

Kwaliteit van de onderbouwing.

- 4** Gecontroleerde, gepubliceerde interactiestudies bij patiënten/vrijwilligers met klinisch relevante eindpunten
- 3** Gecontroleerde, gepubliceerde interactiestudies bij patiënten/vrijwilligers met relevante surrogaateindpunten
- 2** Goed gedocumenteerde, gepubliceerde case-reports<sup>1</sup>  
Retrospectieve analyse van case-series van interacties/bijwerkingen (bv. FDA-rapport)  
Studie op website ClinicalTrials.gov of van een fabrikant
- 1** Incomplete, gepubliceerde case reports
- 0** Farmacodynamische dierstudies en in vitro studies met beperkte voorspellende waarde voor de in vivo humane situatie. Data on file.
- Geen onderbouwing.

<sup>1</sup> Bij de casuïstische meldingen is het van belang bij de interpretatie van de gegevens de mate van causaliteit tussen interactie en beschreven gevolg vast te stellen (een 'rechallenge' is in dit kader van grote waarde).

Geen vaste indeling, per keer te beoordelen:

- 0-1** Poster of abstract van wetenschappelijke bijeenkomsten, indien geen publicatie na 3 jaar een waardering van 0.
- 0-2** SPC of Scientific Discussion.  
Epidemiologische studie.  
Expert opinion of consensusrapport. Dit hangt af of inzicht wordt gegeven in het weegproces van de onderliggende onderbouwing.  
Drug Interaction Probability Scale (DIPS)<sup>2</sup>.
- 2-3** Retrospectieve analyse. Dit hangt af van de studie: aantal patiënten, is er goede statistiek gedaan, zijn er goede controles (matchen)?

<sup>2</sup> DIPS is methode voor het beoordelen van interactie-case reports (Ann Pharmacother 2007;41:674-80). Er wordt uitsluitend gekeken naar de kwaliteit van onderbouwing van een interactie, niet naar de ernst van het klinisch effect. Hiertoe moeten 10 vragen worden beantwoord, die leiden tot een score:

> 8: interactie hoogst waarschijnlijk	→	WFG score 2
5-8: interactie waarschijnlijk	→	WFG score 2
2-4: interactie mogelijk	→	WFG score 1
< 2: interactie twijfelachtig	→	WFG score -

## Waargenomen effect (gepubliceerd) van een interactie

### **A:**

Toename of afname spiegel zonder klinisch beduidend effect; verlaagde oestrogeenspiegel zonder doorbraakbloeding, afname van digoxine, bisfosfonaten, raloxifeen; ventriculaire extrasystolen (ventricular premature beats); supra-ventriculaire extrasystoles (atrial ectopics); toename INR tot 4.5; toename serumuraat; afname fosfaatbinding; toename 'Tyramine sensitivity factor'; wijziging PRU.

### **B:**

Kleine daling bloeddruk; kleine daling hartslag; toename cholesterol; amnesie; fatigue; psychomotore verslechtering; duizeligheid; hoofdpijn; misselijk; sedatie; toename tensie tijdens hypoglykemie door betablokker; hypoglykemie die patiënt herkent en zelf oplost; falen van theofylline (toename COPD-klachten); metabole acidose; dosisaanpassing cumarine nodig; toename bijwerkingen calciumantagonist; verlengde respiratoire depressie; wijziging PDE4-remmende activiteit; toename histamine-geïnduceerde wheal and flare reactie.

### **C:**

Spotting, doorbraakbloedingen; pseudotumor cerebri; hypo/hyperthyreoïdie; bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: carbamazepine, clozapine, tacrolimus, everolimus, sirolimus, fenytoïne, fenobarbital, olanzapine; toename INR tot 4.5-6 zonder bloeding; blauwe plekken; hematurie; afname INR <2 en patiënt 'laag' ingesteld (1<sup>e</sup> intensiteitsgroep, streefgebied 2.5-3.5); falen therapie voor een niet-ernstige aandoening door verlaagde biologische beschikbaarheid: methadon (afkickverschijnselen), corticosteroïden (verergering pijn bij reumatoïde artritis of oedeemvorming), benzodiazepinen, leflunomide, chinolonen, tetracyclines, cefalosporine, ijzer, levothyroxine, penicillamine, SSRI (toename angstgevoelens); myopathie; blokkerend effect op FEV1; versterkt anticholinerg effect (urineretentie, wazig zien); Parkinsonisme (trillerig/beverig); verhoogd risico op bloedingen bovenste deel tractus digestivus; licht-matig serotoninesyndroom.

