

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Februari 2010
Volume 37
Nummer 2

Het gebruik van omega-3-vetzuren
in de preventie van cardiovasculaire
events

> **blz. 10**

Flash: antibiotische profylaxis van
infectieuze endocarditis

> **blz. 12**

Generieken: enkele commentaren

> **blz. 13**

Lezersbrief: substitutiebehandeling
bij opiaatverslaving

> **blz. 15**

Neuraminidase-inhibitoren in de
preventie en behandeling van
influenza bij gezonde volwassenen:
een Cochrane-update

> **blz. 16**

Recente informatie

> **blz. 17**

Geneesmiddelenbewaking: sibutramine
(Reductil®) uit de handel genomen

> **blz. 18**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Meer en meer worden, al dan niet terecht, gezondheidsclaims gemaakt voor bepaalde voedingsbestanddelen of voedingssupplementen. In deze Folia worden de omega-3-vetzuren wat kritischer onder de loep genomen en wordt een poging gedaan om te verduidelijken wie er nu echt voordeel kan hebben om hiervan een supplement in te nemen en hoe belangrijk dit voordeel dan wel zou kunnen zijn.

Generieken worden door artsen en patiënten dikwijls eerder argwanend bekeken. Het is nodig de plaats van generieken binnen het medicamenteuze arsenaal met een objectieve blik te benaderen. In deze Folia wordt een en ander dan ook op een rijtje gezet.

Bij alle discussie rond de influenzapandemie die ons sinds april 2009 in de ban hield, werd aan de neuraminidase-inhibitoren, en vooral aan oseltamivir, een grote rol toebedeeld door de gezondheidsinstanties. Dat men in een acute, en voor een groot deel onbekende situatie wel eens snelle beslissingen moet nemen, mag niet beletten dat men kritisch moet blijven bij het interpreteren van studiegegevens. In een recente update van een Cochrane-review worden vragen gesteld rond het goed gefundeerd zijn van aanbevelingen van onder andere de Wereldgezondheidsorganisatie voor het gebruik van neuraminidase-inhibitoren.

Ter info, de “Samenvattingen van de kenmerken van het product” (de wetenschappelijke bijsluiters) en de bijsluiters (voor het publiek) van de geneesmiddelen die geregistreerd en gecommercialiseerd zijn in België, zijn nu te raadplegen via de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG): www.fagg.be, klik rechts op: “Samenvattingen van de kenmerken van het product en bijsluiters”. Als zoekterm dient de specialiteitsnaam te worden ingevoerd. Voor meer informatie, zie bericht van het FAGG van 11 januari 2010 (via www.fagg-afmps.be/nl/news).

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen

en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven

via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIEBUREAU

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de

Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent),

N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen,

R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene

Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:

J.M. MALOTEAUX

Chaussée de Bruxelles, 633

6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA

PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau.

Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

HET GEBRUIK VAN OMEGA-3-VETZUREN IN DE PREVENTIE VAN CARDIOVASCULAIRE EVENTS

Er is enige evidentie van een beperkt gunstig effect van preparaten op basis van omega-3-vetzuren op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met chronisch hartfalen. Er blijven echter nog veel onzekerheden. Prioriteit dient te worden gegeven aan geneesmiddelen met bewezen effect op mortaliteit (bv. statines, ACE-inhibitoren, β -blokkers); hun effect op de mortaliteit is duidelijk groter dan wat in de studies gezien werd met de omega-3-vetzuren. Er is op dit ogenblik geen evidentie om supplementen op basis van omega-3-vetzuren aan te moedigen bij patiënten die niet tot bovenvermelde populaties behoren.

Achtergrond

Omega-3-vetzuren zijn meervoudig-onverzadigde vetzuren. Ze worden via de voeding ingenomen. De belangrijkste omega-3-vetzuren in voedsel zijn docosahexa-eenzuur (DHA) en eicosapenta-eenzuur (EPA), beide vooral aanwezig in vette vis (o.a. makreel, haring, witte tonijn, sardines, zalm). De interesse voor omega-3-vetzuren komt onder andere voort uit de observatie dat de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen laag is in populaties die veel vette vis eten, bv. bepaalde Eskimostammen.

