

[9, 13]. Patiënt A is vijf dagen gelijktijdig met simvastatine en erytromycine behandeld geweest. Patiënt B ontving anderhalve dag een relatief lage dosering van erytromycine nadat het simvastatinegebruik was gestaakt – maar waarschijnlijk was de concentratie van simvastatine nog aanzienlijk verhoogd door de op dat moment al verminderde nierfunctie. Erytromycine wordt, sinds cisapride niet meer verkrijgbaar is, vaker op de ICU gebruikt als prokineticum [14, 15]. Door het geringe metabolisme van pravastatine door CYP-enzymen is spiegelverhoging als gevolg rbdomyolyse minder waarschijnlijk. Andere geneesmiddelen die CYP3A4 niet remmen maar net als statinen een substraat zijn, zullen in principe geen verhoogde kans op rbdomyolyse geven.

Gezien de gunstige effecten van statinen op het klinische beloop bij patiënten met bacteriële infecties, zou men kunnen overwegen statinen in te zetten bij de behandeling van sepsis [6]. Het veronderstelde werkingsmechanisme is remming van endotheliumceldisfunctie met als gevolg up-regulering van stikstofoxidesynthese door endotheelweefsel en blokkering van immuuncelreceptoren. Ook het positieve effect op oxidatieve fosforylering tijdens sepsis zou gunstig zijn [4, 16]. Maar gezien de hoge incidentie van nier- en leverfunctiestoornissen dient men vooralsnog terughoudend te zijn en macrolide-antibiotica (alsmede andere remmers van CYP3A4) niet met statinen te combineren. Gezien de beschreven metabole processen is deze interactie het sterkst voor simvastatine. Deze waarschuwing staat weliswaar ook in de bijsluitertekst voor simvastatine vermeld, maar de klinische kennis van deze interactie is vooralsnog onvoldoende gebleken. Omdat pravastatine geen CYP3A4-substraat is, heeft dit middel op theoretische gronden een lichte voorkeur in een setting met verhoogde kans op rbdomyolyse en gelijktijdig gebruik van CYP-enzymremmers.

S.R. Postma: arts-assistent; P.H.M. Egbers: intensivist; Afdeling intensieve geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

J.I. van der Spoel en dr. P.H.J. van der Voort: intensivisten; Afdeling intensieve geneeskunde; dr. E.J.F. Franssen: ziekenhuisapotheker; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Correspondentie: dr. P.H.J. van der Voort, p.h.j.vandervoort@olv.gn.nl.

LITERATUUR

- 1 Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-64.
- 2 Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):95C-7C.
- 3 Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006;119:400-9.
- 4 Corona A, Raimondi F, Singer M. Statin use and mortality in the bacteremic critically ill patient. *Crit Care Med.* 2006;34:1270-2.
- 5 Almog Y, Novack V, Eisinger M, et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med.* 2007;35(2):372-8.
- 6 Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis.* 2006;6:242-8.
- 7 Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation.* 2004;110:880-5.
- 8 Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32:1248-51.
- 9 Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1096-107.
- 10 Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ.* 1999;161:1281-6.
- 11 Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:226-9.
- 12 Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Metabolism of carbohydrates, and formation of adenosine triphosphate. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 772-80.
- 13 Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2001;35:26-31.
- 14 Corke C. Gastric emptying in the critically ill patient. *Crit Care Resusc.* 1999;1:39-44.
- 15 Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1237-41.
- 16 Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med.* 2006;34:1080-6.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Individuele factoren voorspellen farmacokinetische variatie van mycofenolzuur

Jos Kosterink

De farmacokinetiek van mycofenolzuur (MPA), de actieve immunosuppressieve component van de prodrug mycofenolaatmofetil (MMF), is uitgebreid onderzocht bij niertransplantatiepatiënten. Uit deze onderzoeken is onder meer gebleken dat er een relatie is tussen de *area under the curve* (AUC_{12h}) van MPA en het risico van acute afstoting.

Tevens laten de studies zien dat er een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek is. Daarnaast wordt de farmacokinetiek gecompliceerd door een toename van de blootstelling aan MPA met 30-50 % tussen de eerste week en de periode 1-6 maanden na transplantatie. De reden is een verminderde klaring van MPA.

Van Hest e.a. hebben de tijdsafhankelijke klaring van MPA onderzocht middels een populatiefarmacokinetische meta-analyse en getest of de variatie verklaard kan worden door covariate effecten. 1894 concentratie-tijd-profielen van MPA van 468 niertransplantatiepatiënten werden retrospectief geanalyseerd met behulp van *nonlinear mixed effect modelling*.

