

Veiligheid en farmacokinetiek van levetiracetam intraveneus *add-on* bij status epilepticus

Joris Uges^{ab*}, Marc van Huizen^b, Jeroen Engelsman^b, Erik Wilms^{ab}, Daan Touw^a, Els Peeters^b en Charles Vecht^b

^a Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

^b Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.

* Correspondentie: j.uges@ahz.nl.

Kernpunten

- Na gebruik van levetiracetam intraveneus bij status epilepticus zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen.
- Status epilepticus heeft geen invloed op de farmacokinetiek van levetiracetam intraveneus.
- Toevoeging van levetiracetam intraveneus aan de behandeling van status epilepticus doet de ademhalingsdepressie niet toenemen.
- Levetiracetam 2500 mg intraveneus kan probleemloos in korte tijd worden toegediend.
- Hoge doses levetiracetam intraveneus bij status epilepticus resulteren mogelijk in verlengde post-ictale verschijnselen.

Status epilepticus is een ziektebeeld dat gepaard gaat met ernstige morbiditeit en mortaliteit. Desondanks is weinig onderzoek gaande naar de farmacotherapeutische behandeling van patiënten met deze aandoening. De meeste informatie is beschikbaar over de initiële therapie met buccaal, intranasaal, rectaal of intraveneus gedoseerde benzodiazepinen. Indien de status epilepticus hiermee niet wordt gecoupeerd, is andere (intraveneuze) behandeling noodzakelijk. Helaas is het aantal anti-epileptica met intraveneuze formulering gering, waardoor de behandelopties beperkt zijn.

Sinds 2006 is de intraveneuze formulering van levetiracetam geregistreerd. Levetiracetam heeft een ander werkingsmechanisme dan andere bij status epilepticus gebruikte anti-epileptica. De orale formulering van dit anti-epilepticum heeft zich reeds bewezen bij de behandeling van epilepsie [1-3]. Experimentele diermodellen van status epilepticus met levetiracetam zijn veelbelovend [4-6] en bij enkele patiënten met status epilepticus zijn positieve resultaten gemeld. Mogelijk zou levetiracetam een goed alternatief zijn bij refractaire status epilepticus en de uitkomst daarvan kunnen verbeteren [7].

We beschrijven hier de resultaten van een prospectieve studie met als doelstelling de veiligheid te bepalen van levetiracetam, toegevoegd aan de standaard behandeling, bij patiënten met status epilepticus. Daarnaast is een farmacokinetisch populatiemodel van levetiracetam bij patiënten met status epilepticus gemaakt. Door dit model te vergelijken met farmacokinetische

Abstract

Safety and pharmacokinetics of intravenous add-on levetiracetam in status epilepticus

Objective

To evaluate safety of intravenous levetiracetam added to the standard therapeutic regimen in adults with status epilepticus, and to assess a population pharmacokinetic model for intravenous levetiracetam in patients with status epilepticus.

Design

Prospective, single-centre, single-arm, open-label study.

Methods

In 12 adults presenting with status epilepticus, levetiracetam 2500 mg intravenous was added as soon as possible to standardized protocol. During 24 hours of follow-up, patients were observed for any clinically relevant side effects. A population pharmacokinetic model was developed by iterative two-stage Bayesian analysis and compared to pharmacokinetic data of healthy volunteers.

Results

11 patients with a median age of 60 years were included in the per protocol analysis. 5 were diagnosed as having generalised-convulsive status epilepticus, 5 as partial-convulsive status epilepticus and 1 as a non-convulsive status epilepticus. Blood samples for pharmacokinetic analysis were available for 10 patients. No serious side effects could be directly related to the intravenous administration of levetiracetam. A two-compartment population pharmacokinetic model gave the best description of intravenous levetiracetam pharmacokinetics. Mean (SD) population parameters included volume of distribution of central compartment: 0.45 (0.084) l/kg, and total body clearance: 0.048 (0.0147) l·h⁻¹·kg⁻¹. Mean maximum plasma concentration was 85 (19) mg/l. No large deviations from the known pharmacokinetic of intravenous levetiracetam in healthy volunteers were observed.

