

- 5 Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, et al. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2004;58:167-74.
- 6 Gibbs JE, Walker MC, Cock HR. Levetiracetam: Antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia.* 2006;47:469-78.
- 7 Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults. A study of 13 episodes. *Eur Neurol.* 2005;54:34-8.
- 8 Lowenstein DH, Blecl T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40:120-2.
- 9 Uges J, Le Brun P, Touw D. Compatibility of levetiracetam (Keppra) and clonazepam (Rivotril) solutions for injection [abstract]. *Epilepsia.* 2007;48:S109.
- 10 Snoeck E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, et al. Modeling and simulation of intravenous levetiracetam pharmacokinetic profiles in children to evaluate dose adaptation rules. *Epilepsy Res.* 2007;76:140-7.
- 11 Chen JWY, Naylor DE, Wasterlain CG. Advances in the pathophysiology of status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:57-15.
- 12 Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, et al. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology.* 2005;65:1316-8.
- 13 Ramael S, de Smedt F, Toubanc N, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multi-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther.* 2006;28:734-44.
- 14 Ramael S, Daoust A, Otoul C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia.* 2006;47:1128-35.
- 15 Baulac M, Brodie MJ, Elger CE, et al. Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2007;48:589-52.
- 16 Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-24.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Hoe houden apotheketeams zich aan de Nederlandse richtlijnen bij de afhandeling van geneesmiddeleninteracties?

Ada Stuurman-Bieze

Buurma e.a. beoordeelden de afhandeling van zestien potentieel gevaarlijke geneesmiddeleninteracties. Twaalf interacties betreffen antibiotica of antimycotica en twee betreffen remmers van fosfodiësterase type 5, zodat het meestal gaat over nieuw opgetreden interacties. De interacties zijn zo gekozen dat vervanging van een van de betrokken geneesmiddelen de aanbevolen afhandeling of een van de mogelijke afhandelingen is.

In 2005 verzamelden 149 apothekers, allen gebruikers van Pharmacom, gedurende dertien weken de opgetreden signalen van de zestien interacties met een speciaal ontwikkeld computerprogramma. Bij optreden van een van deze interacties stuurden de onderzoekers de apothekers vragenlijsten, voor informatie over leeftijd, geslacht en actueel geneesmiddelengebruik van de patiënt, over de voorschrijver(s) en over de afhandeling van de interactie. De signalen betroffen evenveel mannen als vrouwen, de gemiddelde leeftijd was 64,5 jaar en de actuele comedificatie bedroeg 6,4 verschillende middelen (spreiding 0-22).

Uiteindelijk werden 610 nieuw-opgetreden interactiesignalen beoordeeld, waarvan 423 (69,3%) volgens de richtlijnen zijn afgehandeld. Vijf interacties met coumarines, statines of tricyclische antidepressiva (totaal 391 signalen) zijn in 82-96% conform de richtlijnen afgehandeld, maar interacties met digoxine of theofylline (totaal 183 signalen) scoorden veel lager. De interactie tussen fosfodiësteraseremmers en nitraten is zelfs bij maar 1 van de 36 signalen juist afgehandeld. Afwijkende afhandelingen zijn niet altijd het doorlaten of negeren van de interactie, maar ook overbodige acties en onjuiste beslissingen zoals (tijdelijk) stoppen van

het verkeerde geneesmiddel of onrecht verlagen van een dosering. De auteurs concluderen dat, als er meerdere opties geadviseerd werden, de vervanging van een geneesmiddel meestal niet de gekozen afhandeling was. Voor signalen waarbij vervanging van een der middelen de enige afhandelingsoptie was, werd maar in 9,2% van de 65 gevallen volgens de richtlijn gehandeld.

De interacties zijn slechts in 125 gevallen (20,5%) intern in de apotheek afgehandeld, in de andere gevallen is contact opgenomen met de arts of de trombosedienst en/of heeft de patiënt (72,8%) een advies gekregen. Van alle 610 signalen is in 137 gevallen (22,5%) direct overleg gepleegd met de voorschrijver. In deze gevallen is een lagere overeenstemming met de richtlijn gevonden (77/137; 56,2%) dan bij het complete eindresultaat (69,3%). De soort voorschrijver of de betrokkenheid van meerdere voorschrijvers bij een interactie had geen invloed op het resultaat van de afhandeling.

Mannen, patiënten ouder dan 75 jaar en/of met meer dan zeven verschillende geneesmiddelen lopen de meeste kans dat de richtlijn voor de afhandeling van een opgetreden interactie niet wordt gevolgd! Dit fenomeen wordt wel omschreven als de *treatment-risk paradox*. De auteurs geven aan dat nader onderzoek hiernaar gewenst is, omdat juist bij ouderen en polyfarmaciepatiënten doelgerichte actie nodig lijkt.

Buurma H, Schalekamp T, Egberts ACG, de Smet PAGM. Compliance with national guidelines for the management of drug-drug interactions in Dutch community pharmacies. *Ann Pharmacother.* 2007;41:2024-31.