Evidentie

Op basis van *farmacodynamische studies*, *epidemiologische studies* en *studies met intermediaire eindpunten* is gesuggereerd dat omega-3-vetzuren, in de vorm van vette vis, in de vorm van aangerijkte voeding, of in de vorm van een supplement (meestal gezui-verde DHA en/of EPA, vaak onder vorm van ethylesters), een gunstig effect hebben in de cardiovasculaire preventie.

Wat tonen de *gerandomiseerde studies* met klinische eindpunten, uitgevoerd met supplementen op basis van omega-3-vetzuren? De grote gerandomiseerde *studies* tot nu toe zijn:

- De GISSI-prevenzione-studie [*Lancet* 1999;354:447-55] en de GISSI-HF-studie [*Lancet* 2008;372:1223-30], beiden met gebruik van 850 à 882 mg p.d. EPA/DHA in verhouding 1,2:1, overeenkomend met de samenstelling van Omacor®.
- De JELIS-studie [*Lancet* 2007;369:1090-8], met gebruik van EPA 1,8 g p.d.

In deze drie studies werd t.o.v. de klassieke behandeling een gering, bijkomend voordeel gezien van omega-3-vetzuren op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit. De verschillen waren statistisch significant.

- GISSI-prevenzione-studie (studie over 3,5 jaar bij patiënten na recent myocardinfarct, de meesten met behouden linkerventrielfunctie). Optreden van het primair eindpunt (combinatie van overlijden, en niet-fataal myocardinfarct en cerebrovasculair accident): 12,6% (omega-3-vetzuren) versus 13,9% (placebo) [*Number Needed to Treat* of NNT = 81].
- GISSI-HF-studie (studie over 4 jaar bij patiënten met chronisch hartfalen door eender welke oorzaak die reeds optimaal werden behandeld, zie Folia februari 2009). Optreden van de primaire eindpunten:

- overlijden door eender welke oorzaak: 27% (omega-3-vetzuren) versus 29% (placebo) [NNT = 56];
 - overlijden door eender welke oorzaak of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen: 57% (omega-3-vetzuren) versus 59% (placebo) [NNT = 44].
- JELIS-studie (studie over 4,6 jaar, vooral bij patiënten in primaire preventie, Japanse populatie). Optreden van het primair eindpunt (combinatie van plotse cardiale dood, fataal en niet-fataal myocardinfarct, onstabiele angor, angio-plastie, stent, coronaire bypass): 2,8% (omega-3-vetzuren + statine) versus 3,5% (statine alleen) [NNT = 150].

Het is op basis van de GISSI-prevenzione-studie dat de specialiteit op basis van omega-3-vetzuren (Omacor®) is geregistreerd als aanvullende behandeling in de secundaire preventie van myocardinfarct.

Daarnaast zijn er meerdere kleinschaliger gerandomiseerde studies, met wisselende resultaten.

Er verschenen ook *systematische overzichten* van gerandomiseerde gecontroleerde studies, o.a. van de *Cochrane Collaboration*, en in de *British Medical Journal*.

- Het besluit in het overzicht van de *Cochrane Collaboration* (met inclusie van de GISSI-prevenzione-studie en van gerandomiseerde studies over *dieet* op basis van vis, bv. de DART-studies) is dat het niet duidelijk is dat omega-3-vetzuren de totale mortaliteit of het risico van cardiovasculaire events beïnvloeden.
- Het besluit in de *British Medical Journal* (met inclusie van de GISSI-prevenzione-studie en de JELIS-studie) is dat supplementen op basis van omega-3-vetzuren geassocieerd waren met een daling van de cardiale sterfte, maar niet met een daling van de totale mortaliteit of van het risico van aritmie-gerelateerde

events (nood voor implanteerbare defibrillator, plotse cardiale dood).