Conclusion

The addition of intravenous levetiracetam to the standard regimen for controlling status epilepticus seems feasible and safe. Pharmacokinetic data of intravenous levetiracetam in patients with status epilepticus correspond to earlier values derived from healthy volunteers, confirming a two-compartment population model.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(8):188-192

gegevens uit de veiligheidsstudies met gezonde vrijwilligers, is getracht het gevonden veiligheidsprofiel te ondersteunen.

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken**

Patiënt	Geslacht (m/v)	Leeftijd (jr)	Gewicht (kg)	Type SE	Duur SE bij aanvang therapie	Epilepsie in de historie	AE-gebruik	Oorzaak SE
A	v	50	125	NCSE	>6 uur	nee	nee	acuut subduraal hematoom/alcoholisme
B	v	75	50	FSE	4 uur	ja (+ SE)	VAL	hersensbloeding
C	m	70	45	FSE	30-60 min	ja (+ SE)	VAL, LEV	hersensbloeding
D	m	44	73	GCSE	120 min	ja	VAL, LEV	congenitale hersenafwijking
E	m	53	95	FSE	15 min	nee	nee	meningo-encefalitis
F	v	62	73	FSE	150 min	nee	nee	hersensbloeding
G	m	45	98	GCSE	45 min	ja	VAL	glioblastoma
H	m	72	82	FSE	onbekend	ja	VAL	glioblastoma
I	m	51	86	GCSE	60 min	ja	VAL	alcoholisme/dementie
J	v	60	120	GCSE	10 min	nee	nee	metabool
K	m	64	64	GCSE	20 min	nee	nee	hyponatriëmie

AE: anti-epilepticum; FSE: focale status epilepticus; GCSE: gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus; LEV: levetiracetam; NCSE: niet-convulsieve status epilepticus; SE: status epilepticus; VAL: valproïnezuur.

Methoden

De onderzoekspopulatie bestond uit 12 patiënten die zich op de eerste hulp of in het ziekenhuis presenteerden met een status epilepticus volgens de 'operationele definitie' van status epilepticus [8]: patiënten met 5 minuten of langer durende epileptische activiteit. Geëxcludeerd zijn kinderen (<18 jaar), zwangere vrouwen of vrouwen jonger dan 50 jaar zonder informatie over potentiële zwangerschap. Allergie voor levetiracetam of een dagelijkse dosering van levetiracetam 2000 mg of meer, indien (anamnestisch) bekend, golden ook als reden tot exclusie.

Na inclusie werd in 5 minuten levetiracetam 2500 mg intraveneus aan de medicamenteuze behandeling toegevoegd. Het infuus werd zo snel als mogelijk na inclusie toegediend, ongeacht de duur van de status epilepticus of de reeds gegeven medicatie. De standaardbehandeling van status epilepticus bestond uit herhaalde giften van clonazepam 1 mg intraveneus, zo nodig gevolgd door fenytoïne of valproïnezuur en vervolgens midazolam, propofol of pentobarbital. Tijdens de levetiracetamtoediening is desgewenst, via de Y-site van de katheter, extra clonazepam toegediend [9].

De patiënten zijn gedurende 24 uur intensief gecontroleerd op respiratoire, cardiale of allergische symptomen en andere bijwerkingen. Voor en direct na infusie, en na 1, 5 en 20 uur zijn bloedmonsters afgenomen. De afnametijdstoppen zijn berekend volgens een optimale afnamestrategie. Het populatiefarmacokinetische model is bepaald met een Bayesiaanse analyse (beide: MwPharm, versie 3.60). Het populatiemodel is vergeleken met de in

de literatuur beschikbare farmacokinetische informatie over levetiracetam intraveneus bij gezonde vrijwilligers [10].

Het onderzoek is goedgekeurd door de regionale Medisch Ethische Toetsing Commissie. Indien bij inclusie geen familie van de eerste graad aanwezig was, kon informed consent achteraf worden verkregen.

