

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Augustus 2011  
Volume 38  
Nummer 8

---

Behandeling van gastro-oesofageale  
reflux bij kinderen

> **blz. 64**

---

Wat is de plaats van OTC-medicatie bij  
refluxklachten bij volwassenen?

> **blz. 67**

---

Influenza 2011-2012

> **blz. 69**

---

Goed om te weten

- "Vaccinpil tegen hooikoorts"

> **blz. 70**

- Invloed van zoutconsumptie op de  
bloeddruk en de cardiovasculaire  
morbiditeit en mortaliteit

> **blz. 71**

---

Flash: de ACCORD-studie over  
intensieve glykemiecontrole bij type  
2-diabetici: follow-up na 5 jaar

> **blz. 71**

---

Geneesmiddelenbewaking: isotretinoïne  
en psychiatrische ongewenste effecten

> **blz. 72**

---

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Lichte vormen van gastro-oesofageale reflux komen frequent voor en dienen niet als afwijkingen te worden beschouwd. Bij jonge kinderen vereist gastro-oesofageale reflux pas extra aandacht als dit gepaard gaat met verontrustende complicaties of ernstige symptomen: de aanpak bij jonge kinderen wordt in deze Folia beschreven. Bij volwassenen worden bij refluxklachten, bij afwezigheid van alarmsymptomen, frequent protonpompinhibitoren gebruikt. Voor het eerst is een specialiteit op basis van een protonpompinhibitor die zonder medisch voorschrift kan worden afgeleverd, beschikbaar: in deze Folia wordt de plaats van dergelijke OTC-medicatie bediscuteerd.

Niet alleen in de medische pers, maar ook in de algemene media, werd heel wat aandacht geschonken aan een studie die de aanbeveling van zoutbeperking bij de algemene populatie in vraag stelt. Het evalueren van dieetmaatregelen bij een algemene bevolking is om vele redenen bijna altijd beïnvloed door “confounding factors”. Zolang er geen harde bewijzen zijn via langlopende, streng opgezette prospectieve studies zal hierover een controverse blijven bestaan met felle voor- en tegenstanders van een of andere aanpak. De nieuwe studie lijkt onvoldoende sterk om het advies van zoutbeperking voor de algemene bevolking te wijzigen.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

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

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto: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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in

het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto: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](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten

rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffioux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), E. Delmée, 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. Vantieghem.

---

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.

## AANPAK VAN GASTRO-OESOFAGEALE REFLUX BIJ JONGE KINDEREN

- Bij een kind met fysiologische reflux, d.w.z. enkel regurgitatie, zonder alarmsymptomen of complicaties, bestaat de aanpak vooral uit geruststelling van de ouders, ondersteunende maatregelen en eventueel indikken van de voeding. Er is weinig evidentie van een gunstig effect van antacida of de gastroprokinetica metoclopramide en domperidon. Maagzuursecretie-inhibitoren ( $H_2$ -antihistaminica, PPI's) hebben bij deze kinderen geen plaats.
- Bij kinderen met gastro-oesofageale refluxziekte, d.w.z. reflux gepaard gaande met verontrustende symptomen of complicaties, zijn bijkomende onderzoeken noodzakelijk, en kunnen, naast de algemene maatregelen, maagzuursecretie-inhibitoren noodzakelijk zijn. De gegevens over deze middelen uit klinische studies blijven schaars.

Gastro-oesofageale reflux is een frequent voorkomende klacht bij het jonge kind. Reflux wordt gekenmerkt door regurgitatie, d.w.z. plotse en moeiteloze evacuatie van kleine hoeveelheden maaginhoud via de mond. Deze regurgitaties zijn meestal fysiologisch en verdwijnen meestal vóór de leeftijd van 12 à 15 maanden. Slechts wanneer de reflux gepaard gaat met zorgwekkende of alarmerende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie, onverklaarbaar huilen, voedselweigering) of met complicaties (bv. oesofagitis, respiratoire problemen), wordt gesproken van “gastro-oesofageale refluxziekte”. Gastro-oesofageale refluxziekte treedt frequenter op bij prematuur geboren kinderen en bij kinderen met risicofactoren zoals neurologische stoornissen of aangeboren slokdarmafwijkingen.