Het beschreven model voorspelde dat de klaring zou afnemen van 35 l/h in de eerste week na transplantatie tot 17 l/h na 6 maanden. In een covariaat model bleken uiteindelijk de creatinineklaring, de albumineconcentratie, de hemoglobineconcentratie en de *pre-dose* ciclosporineconcentratie respectievelijk 19 %, 12 %, 4 % en 3 % van

de intra-individuele variatie van de MPA-klaring te verklaren. De auteurs concluderen dan ook dat het monitoren van de genoemde parameters de veranderingen van de MPA-blootstelling in de tijd kunnen voorspellen. Dit kan gebruikt worden om te beslissen wanneer MPA-blootstelling gemeten moet worden om een bepaalde MPA-concentratie te bereiken en te handhaven met een gelimiteerde monstername.

van Hest RM, van Gelder T, Bouw R, Goggin T, Gordon R, Mamelok RD, Mathot RA. Time-dependent clearance of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. Ter perse.

Opnamen wegens interacties gekwantificeerd

Toine Egberts

De afgelopen jaren zijn interacties tussen geneesmiddelen een belangrijke bron van iatrogene schade gebleken. De exacte omvang is echter onbekend. Becker e.a. beschrijven de resultaten van een literatuurreview naar de relatie tussen geneesmiddel-geneesmiddel-interacties en ziekenhuisopnamen dan wel bezoeken aan de spoedeisende hulp. Via Medline en Embase werden 23 artikelen geïdentificeerd die betrekking hebben op dit onderwerp en die gepubliceerd zijn tussen 1990 en 2006. Deze artikelen laten zien dat interacties tussen geneesmiddelen verantwoordelijk zijn voor 0,05 % van alle bezoeken aan de spoedeisende hulp en 0,6 % van alle ziekenhuisopnamen. Bij oudere patiënten was dit maar liefst 4,8 %. De incidentieschattingen liepen tussen de afzonderlijke onderzoeken echter zeer uiteen. Interacties met NSAID's en met cardiovasculaire geneesmiddelen waren de belangrijkste oorzaken.

De belangrijkste klinische redenen voor de ziekenhuisopname dan wel bezoek aan de spoedeisende hulp waren gastro-intestinale bloedingen, hypertensie, hypotensie en hartritme stoornissen. Deze literatuurreview laat zien dat interacties tussen geneesmiddelen een deel van de ziekenhuisopnamen dan wel bezoeken aan de spoedeisende hulp kunnen verklaren. Bij het merendeel van deze gevallen is een beperkt aantal geneesmiddelgroepen betrokken en ook het aantal klinische uitkomsten is niet groot. Dit geeft zorgverleners de mogelijkheid een gerichte risicomanagementstrategie toe te passen.

Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Ter perse. DOI: 10.1002/pds.1351.

Steeds meer osteoporosepreventie bij hoogrisicopatiënten

Jos Kosterink

Onderzoek heeft aangetoond dat chronische gebruikers van corticosteroiden worden onderbehandeld met betrekking tot osteoporosepreventie en het daaraan gekoppelde verhoogde risico op fracturen. Duyvendak e.a. hadden als doel trends te ontdekken in de preventie bij chronische corticosteroïdegebruikers in Nederland van 2001-2005 en om voorspellers te identificeren voor bisfosfonaatprofylaxe.

Uitgiftegegevens werden betrokken van 9 openbare apotheken. Alle doseringen van corticosteroiden werden omgerekend naar prednisononequivalenten. Volgens de Nederlandse richtlijn (2002) moeten patiënten met een corticosteroïdegebruik van langer dan 90 dagen bisfosfonaatprofylaxe krijgen. Deze patiënten werden in de studie geïnccludeerd en vervolgens werd multivariate logistische regressie gebruikt om voorspellers te identificeren voor het krijgen van profylaxe.

Er werden 615 patiënten geïdentificeerd die profylaxe moesten hebben. In de periode 2001-2005 nam het gebruik van bisfosfonaten

toe van 38 % naar 54 % ($p < 0,001$). Vrouwen kregen meer bisfosfonaten voorgeschreven dan mannen (61 % versus 39 %; $p < 0,002$); dit verschil bleek ook bij andere behandelingen (72 % versus 45 %; $p < 0,001$).

Multivariate analyse liet zien dat langer gebruik van corticosteroiden en het gebruik van een *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD) onafhankelijke voorspellers zijn voor bisfosfonaatgebruik. Het gebruik van inhalatiemedicatie was een negatieve voorspeller. De auteurs concluderen dat er een sterke toename is in osteoporosepreventie bij hoogrisicopatiënten, en ook dat vrouwen redelijk worden behandeld en mannen daarbij achterblijven. Dit betekent dat er meer aandacht nodig is voor de osteoporosepreventie bij mannen.

Duyvendak M, Naunton M, Atthobari J, van den Berg PB, Brouwers JR. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int*. Ter perse.