Enkele opmerkingen bij de studies

- Gezien de wisselende samenstelling van de preparaten op basis van omega-3-vetzuren in de studies, is de optimale formulering (hoeveelheid EPA en/of DHA) niet duidelijk.
- Er is momenteel geen evidentie dat het gunstig effect dat in sommige studies wordt gezien, dosis-afhankelijk is.
- Er zijn aanwijzingen van publicatiebias, d.w.z. dat vooral studies met gunstige resultaten gepubliceerd werden.
- Het is niet duidelijk in hoeverre omega-3-vetzuren bijkomende voordelen bieden bij patiënten na recent myocardinfarct die reeds optimaal worden behandeld (in de GISSI-Prevenzione-studie kregen bijvoorbeeld slechts weinig patiënten een statine), of bij patiënten die reeds geruime tijd geleden een myocardinfarct hebben doorgemaakt.
- Er is vooropgesteld dat het effect van omega-3-vetzuren te verklaren zou zijn door een anti-aritmisch effect. De resultaten van het systematisch overzicht in de *British Medical Journal* en van een recente placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie, de OMEGA-studie - waarin geen effect werd gezien van omega-3-vetzuren op de incidentie van plotse cardiale dood - doen twijfel rijzen over deze hypothese.

Wat zeggen de aanbevelingen?

- In de richtlijn van de *European Society of Cardiology* (ESC, 2007) over cardiovasculaire preventie wordt aanbevolen om in primaire en secundaire preventie “het eten van vis (bij voorkeur vette vis) aan te moedigen”, en wordt besloten dat “vette vis en omega-3-vetzuren het risico van fatale cardiovasculaire events mogelijk verminderen”. In de ESC-

richtlijn over myocardinfarct (2008) wordt aanbevolen bij patiënten na acuut myocardinfarct “de consumptie van omega-3-vetzuren (vette vis) te verhogen”, en wordt “een supplement van 1 g visolie per dag aanbevolen bij patiënten die weinig vette vis eten.”

- In de aanbevelingen van NICE over secundaire preventie na myocardinfarct is het advies als volgt. “Inname van minstens 7 g omega-3-vetzuren per week (2 tot 4 porties vette vis per week) is aanbevolen. Bij patiënten die binnen de 3 maanden een myocardinfarct hebben doorgemaakt en die geen

vette vis wensen te eten, kan een preparaat op basis van omega-3-vetzuren (zoals gebruikt in de GISSI-Prevenzione-studie) overwogen worden. Bij patiënten die meer dan 3 maanden tevoren een myocardinfarct hebben doorgemaakt is routinematig starten van een supplement op basis van omega-3-vetzuren niet aanbevolen.”

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Flash

- In de Folia van juni 2008 werd aandacht besteed aan de **antibiotische profylaxis van infectieuze endocarditis**, gebaseerd op de aanbevelingen van de *American Heart Association* en de aanbevelingen van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (“Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee” of BAPCOC). Enkele maanden geleden verschenen in de *European Heart Journal* [2009;30:2369-413] de **herziene aanbevelingen van de European Society of Cardiology** (www.escardio.org). In deze aanbevelingen worden de patiënten-

groepen bij wie in bepaalde situaties antibacteriële profylaxis wordt aanbevolen verder beperkt: zo bijvoorbeeld zijn “patiënten die valvulopathie ontwikkelden na harttransplantatie” weggevallen. Verder worden ook de ingrepen waarbij antibacteriële profylaxis wordt aanbevolen beperkt. Met deze aanbevelingen wordt de trend naar restrictievere toepassing van endocarditisprofylaxis nog meer doorgetrokken. We houden u op de hoogte van eventuele aanpassingen van de Belgische aanbevelingen.

GENERIEKEN: ENKELE COMMENTAREN

In dit artikel wordt aandacht besteed aan een aantal aspecten rond generieken, in het bijzonder kostprijs, therapietrouw, bio-equivalentie en klinische equivalentie. Bij de goedkeuring van een generiek wordt er over gewaakt dat de biologische beschikbaarheid gelijkwaardig is aan deze van het referentiemiddel, de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert (“bio-equivalentie”). Bio-equivalentie betekent in principe klinische equivalentie, en dit wordt ondersteund door recente gegevens. Signalen van problemen bij overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek, zijn niet altijd te verklaren. Bij voorschrijven van een generiek of bij overschakelen zijn overleg en samenspraak met de patiënt essentieel om verwarring en wantrouwen te voorkomen. Overschakelen gebeurt beter niet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone.

Generieken: goedkoper

Generieken zijn bijna altijd goedkoper dan originele specialiteiten, en dit is voor de patiënten een voordeel, zeker als ze een beperkt inkomen hebben.