De aanpak van gastro-oesofageale reflux bij jonge kinderen kwam in de Folia de laatste maal aan bod in januari 1999. Bij falen van de algemene maatregelen (zie verder) werden toen gastroprokinetica, in het bijzonder cisapride, als eerste keuze naar voren geschoven. Cisapride is sinds eind april 2011 helemaal niet meer beschikbaar; de

bruikbaarheid van cisapride was reeds lang beperkt omwille van het risico van verlenging van het QT-interval en “torsades de pointes”. In dit artikel willen we de huidige aanpak van gastro-oesofageale reflux bij jonge kinderen toelichten.

### Algemene maatregelen

De aanpak van gastro-oesofageale reflux bij kinderen bestaat in de eerste plaats uit het geruststellen van de ouders, en uit het bijstellen van hun verwachtingspatroon en hun kennis over normaal gedrag van zuigelingen. Ook maatregelen zoals rust en regelmaat, “voeden op verzoek” (en dit verzoek goed leren interpreteren om zowel over- als ondervoeding te vermijden) kunnen een plaats hebben. Indikken van de voeding (bv. met johannesbroodpitmeel, rijstzetmeel, maïszetmeel) heeft slechts een beperkte invloed op het aantal regurgitaties, en het is onmogelijk om een uitspraak te doen over de keuze van het indikkingsmiddel. [N.v.d.r.: de zogenaamde anti-regurgitatie-melken (AR-melken) bevatten reeds indikkingsmiddelen]. In afwezigheid van alarmerende symptomen of complicaties zullen dit in principe de enige maatregelen zijn.

Buikligging wordt niet aanbevolen bij zeer jonge kinderen gezien het mogelijk verhoogd risico van plotse dood. Rugligging met verhoogd hoofdeinde heeft geen invloed op de reflux. Linkerzijligging kan wel de reflux verminderen, maar zijligging is niet stabiel, en gebruik van kussens wordt niet aanbevolen.

## Medicamenteuze behandeling

### 1. *Gastroprokinetica*

Voor *metoclopramide* en *domperidon* is de evidentie van doeltreffendheid beperkt. *Metoclopramide* kan vooral bij kinderen extrapiramidale reacties uitlokken, en zeer zelden zijn bij kinderen galactorree en, bij langdurig gebruik, tardieve dyskinesie beschreven. Met *domperidon* zijn extrapiramidale reacties minder frequent. *Domperidon* is wel in verband gebracht met verlenging van het QT-interval bij jonge kinderen, maar de gegevens zijn schaars, zeker over een eventueel risico van "torsades de pointes".

### 2. *Antacida*

De doeltreffendheid van antacida, al dan niet in associatie met alginaat (dat een viskeuze gel vormt in de maag) is bij jonge kinderen niet duidelijk bewezen. Aluminium-bevattende antacida (bv. algeldraat) worden afgeraden bij kinderen jonger dan 1 jaar gezien accumulatie kan leiden tot verhoogde aluminiumconcentraties in het plasma en gevaar voor neurotoxiciteit.

### 3. *Protonpompinhibitoren en H<sub>2</sub>-antihistaminica*

- Deze geneesmiddelen hebben geen plaats bij de aanpak van de goedaardige symptomen van gastro-oesofageale reflux bij kinderen zonder complicaties. Er is inderdaad geen duidelijke evidentie dat ze doeltreffender zijn dan placebo.

