

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Juni 2012  
Volume 39  
Nummer 6

---

De Transparantiefiches: een update  
> **blz. 46**

---

Goed om te weten: aliskiren: nieuwe restricties en waarschuwingen  
> **blz. 50**

---

Nieuwe orale anticoagulantia: bijkomende gegevens over de gebruiksveiligheid  
> **blz. 51**

---

Het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin: nu ook bij volwassenen van 50 jaar en ouder  
> **blz. 52**

---

Recente informatie april-mei 2012  
> **blz. 53**

---

Geneesmiddelenbewaking: cornea-aantasting en retinopathie door chloroquine en hydroxychloroquine  
> **blz. 54**

**Door problemen bij de drukker, loopt de verspreiding van de papieren editie 2012 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium grote vertraging op ten opzichte van vorige jaren. Onze excuses daarvoor.**

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

In dit nummer van de Folia wordt het eerste deel van de update 2012 van de Transparantiefiches gepubliceerd. Voor de helft van de fiches gebeurt de update in juni, voor de andere helft in december. Deze updates bieden de mogelijkheid om op enkele bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond heel wat belangrijke topics.

In landen waar de nieuwe orale anticoagulantia, vooral dabigatran, al op grotere schaal gebruikt worden, ziet men meer ernstige problemen van bloedingen, soms fataal, dan wat men uit de gecontroleerde studies zoals de Re-Ly studie, zou verwachten. Dit heeft onder andere te maken met de leeftijd van de patiënten, die in de praktijk gemiddeld hoger is dan in de studies, met daardoor ook meer voorkomen van verminderde nierfunctie.

Prevenar 13®, een geconjugeerd pneumokokkenvaccin dat al een tweetal jaar ter beschikking is voor vaccinatie van zuigelingen en kinderen, is nu ook aanvaard voor vaccinatie bij volwassenen van 50 jaar en ouder. Het is niet eenvoudig om de plaats bij volwassenen van dit vaccin nu al juist te bepalen, ook ten opzichte van het reeds lang beschikbare Pneumo 23®.

## 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 Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende postadresswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadresswijzigingen 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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, L. Hamtiaux, 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).

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 de redactieraad. 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.

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### Aanpak van jicht

Febuxostat (Adenuric®▼) dat zoals allopurinol de uricemie verlaagt, is nu ook beschikbaar in België. Allopurinol blijft de eerste keuze bij de preventie van jichtaanvallen omdat met febuxostat de ervaring beperkter is, de ongewenste effecten meer uitgesproken zijn en de kostprijs hoger is<sup>1</sup> [zie Folia februari 2012].

### Aanpak van maagklachten

- In het afgelopen jaar is er veel gepubliceerd over de ongewenste effecten van protonpompinhibitoren, in het bijzonder bij langdurig gebruik. Nieuwe gegevens bevestigen het risico van fractures, van infecties met *Clostridium difficile* en van *community-acquired pneumonia*. Daarnaast werd een verhoogd risico gevonden van infecties met *Salmonella* en *Campylobacter*<sup>2-5</sup> [zie ook Folia mei 2012].
- Volgens een gerandomiseerde studie in de eerste lijn moet men 8 patiënten met functionele dyspepsie en bewezen *H. pylori* infectie, eradicatietherapie geven om na één jaar, bij één patiënt extra, ten minste 50% vermindering in de symptomen te bekomen (*Number Needed to Treat* = 8). Er is geen winst op het vlak van volledige symptoomresolutie<sup>6</sup>.

### Aanpak van neuropathische pijn: diabetische neuropathie

- Nieuwe Amerikaanse richtlijnen stellen pregabaline voor als eerste keuze bij de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Deze aanbeveling is gebaseerd op drie gerandomiseerde gecontroleerde studies van goede methodologische kwaliteit (n=730) die een bescheiden anal-

getisch effect aantonen van pregabaline: pijnreductie 11-13% hoger dan in de placebogroepen. Pregabaline verhoogt de levenskwaliteit van patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie: het sociale functioneren, de mentale gezondheid en de vitaliteit verbeteren, terwijl de slaapstoornissen verminderen, dit allemaal statistisch significant ( $p < 0,05$ )<sup>7</sup>. Studies die pregabaline vergelijken met andere geneesmiddelen ontbreken echter nog steeds. Met pregabaline kunnen er ernstige ongewenste effecten optreden zoals afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen, en daarenboven kost pregabaline in België ongeveer 20 maal meer dan amitriptyline voor de dosis gebruikt in de studies<sup>8,9</sup>. De boodschap van de Transparantiefiche is dan ook niet gewijzigd: amitriptyline is een rationele eerste keuze bij de behandeling van diabetische neuropathie; de ervaring is het grootst en de ongewenste effecten zijn goed bekend.