### **D:**

Bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: aminoglycosiden (ototoxiciteit), ciclosporine, lithium, ergotamine, methotrexaat, digoxine, tricyclische antidepressiva (grand mal seizure, delirium), rifabutine (uveïtis), theofylline (insult); therapiefalen bij ernstige, niet-letale aandoening: (doxycycline bij) brucellose, levodopa, itraconazol, ketoconazol, methyldopa, mitotaan, lisdiuretica (verergering hartfalen leidend tot ziekenhuisopname), lamotrigine, fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur (toename convulsies), voriconazol; falen imatinib; toename INR >6 zonder bloeding; afname INR <2 en patiënt 'hoog' ingesteld (2<sup>e</sup> intensiteitsgroep, streefgebied 3.0-4.0) (oa hartklep); trombosebeen; hallucinaties; delirium; verergering psychose; verergering Parkinson; invaliderende tremor; ataxie; convulsie; remming herstel uit hypoglykemie door betablokker; hypoglykemie waarbij hulp van anderen nodig is (hypo 'unawareness'); priapisme; paroxysmale supraventriculaire tachycardie.

### **E:**

Falen van levensreddende therapie, zoals hiv/hcv-therapie, kinidine, bij transplantatie (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, corticosteroïd), ICD-shock bij falen antiaritmicum; verhoogde kans op zwangerschap; QTc-interval verlenging, brady-aritmie; rhabdomyolyse; maligne hypertensie; Parkinsonisme (tardieve dyskinesie); pseudofochromocytroom; verwachte beenmergdepressie; nierfalen; maagbloeding; longembolie; HVOD; vincristinetoxiciteit; longtoxiciteit (bleomycine); SJS/TEN.

### **F:**

Torsade de pointes, ventriculaire tachycardie; myocardinfarct; onverwachte beenmergdepressie; ernstig insult met dodelijke afloop; hersenbloeding; herseninfarct (CVA); ernstig serotoninesyndroom; hyperpyrexie (42°C); multi-organfalen; overlijden.

### **Glijdende schaal:**

Gradatie volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer Institute; de CTCAE hanteert een schaal van 1-5 die te vertalen is naar B-F. Ook zo toegepast voor hypo/hypertensie: 5 mm Hg bij jonge patiënt (A-B) of 30 mm Hg bij geriatrische patiënt met decompensatie (E-F); toename serumcreatinine; verhoogd CPK (creatinefosfokinase); reversibele nefrotoxiciteit.

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 <sup>9</sup> /l	3-2x10 <sup>9</sup> /l	2-1x10 <sup>9</sup> /l	< 1x10 <sup>9</sup> /l	dood
neutrofielen/ granulocyten	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	1.5-1x10 <sup>9</sup> /l	1-0.5x10 <sup>9</sup> /l	< 0.5x10 <sup>9</sup> /l	dood
trombocyten	> 75x10 <sup>9</sup> /l	75-50x10 <sup>9</sup> /l	50-25x10 <sup>9</sup> /l	< 25x10 <sup>9</sup> /l	dood
hemoglobine	< LLN – 100 g/l < LLN - 6.2 mmol/l	100-80 g/l 6.2-4.9 mmol/l	80-65 g/l 4.9-4 mmol/l	< 65 g/l < 4.0 mmol/l	dood
lymfopenie	< LLN - 0.8x10 <sup>9</sup> /l	0.8-0.5x10 <sup>9</sup> /l	0.5-0.2x10 <sup>9</sup> /l	< 0.2x10 <sup>9</sup> /l	dood
hyponatriëmie	<LLN-130 mmol/l	-	130-120 mmol/l	< 120 mmol/l	dood
hyperkaliëmie	>ULN-5.5 mmol/l	5.5-6 mmol/l	6-7 mmol/l	> 7 mmol/l	dood

ULN = upper limit of normal. LLN = lower limit of normal.