Op het ogenblik van de aanvaarding tot terugbetaling moet een generisch geneesmiddel minstens 30% goedkoper zijn dan het referentiemiddel, de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert. Terugbetaalde generieken zijn per definitie “goedkope geneesmiddelen”, aangeduid met het symbool \ominus op onze website. Het prijsverschil ten opzichte van het referentiemiddel kan in de loop van de tijd wijzigen, ten gevolge van vrijwillige prijsdalingen en/of door de overheid opgelegde maatregelen. Zo is het mogelijk dat, ten gevolge van wettelijke bepalingen, de originele specialiteit even goedkoop of zelfs goedkoper wordt dan de generiek, zonder dat aan de originele specialiteit het symbool \ominus wordt toegekend.

Generieken: betere therapietrouw?

Uit een Noord-Amerikaanse studie blijkt dat het voorschrijven van voor de patiënt goedkopere geneesmiddelen de therapietrouw verbetert in vergelijking met voor de

patiënt duurdere alternatieven [*Arch Intern Med* 2006;166:332-7]. Toch moet men zich ervan bewust zijn dat deze bevinding in de Verenigde Staten niet noodzakelijk relevant is voor het gebruik van geneesmiddelen in ons land.

Bio-equivalentie

De term “generisch geneesmiddel” is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn).

Om de bio-equivalentie na te gaan worden de geometrische gemiddelden¹ van een aantal farmacokinetische parameters (o.a.

¹ Het geometrisch gemiddelde (syn. meetkundig gemiddelde) van n getallen wordt berekend door de getallen met elkaar te vermenigvuldigen, en vervolgens van het product de n -de machtswortel te nemen.

Area Under the Curve of AUC, en maximale plasmaconcentratie of C_{max}) van de twee geneesmiddelen vergeleken. Bij een identieke biologische beschikbaarheid is de verhouding $AUC_{\text{generiek}}/AUC_{\text{referentie}}$ en $C_{\text{max}}_{\text{generiek}}/C_{\text{max}}_{\text{referentie}}$ gelijk aan 1 (dus 100%). Twee geneesmiddelen zijn bio-equivalent wanneer de 90%-betrouwbaarheidsintervallen rond deze verhoudingen zich situeren tussen 80 en 125% (uitzonderlijk tussen 75 en 133%). Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone (d.w.z waar de toxische dosis dicht bij de werkzame dosis ligt) eist het Europese Geneesmiddelenagentschap meestal een smallere marge voor de 90%-betrouwbaarheidsintervallen (meestal een marge van 90 tot 111%). Voor meer informatie in verband met bio-equivalentie, zie *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CHMP) www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf. Deze gegevens worden nagegaan bij de registratie van het geneesmiddel. [Zie ook website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be, klik rechts op “Originele en generische geneesmiddelen”]

Er dient te worden opgemerkt dat de generiek wel op een aantal punten kan verschillen van het referentiemiddel, bijvoorbeeld qua kleur, vorm, hulpstoffen of fabricageprocedé. Het is aangewezen de aanwezigheid van hulpstoffen (bv. kleurstoffen) na te gaan bij de (zeldzame) patiënten met antecedenten van allergie op dergelijke middelen. Wie wil overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek (of omgekeerd), of van de ene generiek naar de andere, moet met al deze elementen rekening houden [zie Folia februari 2006].

Klinische equivalentie

Wanneer twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, m.a.w. wanneer hun plasmaconcentratie-tijdsprofiel gelijkwaardig is, zijn ze in principe klinisch equivalent. Toch stellen sommigen zich nog de vraag in hoeverre bio-equivalentie altijd klinische equivalentie inhoudt. Dit werd onderzocht in een meta-analyse van 47 studies (38 studies waren gerandomiseerd; de studies waren meestal kleinschalig en hadden zelden harde eindpunten) waarin effect en veiligheid van generieken werden vergeleken met deze van originele specialiteiten in het cardiovasculaire gebied [JAMA 2008;300:2514-26, met bespreking in EBM 2009;14:81]. Er werd klinische equivalentie vastgesteld tussen generieken en originele specialiteiten voor β -blokkers, diuretica, calciumantagonisten (met soms wel een zeker verschil, bv. voor het PR-interval op ECG, dat echter als weinig relevant werd beschouwd), anti-aggregantia, statines, ACE-inhibitoren, α -blokkers.