Resultaten**Studiepopulatie**

Van november 2006 tot augustus 2007 hebben zich 16 patiënten met status epilepticus gepresenteerd, van wie 12 de studiemedicatie toegediend hebben gekregen. De overige 4 voldeden niet aan de inclusiecriteria of de omstandigheden maakten inclusie onmogelijk. Van de 12 geïnccludeerde patiënten is 1 patiënt later geëxcludeerd omdat hij niet aan de criteria voldeed. Van alle patiënten is informed consent verkregen.

De populatie is beschreven in tabel 1. Het betreft 7 mannen en 4 vrouwen met een mediane leeftijd van 60 jaar (spreiding 44-75), van wie 5 met gegeneraliseerd-convulsieve status epilepticus, 5 met partiële status epilepticus en 1 met niet-convulsieve status epilepticus. Alle patiënten kregen benzodiazepinen als initiële behandeling. De patiënt met niet-convulsieve status epilepticus is 9 dagen na inclusie, zonder aanneemelijke relatie met de levetiracetamtoediening, overleden ten gevolge van multiorgaanfalen.

Tabel 2

Medicatiegebruik naast studiemedicatie en bijwerkingen

Patiënt	Medicatie tijdens behandeling SE		Bijwerkingen (eerste 24 uur)			Bijzonderheden klinische observatie (24 uur na gift)
	benzodiazepine	ander AE	respiratoir	cardiovasculair	allergie/reactie op injectieplaats	
A	CLO 6 mg	FEN 1000 mg VAL 500 mg	nee	nee	nee	verwardheid/desoriëntatie
B	DIA 10 mg	FEN 750 mg VAL 750 mg	nee	aritmie (P)	nee	verwardheid/desoriëntatie
C	CLO 2 mg	geen	desaturatie (75%)	nee	nee	GB
D	DIA 30 mg CLO 1 mg	FEN 1400 mg	nee	nee	nee	verwardheid/desoriëntatie
E	CLO, 5 mg	FEN 1750 mg	nee	nee	nee	GB
F	DIA 20 mg CLO 8 mg	FEN 1000 mg	nee	nee	nee	GB
G	DIA 10 mg	VAL 1000 mg	nee	nee	nee	GB
H	DIA 10 mg CLO 1 mg	geen	nee	nee	roodheid gelaat	desoriëntatie
I	DIA 10 mg MID 5 mg CLO 4 mg	FEN 1000 mg	apneu	nee	nee	desoriëntatie, rusteloosheid
J	CLO 1 mg	geen	tube (P)	nee	nee	GB
K	CLO 2 mg	geen	tube (P)	nee	nee	GB

CLO: clonazepam; DIA: diazepam; FEN: fenytoïne; GB: geen specifieke bijzonderheden; MID: midazolam; P: pre-existent; SE: status epilepticus; VAL: valproïnezuur

Veiligheid

Gedurende de eerste 24 uur na toediening van levetiracetam hebben zich geen ernstige bijwerkingen voorgedaan (tabel 2). Tijdens de toediening trad bij 1 patiënt een opvallende roodkleuring van het gezicht op, mogelijk duidend op een reactie van allergische oorsprong. Kort na de toediening normaliseerde de gelaatskleur. Bij deze, of een van de andere patiënten, zijn geen reacties op de injectieplaats waargenomen. Bij 1 patiënt daalde de zuurstofsaturatie tot 75%. Van 2 andere patiënten kon de invloed van levetiracetam op de ademhaling niet worden beoordeeld, aangezien zij voor de toediening al werden beademd. Cardiovasculair zijn er geen onregelmatigheden opgetreden. 1 patiënt had al bij binnenkomst last van atriumfibrilleren. Zijn conditie is na de toediening van levetiracetam niet verslechterd.

Bij de eindbeoordeling 24 uur na toediening van levetiracetam vertoonden 5 van de 11 patiënten een verward en gedesoriënteerd beeld; 1 van hen bleef 3 dagen delirant. Van deze 5 patiënten hadden 4 een status epilepticus van meer dan 60 minuten en van de andere patiënt was de duur van de status epilepticus onbekend.