- Bij kinderen met gastro-oesofageale refluxziekte, in het bijzonder kinderen met oesofagitis, bestaat er wel een indicatie voor deze geneesmiddelen. PPI's zijn daarbij doeltreffender dan H<sub>2</sub>-antihistaminica. Tot op heden zijn studies daarover echter nog steeds schaars, en er zijn dan ook zeer weinig gegevens waarop de voorgestelde doses zijn gebaseerd. Ook bij refluxoesofagitis heeft het geen zin de behandeling ongelimiteerd voort te zetten. Na 3 à 6 maanden moet men proberen om de behandeling over een periode van een viertal weken af te bouwen. In de *British National Formulary for children (BNF for Children)* is ranitidine de eerste keuze wanneer een H<sub>2</sub>-antihistaminicum noodzakelijk is; omeprazol wanneer een PPI noodzakelijk is.

- Men dient rekening te houden met de ongewenste effecten: vooral hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen, maar er zijn aanwijzingen dat chronische inhibitie van de maagzuursecretie het risico kan verhogen van *community-acquired* pneumonie, van candida-infectie en van gastro-enteritis bij kinderen, en van necrotiserende enterocolitis bij prematuren.

#### 3.1. *De Belgische SKP's over gebruik bij kinderen* (situatie op 01/07/11)

- *H<sub>2</sub>-antihistaminica*. In de "Samenvattingen van de Kenmerken van het Product" (SKP's) van een aantal specialiteiten met ranitidine wordt voor kinderen enkel een dosis vermeld voor gebruik bij maag- en duodenumulcus (geen leeftijdsgrens vermeld). In de SKP's van de specialiteiten op basis van cimetidine wordt "peptische oesofagitis" of "peptische oesofageale reflux (ziekte)" als indicatie vermeld en wordt een dosis gegeven vanaf de geboorte, maar de

farmaceutische vormen zijn niet aangepast voor gebruik bij zeer jonge kinderen.

- *PPI's*. In de SKP's van een aantal specialiteiten op basis van omeprazol en lansoprazol wordt gebruik voorzien bij kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar ( $\geq 10$  kg) bij gastro-oesofageale reflux. Voor de andere *PPI's* wordt gebruik bij kinderen niet voorzien.

### 3.2. Magistrale bereidingen

In het Therapeutisch Magistraal Formulierum (editie 2010) worden een suspensie met omeprazol ("Suspensie voor pediatrie met 2 mg omeprazol/ml TMF") en een siroop met ranitidine ("Siroop voor pediatrie met 15 mg ranitidine/ml") voor gebruik bij kinderen vermeld.

Het RIZIV voorziet vergoeding voor magistrale bereidingen met ranitidine (vloeibare vorm) en met omeprazol (suspensie). Bereidingen met omeprazol worden enkel terugbetaald wanneer gebruikt ter behandeling van ernstige gastro-refluxoesofagitis bij kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar (tot de leeftijd van 18 jaar), wanneer de andere behandelingen niet verdragen worden (terugbetaling in hoofdstuk IV, dus na advies van de adviserend geneesheer).

[N.v.d.r.: Een magistrale bereiding waarin een specialiteit op basis van omeprazol of ranitidine wordt verwerkt, kan niet worden terugbetaald gezien omeprazol en ranitidine als vergoedbare grondstoffen beschikbaar zijn].

### 3.3. Doses bij jonge kinderen

De volgende doses worden vermeld in *BNF for Children*:

- *ranitidine* (per os) (01/07/11)
  - o pasgeborene: 2 mg/kg 3 x p.d., maar resorptie is onvoorspelbaar (max. 3 mg/kg 3 x p.d.);
  - o kind 1 - 6 maanden: 1 mg/kg 3 x p.d. (max. 3 mg/kg 3 x p.d.);
  - o kind 6 maanden - 3 jaar: 2 à 4 mg/kg 2 x p.d.
- *omeprazol* (per os)
  - o pasgeborene: 0,7 mg/kg 1 x p.d., indien nodig na 7 à 14 dagen te verhogen tot 1,4 mg/kg 1 x p.d. (in sommige gevallen kan tot 2,8 mg/kg 1 x p.d., nodig zijn)
  - o kind 1 maand tot 2 jaar: 0,7 mg/kg 1 x p.d., indien nodig na 7 à 14 dagen te verhogen tot 3 mg/kg 1 x p.d. (max. 20 mg per dag).of, voor omeprazol, anders uitgedrukt:
  - o kind 10 - 20 kg: 10 mg 1 x p.d., indien nodig te verhogen tot 20 mg 1 x p.d. (bij ernstige ulceratieve refluxoesofagitis gedurende maximum 12 weken aan hogere dosis)
  - o kind > 20 kg: 20 mg 1 x p.d., indien nodig te verhogen tot 40 mg 1 x p.d. (bij ernstige ulceratieve refluxoesofagitis gedurende maximum 12 weken aan hogere dosis).

### Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

## WAT IS DE PLAATS VAN OTC-MEDICATIE BIJ REFLUXKLACHTEN BIJ VOLWASSENEN ?

Een eerste specialiteit op basis van een protonpompinhibitor (PPI) die zonder medisch voorschrift kan worden afgeleverd, is sinds kort beschikbaar. De geregistreerde indicatie is een kortdurende behandeling van refluxklachten bij volwassenen. De vraag is dan ook wat de plaats is van OTC-medicatie bij refluxklachten. Bij patiënten jonger dan 55 jaar die geen alarmsymptomen vertonen, kan eerst getracht worden de symptomen te verlichten door niet-medicamenteuze maatregelen. Bij falen hiervan kan een proeftherapie gedurende een tweetal weken met een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een PPI overwogen worden, eventueel zonder medisch advies. Men moet evenwel vermijden banale klachten zomaar te medicaliseren. Anderzijds mag de beschikbaarheid van OTC-medicatie de aandacht voor eventuele alarmsymptomen niet afleiden. Het verwachte voordeel van de anti-refluxmedicatie moet steeds worden afgewogen tegen de mogelijke ongewenste effecten en interacties.

Sinds 1 juni 2011 is een specialiteit beschikbaar op basis van pantoprazol (Pantogastrix® 20 mg, maagsapresistente tabletten) waarvoor geen medisch voorschrift vereist is, voor gebruik gedurende korte termijn bij volwassenen met refluxsymptomen (o.a. zuurbranden). De vraag is dan ook wat de plaats is van OTC-medicatie (d.w.z. vrij te verkrijgen medicatie, zonder medisch voorschrift) bij refluxklachten.

Een proeftherapie met OTC-medicatie kan zonder medisch advies overwogen worden bij patiënten met refluxklachten jonger dan 55 jaar die geen alarmsymptomen vertonen; alarmsymptomen zijn o.a. haematemesis, melaena, aanhoudend braken, slikstoornissen en andere transitstoornissen, gewichtsverlies, anemie, geelzucht. Bij patiënten ouder dan 55 jaar die voor het eerst maagklachten hebben, bij patiënten met ernstige refluxklachten en bij patiënten met bovenvermelde alarmsymptomen is daarentegen doorverwijzing naar een arts noodzakelijk. Ook als de refluxsymptomen frequent heroptreden of als de OTC-medicatie onvol-

doende verlichting geeft, dient te worden doorverwezen voor verder onderzoek.

Volgende geneesmiddelen zijn vrij te verkrijgen: de antacida, de gastroprokinetica metoclopramide en domperidon, ranitidine 75 mg (Acidine®, Docraniti®), en sinds kort ook pantoprazol 20 mg (Pantogastrix®) (situatie op 01/07/11).

### Evidentie voor de OTC-medicatie

- Voor *antacida* ontbreken placebo-gecontroleerde studies. In vergelijkende studies waren antacida even doeltreffend als H<sub>2</sub>-antihistaminica op het zuurbranden, maar minder doeltreffend dan PPI's.

- Met *metoclopramide* en *domperidon* werden geen studies gevonden.