Argwaan in vele editoriales

De auteurs van de hierboven vermelde JAMA-studie vergeleken ook de conclusie van hun meta-analyse, namelijk dat generieken niet inferieur zijn aan originele specialiteiten, met wat daarover wordt geschreven in editoriales. In 53% van de 43 geanalyseerde editoriales werd een negatieve commentaar gegeven in verband met het voorschrijven van generieken. Duidelijke argumentatie voor deze negatieve kritiek ontbrak echter, en factoren zoals anekdotische ervaring en eventuele belangenconflicten – die praktisch nooit werden vermeld in de editoriales – kunnen een rol spelen.

Een aantal concluderende commentaren

Sporadisch worden problemen gesignaleerd bij overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek (bv. heroptreden van de symptomen van de ziekte waarvoor het geneesmiddel wordt toegediend, of optreden van ongewenste effecten). Een verklaring is niet altijd te vinden. Zeker kunnen factoren zoals de kleur of de vorm van het geneesmiddel een psychologische invloed hebben op de manier waarop behandeling met een generiek door de patiënt aanvaard wordt. Bij voorschrijven van een generiek zijn overleg en samenspraak met de patiënt dan ook essentieel om verwarring of wantrouwen, die niet bevorderlijk zijn voor de therapietrouw, te voorkomen.

Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone gebeurt overschakelen (van originele specialiteit naar generiek of omgekeerd) beter niet. Indien toch wordt overgeschakeld, moet dit voorzichtig gebeuren. In ieder geval is het raadzaam om in dat geval de patiënt frequenter op te volgen om eventuele individuele verschillen in antwoord tijdig te herkennen [zie Folia februari 2006].

Nuttige referentie

Bogaert M en Chevalier P. De klinische equivalentie van generieken. *Minerva* 2008;8:41

Lezersbrief

SUBSTITUTIEBEHANDELING BIJ OPIAATVERSLAVING

Naar aanleiding van het artikel “Substitutiebehandeling bij opiaatverslaving” verschenen in de Folia van november 2009, wordt ons opgemerkt dat een aantal artsen die methadon voorschrijven in het kader van substitutiebehandeling, daarbij ook gemakkelijk een benzodiazepine (o.a. diazepam, flunitrazepam, soms in zeer hoge doses) of meer zelden methylfenidaat voorschrijven.

- Experts in de aanpak van opiaatverslaving merken op dat het belangrijk is bij deze populatie nog meer dan anders sober te zijn in het voorschrijven van benzodiazepines. Indien er reeds benzodiazepine-

afhankelijkheid bestaat, wordt aangeraden zo laag mogelijk te doseren. Flunitrazepam geeft frequent aanleiding tot misbruik bij drugverslaafden, en wordt daarom best volledig gemeden bij deze populatie.

- Er blijkt bij mensen met ADHD frequenter drugverslaving op te treden. Of het combineren van substitutiebehandeling (met methadon) en een behandeling met methylfenidaat doeltreffend zou zijn en de voordelen ervan zouden opwegen tegen de nadelen (methylfenidaatmisbruik als amfetamine in een polytoxicomane populatie) is klinisch niet geweten en vergt verder onderzoek.

NEURAMINIDASE-INHIBITOREN IN DE PREVENTIE EN BEHANDELING VAN INFLUENZA BIJ GEZONDE VOLWASSENEN: UPDATE VAN EEN COCHRANE-REVIEW

Een update van een Cochrane-review over gebruik van de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir en zanamivir in het kader van seizoensgebonden influenza bij volwassenen zonder risicofactoren voor complicaties door influenza, bevestigt dat de plaats van deze middelen beperkt is. In de update wordt, in tegenstelling tot de oorspronkelijke review, een beschermend effect van deze middelen op de complicaties van influenza zoals pneumonie, in vraag gesteld, dit wegens een gebrek aan evidentie. Er zijn geen bewijzen dat de neuraminidase-inhibitoren doeltreffender zouden zijn bij influenza door het pandemische A/H1N1-influenzavirus. Gegevens bij patiënten met verhoogd risico van complicaties door influenza ontbreken; een gering effect zou in deze populatie wel een grotere impact kunnen hebben.

