

Lezersbrief

In het artikel « Indicaties en **contra-indicaties van metformine** », verschenen in de Folia van december 2008, wordt vermeld dat matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 60 ml/minuut) niet meer zou mogen beschouwd worden als absolute contra-indicatie van metformine.

Een lezer stelt ons een vraag in dat verband. Voor de duidelijkheid citeren we het referentie-artikel: "Toch mag het besluit op dit ogenblik zijn dat zolang de GFR (creatinineklaring) meer dan 60 (en allicht meer dan 40) ml/min is, men ongestoord metformine kan opstarten of handhaven."

Flash

- De **nieuwe website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)** www.fagg.be is beschikbaar.

Zorgverstrekkers worden uitgenodigd zich in te schrijven op het "News van het FAGG" om snel op de hoogte te worden gebracht van de publicatie van berichten in het domein dat hen interesseert, maar vooral om gewaarschuwd te worden bij eventuele problemen in

verband met de veiligheid, de kwaliteit, het gebruik of de beschikbaarheid van geneesmiddelen of gezondheidsproducten. Nog steeds met het oog op een open dialoog met zijn partners heeft het FAGG van de lancering van de website gebruik gemaakt om het Agentschap van een algemeen e-mail-adres te voorzien: welcome@fagg-afmps.be. Via dat adres kan iedereen – burgers en zorgverstrekkers – voortaan contact opnemen met het Agentschap.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

GENETISCHE FACTOREN IN HET ONSTAAN VAN ONGEWENSTE EFFECTEN

Er is meer en meer aandacht voor de rol van genetische factoren in het ontstaan van ongewenste effecten. De genen waarvan men op dit ogenblik weet dat ze kunnen geassocieerd zijn aan het ontstaan van ongewenste effecten, worden onderverdeeld in volgende groepen: (1) genen die coderen voor enzymen die tussenkomen in de afbraak van geneesmiddelen, (2) genen

die coderen voor transporteiwitten en (3) genen die coderen voor humane leukocytenantigenen (HLA's) [*New Engl J Med* 2008;359:856-8].

- In verband met de genen die coderen voor enzymen die tussenkomen in de afbraak van geneesmiddelen, is het genetische polymorfisme ter hoogte van CYP2D6 een bekend voorbeeld

Personen bij wie het gen dat codeert voor CYP2D6 inactief of afwezig is (“poor metabolizers”), breken geneesmiddelen die substraat zijn voor dit enzym (bv. bepaalde anti-aritmica en anti-epileptica, zie tabel in Inleiding van het Repertorium) trager af dan “extensive metabolizers”, met mogelijk verhoogde plasmaspiegels en toxiciteit [zie Folia augustus 2003]. Varianten in de genen die coderen voor de CYP-isoenzymen betrokken in het metabolisme van clopidogrel en warfarine, kunnen verantwoordelijk zijn voor een veranderinge gevoeligheid voor deze antitrombotica (zie blz. 13 in dit nummer).

- In verband met de genen die coderen voor transporteiwitten, suggereren recente gegevens dat varianten in het *SLCO1B1*-gen, een gen dat codeert voor een organische aniontransporter, zouden geassocieerd zijn aan een hoger risico van *spiertoxiciteit* door *simvastatine*, althans de milde en reversibele vormen ervan [New Engl J Med 2008;359:789-99]. Of deze varianten ook een rol spelen in het ontstaan van rhabdomyolyse, de zeldzame, maar ernstige vorm van spiertoxiciteit door statines, is niet bekend.
- In verband met de HLA's is er recent aandacht voor volgende reacties.
 - Voor *abacavir* (Ziagen®), een nucleoside reverse-transcriptaseremmer gebruikt bij HIV-infectie, blijken *overgevoeligheidsreacties* veel frequenter te zijn bij patiënten die drager zijn van het HLA-B5701-allel dan bij patiënten die geen drager zijn: frequentie van ongeveer 60% versus ongeveer

4%. Dragerschap wordt in de West-Europese bevolking geschat op 5 à 7%. Deze reacties, die zeer ernstig kunnen zijn, worden gekenmerkt door koorts, huidrupties, gastro-intestinale stoornissen en/of respiratoire problemen. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Ziagen® wordt aanbevolen om, vooraleer een behandeling te starten, de aanwezigheid van het HLA-B5701-allel na te gaan. Enkel wanneer er geen andere therapeutische opties zijn, mag bij patiënten die drager zijn van dit allel, een behandeling met abacavir worden gestart. Dit gebeurt uiteraard mits nauwgezette opvolging voor toxiciteit. [Info o.a. via www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/abacavirHCP.htm]

- Voor *carbamazepine* blijken *Stevens-Johnson syndroom* en *Lyell-syndroom* frequenter op te treden bij patiënten die drager zijn van het HLA-B1502-allel dan bij patiënten die geen drager zijn: frequentie van 1 à 10 per 1.000 versus 1 à 6 per 10.000. Dragerschap komt enkel voor bij personen van Aziatische oorsprong. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) raadt aan om de aanwezigheid van het HLA-B1502-allel na te gaan bij patiënten van Aziatische oorsprong bij wie behandeling met carbamazepine overwogen wordt [www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm]. In de SKP van de specialiteiten in België wordt deze aanbeveling niet vermeld (situatie op 15/01/09).