- H<sub>2</sub>-antihistaminica en PPI's verlichten op korte termijn (2 tot 8 weken) het zuurbranden. PPI's zijn daarbij doeltreffender dan H<sub>2</sub>-antihistaminica (in de studies trad verlichting op bij 64% resp. 42% van de behandelde patiënten). "On demand" behandeling met een PPI (d.w.z. PPI starten vanaf het ogenblik dat de klachten optreden of

recidiveren en stoppen als er voldoende symptoomcontrole wordt verkregen) is doeltreffender dan placebo, en op lange termijn minstens even werkzaam als continue behandeling.

Bij OTC-gebruik worden in de SKP's volgende doses voorgesteld:

- ranitidine: 75 mg 1 x per dag, eventueel te verhogen tot 150 mg p.d., gedurende maximum 14 dagen (vanaf de leeftijd van 16 jaar);
- pantoprazol: 20 mg 1 x per dag (vanaf de leeftijd van 18 jaar); wanneer binnen de twee weken geen verbetering van de symptomen optreedt, dient een arts te worden geraadpleegd, en de behandeling mag niet langer dan 4 weken worden voortgezet zonder medisch advies.

### **Waarop letten bij afleveren van OTC-medicatie?**

- Alvorens medicatie bij reflux te starten, zijn niet-medicamenteuze maatregelen het proberen waard, alhoewel evidentie van doeltreffendheid ontbreekt. Naast eenvoudig afwachten (de klachten verdwijnen vaak spontaan), komen in aanmerking: rookstop, alcoholbeperking, gewichtsreductie, vermijden van zware maaltijden laat in de avond, slapen met een verhoogd hoofdeinde.

- Bepaalde geneesmiddelen (bv. NSAID's, bisfosfonaten, calcium, corticosteroiden, salicylaten, mesalazine...) en voedingsmiddelen (bv. uien, pepers, citrusvruchten, koffie...) kunnen zuurbranden en regurgitatie veroorzaken. Het kan nuttig zijn om na te gaan in hoeverre stoppen van het geneesmiddel of verminderen van de dosis, of vermijden van de voedingsmiddelen een gunstig effect hebben.

- Het te verwachten voordeel van anti-refluxmedicatie dient steeds te worden afgewogen tegenover de ongewenste effecten en de mogelijkheid van interacties (voor de ongewenste effecten en interacties verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).

Rebound reflux is beschreven na (plots) stoppen van een behandeling met PPI's gedurende 8 weken of meer; deze rebound-symptomen verbeteren vaak binnen enkele dagen vanzelf. Hoewel gebruik van PPI's niet langer dan 4 weken mag worden voortgezet zonder medisch advies, dient de patiënt hier toch op gewezen te worden, zodat onnodig langdurig gebruik wordt vermeden.

PPI's kunnen, door inhibitie van CYP2C19, de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metabool remmen, maar de klinische relevantie van deze interactie is niet duidelijk [zie Folia januari 2011].

- Men moet trachten te vermijden banale klachten zomaar te medicaliseren, zeker wanneer daarvoor geneesmiddelen worden gebruikt die ingrijpend werken en tot persisteren van medicatiegebruik kunnen leiden. Anderzijds mag de beschikbaarheid van OTC-medicatie de aandacht voor eventuele alarmsymptomen niet afleiden.

### **Enkele referenties**

Transparantiefiche "Aanpak van maagklachten", via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

Katz MH. Failing the acid test. Benefits of proton pump inhibitors may not justify the risk for many users. *Arch Intern Med* 2010;170:747-8

## INFLUENZA 2011-2012

De samenstelling van de vaccins tegen influenza voor het seizoen 2011-2012 verschilt niet van deze van het vorige seizoen. Dit wijzigt niets aan de noodzaak van jaarlijkse vaccinatie: de immuniteit door het vaccin is van korte duur. In dit artikel wordt aandacht besteed aan vaccinatie van patiënten met een chronische inflammatoire aandoening die een immunosuppressieve behandeling krijgen: hoewel de immuunrespons door de behandeling kan verminderd zijn, is vaccinatie aanbevolen gezien het hogere risico van influenzacomplicaties.