Het gebruik van de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®) in het kader van seizoensgebonden influenza werd besproken in de Folia van augustus en september 2009. De conclusie was dat hun voordeel beperkt is, en dat er noch bij kinderen, noch bij volwassenen evidentie is van een gunstig effect op de mortaliteit of op de ernstige complicaties van influenza bij risicopatiënten. In de Folia van september 2009 werd verwezen naar een meta-analyse waarin deze conclusie werd bevestigd voor kinderen, maar dit werd recent ook bevestigd voor volwassenen. Eind 2009 verscheen inderdaad een update van de Cochrane-review van 2006 [*Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001265] rond gebruik van neuraminidase-inhibitoren bij volwassenen zonder risicofactoren voor complicaties door influenza [*BMJ* 2009;339:b5106]. De conclusies van deze update zijn de volgende.

- Neuraminidase-inhibitoren zijn preventief werkzaam bij blootstelling aan door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza, maar niet bij griepgerige aandoeningen waarvan niet met zekerheid is vastgesteld dat het om influenza gaat.
- Neuraminidase-inhibitoren hebben een effect op de symptomen van een bewezen seizoensgebonden influenza (verminderen van de

ziekteduur met 1 dag) indien ingenomen binnen de 48 uur na optreden van de symptomen.

- Er zijn te weinig betrouwbare gegevens over de plaats van neuraminidase-inhibitoren in de preventie van complicaties van influenza
- Als ongewenst effect wordt in de klinische studies met oseltamivir vooral nausea vermeld. Over zeldzamere ongewenste effecten (o.a. mogelijke neuropsychiatrische ongewenste effecten met oseltamivir) is er minder eenduidigheid, en er is waarschijnlijk een belangrijke onderrapportering. [I.v.m. de ongewenste effecten van de neuraminidase-inhibitoren (o.a. bronchospasme met zanamivir), zie Folia september 2009].

Enkele opmerkingen

- In de Cochrane-review van 2006 werd wel een rol aan de neuraminidase-inhibitoren, meer in het bijzonder oseltamivir, in de preventie van complicaties van influenza zoals pneumonie, toegekend. Men baseerde zich toen op één enkele publicatie, deze van Kaiser et al. [*Arch Intern Med* 2003;163:1667-72]. Deze ging over een meta-analyse van 10 studies waarvan er slechts 2 in peer-reviewed tijdschriften waren verschenen; de 8 overblijvende studies waren ofwel niet, ofwel slechts als abstract gepubliceerd. De details van deze 8

studies waren niet beschikbaar in de oorspronkelijke Cochrane-review, en werden ook bij de update niet beschikbaar gesteld ter analyse. De Cochrane-onderzoekers besloten dan ook deze studies niet meer te includeren. Hierdoor is de evidentie dat de neuraminidase-inhibitoren het risico van influenzacomplicaties verminderen, niet meer voldoende sterk, en werd het besluit aangepast. Bijkomende onafhankelijke gerandomiseerde studies zijn noodzakelijk om hierover klaarheid te scheppen.

- In de strijd tegen de pandemie met het nieuwe A/H1N1-influenzavirus werd in de aanbevelingen van internationale gezondheidsorganisaties zoals de Wereldgezondheidsorganisatie en de *European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC), een belangrijke rol toe-

bedeeld aan de neuraminidase-inhibitoren, en dit op basis van extrapolatie vanuit de weinig onderbouwde gegevens bij seizoensgebonden influenza. Er zijn geen argumenten dat de neuraminidase-inhibitoren meer doeltreffend zouden zijn bij infecties door het pandemische A/H1N1-influenzavirus.

- De Cochrane-review betreft gegevens bij volwassenen zonder risicofactoren voor complicaties door influenza; er zijn geen studies beschikbaar bij patiënten met een verhoogd risico van complicaties door influenza. Er zijn geen argumenten dat de doeltreffendheid van neuraminidase-inhibitoren verschillend is bij de risicopatiënten; een gering effect zou in deze populatie wel een grotere impact kunnen hebben.

Recente informatie

- Hoofdstuk 1.4.8. De specialiteit **Estulic®** op basis van **guanfacine**, een centraal werkend antihypertensivum, is uit de handel genomen sinds januari 2010.