Populatiefarmacokinetisch model

Bij 10 van de 11 patiënten was het mogelijk bloedmonsters af te nemen voor de farmacokinetische analyse. Bij 2 patiënten konden respectievelijk een en twee bloedmonsters niet worden afgenomen. Van 2 andere patiënten was een extra bloedmonster beschikbaar.

Gegevens over renale klaring waren beperkt, zodat de totale lichaamsklaring is bepaald. De farmacokinetische parameters van het tweecompartimentenpopulatiemodel zijn weergegeven in tabel 3.

Beschouwing en conclusie

Beperkte behandel mogelijkheden met andere anti-epileptica, de recente registratie van levetiracetam voor intraveneus gebruik, casereports en dierexperimentele gegevens vormden de overwegingen om levetiracetam toe te passen bij status epilepticus. Voordat men kan overgaan tot effectiviteitsstudies, dient eerst prospectief de veiligheid van levetiracetam bij status epilepticus te zijn vastgesteld. Het uitvoeren van onderzoek naar status epilepticus is echter lastig. Er is sprake van een acuut ziektebeeld met onvoorspelbare presentatie en een heterogene etiologie. Daarnaast zijn de patiënten ten tijde van de status epilepticus wilsonbekwaam. Vanwege de mogelijke potentiëring van het effect van benzodiazepinen, de afname van de gevoeligheid van de GABA-receptor [11] en een sterk verslechterde prognose bij het voortduren van de status epilepticus [12] is ervoor gekozen levetiracetam zo snel mogelijk bij de behandeling van de status epilepticus in te zetten. Om snel adequate therapeutische concentraties te bereiken, is gekozen voor de maximaal in korte tijd toe te dienen dosering die in fase-I-onderzoek veilig is gebleken: 2500 mg in 5 minuten [13]. Door de *add-on*-benadering, de gekozen informed-consent-procedure en de praktische definitie van status

Tabel 3

Populatiefarmacokinetisch model van levetiracetam bij patiënten met status epilepticus

	Gemiddelde (SD)
Maximale concentratie (C_{max} ; mg/l)	85 (19)
Klaring (CL; l·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0,048 (0,015)
Verdelingsvolume (V_c ; l/kg)	0,45 (0,084)
Verdelingscoëfficiënt (k_{12} ; h ⁻¹)	0,24 (0,21)
Verdelingscoëfficiënt (k_{21} ; h ⁻¹)	0,70 (0,22)

SD: standaarddeviatie

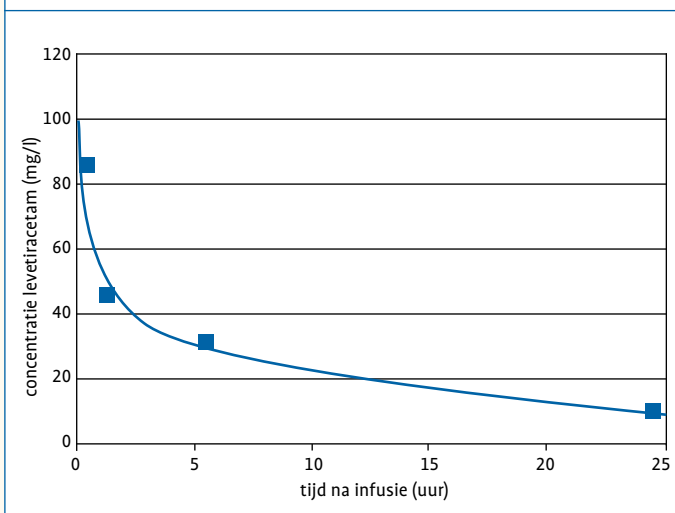
epilepticus, was toediening van deze hoge dosis levetiracetam bij status epilepticus in studieverband uitvoerbaar.