- In een recent rapport van het *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* worden de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) bij diabetische neuropathie bestudeerd. Deze analyse toont geen significante verschillen in pijn aan bij de behandeling met TENS ten opzichte van placebo. Er is dus voorlopig onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van TENS om deze behandeling aan te raden bij pijnlijke diabetische neuropathie<sup>10</sup>.

### Aanpak van stabiele angor

- In gerandomiseerd onderzoek is duidelijk aangetoond dat behandeling met acetyl-

salicylzuur 75-100 mg/dag de morbiditeit en mortaliteit bij angorpatiënten doet dalen. Een Britse patiënt-controlestudie onderzocht het effect van stoppen van de behandeling met acetylsalicylzuur. De studie includeerde 40.000 patiënten bij wie ooit een behandeling met acetylsalicylzuur werd opgestart voor de secundaire preventie van cardiovasculaire events; patiënten werden opgevolgd gedurende 3 jaar. Ongeveer 40% van de geïncludeerde patiënten had stabiele angor. Patiënten die recent de behandeling met acetylsalicylzuur stopten, hadden een hoger risico van niet-fataal myocardinfarct: per 1.000 patiënten die hun behandeling stopten, traden er per jaar 4 extra niet-fatale infarcten op. De mortaliteit ten gevolge van coronairlijden was niet significant verhoogd. Deze gegevens ondersteunen het nut van voortzetten van acetylsalicylzuur bij cardiovasculair belaste patiënten, waaronder ook personen met angor<sup>11,12</sup>.

- In gerandomiseerd onderzoek is eerder aangetoond dat ACE-inhibitoren de morbiditeit en mortaliteit bij hoogrisicopatiënten met bewezen coronairlijden lichtjes doen dalen. In een gerandomiseerde studie bij 2.500 patiënten die recent *coronary artery bypass grafting* (CABG) ondergingen, werd de ACE-inhibitor quinapril vergeleken met placebo. Het betrof hier cardiaal stabiele patiënten zonder specifieke indicaties voor behandeling met een ACE-inhibitor. Na 3 maanden werd een verhoogde incidentie van cardiovasculaire events vastgesteld in de actief behandelde groep (4,8 vs. 3,2%, een significant verschil); bij verdere follow-up tot 3 jaar was er geen significant verschil tussen quinapril en placebo. Hypotensie en hoest kwamen significant

vaker voor bij patiënten behandeld met quinapril. Er zijn dus geen argumenten om bij laagrisico, cardiaal stabiele patiënten na CABG een ACE-inhibitor toe te voegen aan de standaardbehandeling<sup>13</sup>.

- In tegenstelling tot het bewezen nut van percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) in geval van een acuut coronair syndroom, blijft er veel onzekerheid rond het nut van PTCA bij patiënten met stabiel coronairlijden. Een recente meta-analyse groepeert 8 gerandomiseerde, gecontroleerde studies met in totaal meer dan 7.000 patiënten waarin PTCA plus stenting - de actuele interventionele techniek - werd vergeleken met optimale medicamenteuze behandeling (acetylsalicylzuur,  $\beta$ -blokker, ACE-inhibitor en statine). Vijf studies onderzochten patiënten met stabiele angor, in de 3 andere studies waren cardiaal stabiele patiënten met recent myocardinfarct opgenomen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groep behandeld met PTCA plus stenting en de medicamenteus behandelde groep wat betreft mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, ongeplande revascularisatie en persisterende angor. Er zijn dus momenteel geen argumenten om patiënten met stabiel coronairlijden initieel met stenting te behandelen<sup>14,15</sup>.

### **Behandeling van obesitas**

De associatie fentermine + topiramaat kan volgens placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, leiden tot gemiddeld 7 à 9 kg extra gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht of obesitas en comorbiditeit. De ervaring met andere geneesmiddelen om te vermageren leert dat voorzichtigheid geboden is, tot er meer gegevens beschikbaar zijn over de veilig-

heid<sup>16,17</sup>. In België is aflevering van fen-termine, een amfetamine-achtig product, onder vorm van zowel magistrale bereiding als specialiteit, verboden.