De vaccins die beantwoorden aan de normen van de WGO voor de winter 2011-2012 hebben volgende samenstelling:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Perth/16/2009 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam.

Deze samenstelling verschilt niet van deze in het seizoen 2010-2011. Het pandemisch influenza A/H1N1-virus (A/California/7/2009 of een verwante stam) is dus ook voor het komende seizoen opgenomen in de influenzavaccins.

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO zijn:  $\alpha$ -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/11).

- $\alpha$ -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Inflexal S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur intramusculair toegediend; subcutane toediening kan overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals behandeling met anticoagulantia. De vaccins bevatten 15  $\mu$  antigenen van elke influenzastam per dosis.
- Intanza® moet intradermaal worden toegediend en is beschikbaar in 2 sterktes. De sterkte met 9  $\mu$ g antigenen van elke influenzastam per dosis is bestemd voor

gebruik bij personen ouder dan 18 jaar en tot de leeftijd van 59 jaar. De sterkte met 15  $\mu$ g antigenen van elke influenzastam per dosis is bestemd voor gebruik bij personen van 60 jaar en ouder. Lokale reacties op de injectieplaats zijn frequenter na intradermale toediening dan na intramusculaire toediening.

Er is geen evidentie dat de bescherming geboden door deze verschillende vaccins onderling verschilt. Het feit dat de samenstelling van de vaccins dezelfde is als vorig jaar, wijzigt niets aan de noodzaak van jaarlijkse vaccinatie: de immuniteit die het vaccin opwekt is van korte duur (6 maanden tot 1 jaar).

Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen voor het seizoen 2011-2012 zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad, verschillen niet van deze voor het seizoen 2010-2011 [zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.3.]. Op basis van de informatie waarover we beschikten op 01/07/11 zullen, met uitzondering van Intanza® 9  $\mu$ g, de influenzavaccins worden terugbetaald (hoofdstuk IV); de groepen die in aanmerking komen voor terugbetaling zijn te vinden op de website van het RIZIV ([www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm](http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm), Databanken: Farmaceutische specialiteiten) of op de website van



het BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be), Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, klikken op het symbool <sup>!</sup> ter hoogte van de terugbetalingscategorie van de specialiteit).

Een van de risicogroepen zijn personen met verminderde immuniteit omdat zij een hoger risico lopen van ernstig verlopende influenza. Het gaat bijvoorbeeld om personen met een chronische inflammatoire aandoening (reumatoïde artritis, psoriasis, inflammatoire darmziekten...) die behandeld worden met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, zoals corticosteroïden, methotrexaat of biologische geneesmiddelen (bv. TNF-remmers). Een groep van Belgische experts onderzocht in 2010 het nut van vaccinatie, o.a. tegen influenza, bij personen met een chronische inflammatoire aandoening [*Rheumatology* 2010;49:1815-27]. Zij besluiten dat influ-

enzavaccins, zoals alle niet-levende vaccins, veilig kunnen worden toegediend, ook tijdens de immunosuppressieve behandeling; de huidige gegevens wijzen er immers niet op dat vaccinatie met een niet-levend vaccin een verergering van de ziekte veroorzaakt. Wel tonen een aantal studies dat sommige immunosuppressieve behandelingen, bv. de biologische geneesmiddelen, de immunrespons na influenzavaccinatie kunnen verminderen, wat tot verminderde bescherming of kortere beschermingsduur kan leiden. De mogelijke vermindering van de bescherming verandert de aanbeveling tot vaccinatie niet. Bij volwassenen is één inspuiting van het vaccin per seizoen voldoende: er is geen evidentie dat een dubbele dosis van het vaccin of een booster dosis de immunrespons verhoogt. Indien mogelijk wordt de vaccinatie uitgevoerd vóór het starten van de immunosuppressieve behandeling.