De meest gerapporteerde bijwerkingen van levetiracetam intraveneus zijn gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel: somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid. Ze treden snel na toediening op en zijn meestal binnen 8 uur verdwenen [13-15]. Na een status epilepticus zijn patiënten echter vaak langdurig 'post-ictaal' en verminderd aanspreekbaar – zo ook in deze studie – en zijn dergelijke bijwerkingen moeilijk te meten en te verifiëren. De beschreven bijwerkingen zijn echter relatief mild van aard en worden bij dit soort ziektebeelden geaccepteerd indien de therapie een positief effect heeft op de uitkomst. De combinatie van levetiracetam in hoge dosering met benzodiazepinen lijkt niet te resulteren in een verhoogde incidentie van ademhalingsdepressie, wat vaak een van de grootste problemen is bij de behandeling van status epilepticus. Bij de patiënt bij wie een daling van de zuurstofsaturatie optrad, leek geen directe relatie met de levetiracetamtoediening te bestaan. Ook cardiovasculaire bijwerkingen als ritmestoornissen of hypotensie zijn niet gezien. De waargenomen allergische reactie was mild en voorbijgaand van aard. Het opvallendst waren de verwardheid en de desoriëntatie die bij een aantal patiënten zijn gezien. Deze symptomen kunnen veroorzaakt zijn door de toediening van levetiracetam in een hoge dosis, maar ook gerelateerd zijn aan de duur van de status epilepticus bij deze patiënten.

In deze studie is een populatiefarmacokinetisch model gemaakt van levetiracetam bij patiënten met een status epilepticus. Een van de problemen hierbij was het beperkte aantal monsters dat in een acute klinische setting kan worden afgenomen. Het afnamemodel was gebaseerd op het eencompartimentmodel van levetiracetam oraal [16]. Bij evaluatie van de gegevens bleek echter dat de farmacokinetiek van levetiracetam intraveneus bij status epilepticus het best beschreven kan worden met een tweecompartimentenmodel (figuur 1). Aangezien slechts één bloedmonster is afgenomen in de distributiefase, is de informatie hierover helaas beperkt. Na een dosering van levetiracetam 2500 mg worden serumconcentraties tot circa 120 mg/l bereikt. Deze hoge spiegels lijken niet te resulteren in specifieke piekspiegelgerelateerde bijwerkingen als ademhalingsdepressie. Tot op heden was alleen een farmacokinetisch model van intraveneus levetiracetam beschikbaar op basis van onderzoek bij gezonde vrijwilligers [10]. Ons populatiemodel bij patiënten met een

Figuur 1

Representatieve serumconcentratie-tijdcurve van een patiënt met status epilepticus na infusie van levetiracetam 2500 mg



status epilepticus komt grotendeels overeen met wat is vastgesteld bij gezonde vrijwilligers. De waargenomen verschillen kunnen worden verklaard door het verschil in leeftijd, de daarmee gepaard gaande afname van nierfunctie en levetiracetamklaring, en het verschil in gewicht. De overeenkomsten ondersteunen het milde en vergelijkbare bijwerkingenpatroon in beide populaties. In deze haalbaarheidsstudie is de toediening van levetiracetam in een acute setting bij status epilepticus onderzocht. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gezien en de resultaten komen overeen met de veiligheidsgegevens uit fase-I-studies. Deze waarnemingen suggereren dat bij patiënten met een status epilepticus een levetiracetamdosis van 2500 mg intraveneus veilig kan worden toegediend in 5 minuten. Deze gegevens maken de weg vrij voor vervolgstudies naar de effectiviteit van levetiracetam bij status epilepticus. Tevens moet extra aandacht worden besteed aan een eventueel langere post-ictale periode ten gevolge van de toediening van levetiracetam.

Gebaseerd op de registratielezing van J. Uges.

Dit artikel wordt in uitgebreidere vorm geplubliceerd in *Epilepsia*.

De studie is ondersteund met een gift van UCB Pharma.

LITERATUUR

- Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia*. 2000;41:1179-86.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2007;69:1751-60.
- Glien M, Brandt C, Potschka H, et al. Effects of the novel antiepileptic drug levetiracetam on spontaneous recurrent seizures in rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:350-7.

- 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 onterecht 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.