- Hoofdstuk 5.3.1.2. De specialiteit **Ridaura®** op basis van **auranofine** (een goudzout) voor orale toediening, is uit de handel genomen sinds januari 2010. De goudzouten voor intramusculaire toediening waren reeds uit de handel genomen. Er bestaat dus geen specialiteit meer op basis van goudzouten. Goudzouten werden voorgesteld als *disease modifier* bij de behandeling van reumatoïde artritis maar ze waren geen eerste keuze, o.a. omwille van hun ongewenste effecten. In verband met de behandeling van reumatoïde artritis, zie Folia maart 2005.

- Hoofdstuk 8.3.2. De specialiteit **Paludrine®** op basis van **proguanil**, een antimalariamiddel, is uit de handel genomen sinds januari 2010. Ze werd gebruikt in associatie met chloroquine bij de preventie van malaria in zone B (zie tabel van de geneesmiddelen voor de preventie van

malaria in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 8.3.2.). Proguanil is nog steeds beschikbaar in vaste associatie met atovaquon (Malarone®); deze associatie wordt nu voorgesteld als eerste keuze voor de preventie van malaria in zone B en C. Mefloquine en doxycycline zijn alternatieven. Bij zwangere vrouwen kan mefloquine gebruikt worden gedurende het 2de en 3de zwangerschapstrimester; er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van mefloquine gedurende het 1ste trimester, maar volgens de Amerikaanse *Centers for Disease Control* kan mefloquine, bij gebrek aan een andere behandelingsoptie, toch gebruikt worden gedurende het 1ste trimester.

- Hoofdstuk 12.1.6. De specialiteit **Zorac®** op basis van **tazaroteen**, een retinoïd voor lokaal gebruik bij de behandeling van psoriasis, is uit de handel genomen sinds januari 2010. In verband met de behandeling van psoriasis, zie Folia juni 2006.

SIBUTRAMINE (REDUCTIL®) UIT DE HANDEL GENOMEN

De specialiteit op basis van sibutramine (Reductil®) werd in België op 25 januari 2010 uit de handel genomen, dit op basis van een aanbeveling van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA, vroeger EMEA) [bericht van 11/01/10 (via www.ema.europa.eu); zie ook bericht van het FAGG van 22/01/10 (via www.fagg-afmps.be/nl/news)]. Sibutramine was beschikbaar sinds 2001 als aanvullende behandeling in het kader van een programma voor gewichtsbeheersing bij obese patiënten (body mass index of BMI > 30 kg/m²), of bij patiënten met overgewicht (BMI > 27 kg/m²) in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes of dyslipidemie [zie ook Folia van september 2001, mei 2002 en februari 2005]. Aanleiding voor de terugtrekking is het beschikbaar komen van de resultaten van de *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*-studie (SCOUT-studie), een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie over 6 jaar bij ongeveer 10.000 patiënten (55 jaar of ouder) met overgewicht of obesitas, en hoog cardiovasculair risico (dit betekende in de studie: aanwezigheid van type 2-diabetes en/of antecedenten van een cardiovasculaire aandoening). Een eerste analyse van de resultaten (nog

niet gepubliceerd) wijst op een verhoogd risico van cardiovasculaire events, waaronder cerebrovasculair accident en myocardinfarct, door sibutramine [relatief risico van 1,161, 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,029 tot 1,311]. Hierbij dient opgemerkt dat cardiovasculaire aandoeningen (o.a. antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, niet-gecontroleerde hypertensie) reeds lang als contra-indicaties worden vermeld in de bijsluiters van Reductil®. Hoewel het hier dus gaat om een studiepoulatie waarvan velen strikt gezien niet met sibutramine zouden mogen worden behandeld, meent de EMA dat de resultaten van de SCOUT-studie wel degelijk relevant zijn voor de dagelijkse praktijk gezien patiënten met obesitas en overgewicht vaak ook andere cardiovasculaire risicofactoren vertonen. Op basis hiervan, en rekening houdende met het feit dat het gewichtsverlies met sibutramine gering is en mogelijk niet behouden wordt na stoppen ervan, heeft de EMA dan ook beslist dat de risico-batenverhouding van sibutramine negatief is.

In verband met de aanpak van obesitas, zie de Transparantiefiche “Behandeling van obesitas”.

