidelijk vastgesteld. Gezien hun zeer hoge kostprijs is het gebruik van deze geneesmiddelen momenteel beperkt [zie ook Folia september 2014 en november 2017]. De kostprijs voor één maand behandeling met Maviret® bedraagt € 15.900.²

deoxycholzuur

De specialiteit **Belkyra**® op basis van deoxycholzuur (hoofdstuk 15.12.) wordt (omwille van zijn cytolytische effecten) gebruikt in lokale subcutane injectie voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin. De voornaamste ongewenste effecten zijn lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats; zenuwbeschadiging werd eveneens gemeld. De veiligheid van injecties met een cytolytisch preparaat in de buurt van vitale structuren moet echter nog geëvalueerd worden. In de klinische studies is deoxycholzuur werkzaam gebleken om het vetvolume ter hoogte van de onderkin te verminderen en de patiënttevredenheid te verbeteren, maar de risico-batenverhouding van een dergelijke, louter esthetische behandeling is twijfelachtig. De kostprijs bedraagt € 860 voor 4 flacons van 2 ml (maximaal 10 ml per behandelingssessie).³

Nieuwigheden in de oncologie

cabozantinib

Cabozantinib (**Cabometyx**®▼; hoofdstuk 13.7.), een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen, wordt langs orale weg gebruikt bij de behandeling van gevorderd niercarcinoom na falen van een antitumorale behandeling gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). De voornaamste ongewenste effecten van cabozantinib zijn QT-verlenging met risico van *torsades de pointes*, gastro-intestinale stoornissen, hand-voetsyndroom, rash, artralgie, bloeding, schildklierandoeningen, arteriële hypertensie, arteriële en veneuze trombo-embolische events. Cabozantinib is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp. Het is moeilijk om de plaats van cabozantinib te bepalen ten opzichte van de andere behandelingen voorgesteld bij niercarcinoom.⁴

Schrappingen

norethisteron

De specialiteit **Primolut-Nor**® (hoofdstuk 6.6.) is uit de markt genomen en er bestaat geen monopreparaat meer op basis van het progestageen norethisteron. Norethisteron wordt nog met estradiol gebruikt in bepaalde oestroprogestagene associaties voor de hormonale substitutie in de menopauze.

ampicilline

De specialiteit **Pentrexyl**® (hoofdstuk 11.1.1.1.3.) is uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van ampicilline. Gezien de aminopenicillines hetzelfde antibacterieel spectrum hebben, kan amoxicilline als alternatief gebruikt worden.

Specifieke bronnen

¹ Pitolisant et narcolepsie. La Revue Prescrire 2017 ; 37 : 333-1 à 5 ; Pitolisant for narcolepsy. DTB 2017 ; 55 : 6-8

² Mavyret and Vosevi- Two new combinations for chronic HCV infection. The Medical Letter 2017; 59:166-170

³ Deoxycholic acid for double chin. The Medical Letter 2015 ; 57 : 165

⁴ Cabozantinib et cancer du rein avancé. La Revue Prescrire 2017 ; 37 : 735-737

Cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. The Medical Letter 2016 ; 58 : e97

Geneesmiddelenbewaking

PRAC adviseert om paracetamol met gereguleerde afgifte uit de markt te halen*[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 15/12/17]*

Het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft op 1 december 2017 het advies gegeven om specialiteiten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte uit de markt te halen in alle Europese lidstaten, omwille van te grote risico's bij overdosis.¹ In België is er één specialiteit op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte (Panadol Retard®) waarop het PRAC-advies van toepassing is. Voor specialiteiten met paracetamol met normale (niet-gereguleerde) afgifte heeft deze maatregel geen gevolgen.

Volgens het PRAC is er bij specialiteiten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte een te groot risico bij overdosis, omdat de protocols voor de aanpak van een paracetamol-intoxicatie ontworpen zijn voor preparaten met normale afgifte, en dus niet van toepassing zijn op preparaten met gereguleerde afgifte. Daarenboven is het in veel gevallen van intoxicatie onbekend of al dan niet een preparaat met gereguleerde afgifte werd gebruikt, waardoor de aanpak van een intoxicatie sterk bemoeilijkt wordt. Het PRAC heeft duidelijk geoordeeld dat de beperkte potentiële meerwaarde (bv. bij patiënten met nachtelijke pijn) onvoldoende is ten opzichte van de toegenomen risico's van paracetamolintoxicatie met dit preparaat.

Commentaar van het BCFI

Elk vermoeden van overdosis paracetamol vereist een dringende aanpak; tegelijkertijd is een overdosis paracetamol heel complex om in te schatten. Daarenboven kan een paracetamolintoxicatie gemakkelijk klinisch miskend worden omwille van een soms volledig asymptomatisch verloop in de eerste 24 uur of omwille van een schijnbare verbetering van de klinische symptomen in de eerste 24 à 72 uur na de inname.² Wanneer een paracetamolintoxicatie echter niet in de eerste uren na inname wordt behandeld met het antidoot N-acetylcysteïne, kan ernstige levernecrose optreden met zelfs nood aan levertransplantatie of overlijden als gevolg. [Details over de aanpak van paracetamolintoxicatie vallen buiten het onderwerp van dit artikel; we verwijzen naar de website van het Antigifcentrum].

Het langwerkend preparaat geeft daarenboven ook nog problemen voor de spoedartsen om een correcte spiegel te bepalen. De complexere aanpak van een intoxicatie met paracetamol met gereguleerde afgifte is een belangrijk argument om het gebruik van dergelijke specialiteiten te ontmoedigen en maatregelen op te leggen om overdosering te vermijden.

Specifieke bronnen

1 PRAC confirms that modified-release paracetamol should be suspended from market (gepubliceerd op 01/12/2017) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Paracetamol-modified_release/human_referral_prac_000062.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

2 <http://www.antigifcentrum.be/medische-professionals/artikels-voor-medische-professionals/behandeling-van-paracetamol-intoxicaties>

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.