## Goed om te weten

### “VACCINPIL TEGEN HOOIKOORTS”

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/05/11]

In de lekenpers verschenen onlangs berichten over een “vaccinpil tegen hooikoorts”, met als titel “Graspil stopt hooikoorts”. Deze stelling is voorbarig.

Het gaat over een allergeenextract van vijf verschillende grassen voor sublinguale toediening bij personen met hooikoorts ten gevolge van graspollenallergie. Dit allergeenextract (Oralair®) is geregistreerd maar niet beschikbaar in België. Er is ook een enkelvoudig allergeenextract ontwikkeld (dus met één grassoort, Grazax®), met eveneens registratie in België, maar evenmin beschikbaar.

Desensibilisatie voor graspollen-allergenen door langdurige, regelmatige toediening van allergeenextracten wordt voorbehouden voor patiënten met bewezen allergie aan graspollen die ondanks de klassieke, symptomatische behandeling (vooral orale H<sub>1</sub>-antihistaminica en lokale corticosteroïden) nog steeds symptomen vertonen. Klassiek dienen allergeenextracten subcutaan te worden toegediend, met als belangrijkste nadeel het risico van ernstige allergische reacties (gaande tot anafylactische shock). Het lijkt erop dat met sublinguale toediening het risico van ernstige

allergische reacties geringer is, maar lokale ongewenste effecten zoals irritatie van de keel, jeuk, conjunctivitis, gezichtsoedeem en loopneus zijn frequent, en de post-marketing ervaring is beperkt. De studies met de sublinguale preparaten tonen wel een gunstig effect op de hooikoortssymptomen en een vermindering van de nood voor medicatie, maar deze winst is beperkt. Er zijn geen vergelijkende studies met subcutane allergeenextracten. Ook zijn de

verschillende preparaten voor sublinguale toediening moeilijk onderling te vergelijken gezien de verschillen in toedieningschema's en het gebrek aan standaardisatie van de extracten. Daarenboven zijn de gegevens over doeltreffendheid en veiligheid van gebruik gedurende meerdere graspolenseizoenen afwezig (Oralair®) of zeer schaars (Grazax®).

**Nota:** voor de referenties zie [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

## INVLOED VAN ZOUTCONSUMPTIE OP DE BLOEDDRUK EN DE CARDIOVASCULAIRE MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 06/06/11]

Traditioneel neemt men aan dat zoutbeperking niet alleen nuttig is bij patiënten met hypertensie of met hartfalen, maar dat het ook in de algemene populatie een gunstig effect zou hebben, met vermindering van de incidentie van hart- en vaatziekten. Het advies van zoutbeperking in de algemene populatie is vooral gebaseerd op epidemiologisch onderzoek en op extrapolatie van de gunstige effecten van zoutbeperking bij patiënten met hypertensie of hartfalen. Belgische onderzoekers publiceerden recent een studie over de invloed van de zoutconsumptie (gemeten via de 24-uurs-zoutexcretie in de urine) op de bloeddruk en de cardiovasculaire morbiditeit

en mortaliteit bij mensen zonder antecedenten van hart- en vaatziekten [*JAMA* 2011;305:1777-85]. Op basis van de resultaten van hun studie trekken zij in hun besluit het nut van zoutbeperking in de algemene populatie in twijfel.

Een aantal beperkingen van deze studie (o.a. de relatief jonge leeftijd van de studiecohort) maken dat deze op zich onvoldoende sterk is om het advies van zoutbeperking in de algemene bevolking te wijzigen. Dit is ook het besluit van een editoriaal in *The Lancet* [2011;377:1626-7] en van een bespreking van de studie op website [www.theheart.org](http://www.theheart.org) (zoekterm "salt", bericht van 03/05/11).

### Flash

- De **ACCORD-studie** over intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetici met hoog cardiovasculair risico werd besproken in de Folia van oktober 2008 en november 2010. Na een follow-up van 3,7 jaar toonden de resultaten geen significante vermindering

van de macrovasculaire complicaties maar wel een verhoging van de mortaliteit bij de patiënten onder zeer intensieve behandeling ( $HbA_{1c} < 6\%$  of 42 mmol/mol), vergeleken met de patiënten onder standaardbehandeling ( $HbA_{1c}$  7 tot 7,5% of 53 à 58 mmol/

mol). Vervolgens werd de ACCORD-studie voortgezet met minder strikte criteria van glykemiecontrole (gemiddeld HbA1c-gehalte tussen 6,4% en 7,2% of tussen 46 en 55 mmol/mol). De resultaten bekomen **na een follow-up van 5 jaar** werden recent gepubliceerd [*N Engl J Med* 2011;364:818-28]. Er was een vermindering van het risico van niet-fataal myocardinfarct maar de mortaliteit was nog steeds verhoogd bij de patiënten die in de eerste fase van de studie de zeer intensieve behandeling hadden gevolgd.

De redenen voor deze verhoogde mortaliteit zijn niet duidelijk, maar dit zou o.a. kunnen verklaard worden door de noodzaak voor het gebruik van meerdere klassen van antidiabetica om een dergelijk laag HbA1c-gehalte te bekomen. Deze resultaten bevestigen in ieder geval dat een zeer intensieve glykemiecontrole (HbA1c < 6% of 42 mmol/mol) niet aanbevolen is bij patiënten die reeds lang lijden aan type 2-diabetes en met hoog cardiovasculair risico.

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### ISOTRETINOÏNE EN PSYCHIATRISCHE ONGEWENSTE EFFECTEN

Gevallen van psychiatrische stoornissen (met inbegrip van depressie en zelfmoordneigingen) worden reeds meerdere jaren regelmatig gerapporteerd bij patiënten behandeld met isotretinoïne (Roaccutane® en generieken). In de Folia van maart 2006 werden 7 gevallen van depressie met isotretinoïne beschreven, waaronder één zelfmoord; deze gevallen werden gerapporteerd aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking tussen 1998 en 2005. Sedertdien werden met isotretinoïne 7 nieuwe gevallen van depressie, al dan niet geassocieerd aan zelfmoordneigingen, aan het Centrum gerapporteerd. De evolutie was meestal gunstig bij het staken van de behandeling.

In de meeste epidemiologische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd, kon geen causaal verband worden aangetoond tussen isotretinoïne en deze psychiatrische stoornissen, en dit vooral omwille van het feit dat ernstige acne op zich geassocieerd is aan een verhoogd risico van depressie en zelfmoordneigingen.

Een recente retrospectieve cohortstudie [*Brit Med J* 2010;341:c5812, met editoriaal c5866] toont daarentegen een statistisch significante

verhoging van het risico van zelfmoordpoging gedurende de behandeling met isotretinoïne en tijdens de 6 maanden na het staken van de behandeling. Volgens de onderzoekers laten deze gegevens echter niet toe een causaal verband te bewijzen, vooral omdat in de drie jaren vóór de behandeling met isotretinoïne eveneens een lichte verhoging van het risico van zelfmoordpoging werd gezien, en omdat de studie geen gegevens verschaft over het effect van de behandeling; sommige gevallen van zelfmoordpoging zouden inderdaad kunnen te wijten zijn aan een gebrek aan doeltreffendheid van isotretinoïne. Deze resultaten laten dus geen definitief besluit toe. Toch sporen de resultaten wel aan om patiënten behandeld met isotretinoïne te volgen in verband met het optreden van tekenen van depressie, vooral wanneer er antecedenten van psychiatrische stoornissen zijn. Gezien de risico's van de behandeling is het belangrijk voor elke patiënt de risico-batenverhouding te evalueren en isotretinoïne alleen te gebruiken bij ernstige therapie-resistente acne [zie ook Folia juli 2005].