### **Geneesmiddelen bij osteoporose**

- In 2010 publiceerde het Franse Geneesmiddelenagentschap ANSM, het vroegere AFFSAPS, een rapport met farmacovigilantiegegevens over strontiumranelaat. Er waren meerdere meldingen van ernstige ongewenste effecten, waaronder veneuze trombo-embolie en huidreacties met systemische symptomen. Naar aanleiding van dit rapport besliste het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA de risico-batenverhouding van strontiumranelaat te herzien. Het EMA bevestigt de positieve risico-batenverhouding, maar stelt dat strontiumranelaat gecontra-indiceerd is bij patiënten met (voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolie en bij geïmmobiliseerde patiënten. De behandelende arts moet de patiënt ook attent maken op de mogelijkheid van ernstige huidreacties<sup>18</sup>.
- Denosumab, een humaan monoklonaal antilichaam, is geregistreerd sinds 2011 voor behandeling, in associatie met calcium en vitamine D, van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan<sup>19</sup> [zie Folia september 2011].  
De registratie voor de indicatie 'osteoporose' gebeurde grotendeels op basis van de FREEDOM-studie bij 7.868 postmenopauzale vrouwen met osteoporose, waaruit bleek dat denosumab gedurende 3 jaar werkzamer was dan placebo in de preventie van vertebrale fracturen (2,3 vs. 7,2%), niet-vertebrale fracturen (6,5 vs. 8%) en heupfracturen (0,7 vs 1,2%). Osteoporose

was gedefinieerd als T-score <-2,5; ongeveer 1/4 van de opgenomen patiënten had een voorgeschiedenis van wervelfractuur en patiënten met voorgeschiedenis van ernstige fractuur waren uitgesloten<sup>20</sup>. In 2 studies (n= 1.693) werd denosumab vergeleken met alendroninezuur en er werden geen significante verschillen gevonden in fractuuruitkomsten. Denosumab werd niet vergeleken met andere middelen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose en het werd evenmin onderzocht bij patiënten die niet langer in aanmerking komen voor bisfosfonaten wegens het verstrijken van de maximale behandelingsduur<sup>21-23</sup>. Voor de indicatie 'prostaatkanker' werd denosumab vergeleken met placebo in 1 studie bij patiënten die hormonale of heelkundige castratie ondergingen. Na 3 jaar behandeling bleek denosumab werkzamer dan placebo voor de preventie van wervelfracturen (1,5 vs 3,9%); er was echter geen significant verschil voor de totale fractuurincidentie<sup>22</sup>.

De werkzaamheid en het mogelijke voordeel van denosumab in verband met therapietrouw moeten afgewogen worden tegen het gebrek aan voldoende vergelijkende gegevens met andere anti-osteoporosemiddelen, de kostprijs en de beperkte gegevens over veiligheid op lange termijn. Zoals met andere monoklonale antilichamen is het risico van infecties, en van kanker op lange termijn, niet uit te sluiten.

### **Hulpmiddelen bij rookstop**

- Een recente meta-analyse stelt dat het niet bewezen is dat nicotinevervangende therapie (pleister, kauwgum of nasale spray) en bupropion werkzaam zijn voor het bereik van rookstop bij adolescenten: relatief

risico = 1,38 (95%-BI 0,92 tot 2,07). Dit kan mogelijk verklaard worden door een gebrek aan statistische power en de hoge studie-uitval. Er zijn ook onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid van deze middelen (vooral bupropion) bij deze leeftijdsgroep<sup>24</sup>. Niet-medicamenteuze interventies zijn beter onderbouwd bij jongeren. Motiverende gespreksvoering, rookstopprogramma's via de telefoon of via internet, *peer support* en cognitieve gedragstherapie bleken alle werkzaam voor het bereiken van rookstop bij adolescenten<sup>25</sup>.

- In eerder onderzoek was al een effect aangetoond van kortlopende rookstopprogramma's via gsm (max. 6 weken). In een grote gerandomiseerde studie uitgevoerd in de UK bleek het ondersteunen van de stoppoging via sms-berichten werkzamer te zijn dan controle. Na 6 maanden was in de interventiegroep 10,7% gestopt, vergeleken met 4,9% in de controlegroep (relatief risico = 2,20; 95%-BI 1,80 tot 2,68)<sup>26</sup>.
- Er komt de laatste jaren steeds meer aandacht voor *mindfulness*, een vorm van aandachtstraining, in de aanpak van verslavingen. In een kleine gerandomiseerde studie bleek *mindfulness* werkzamer dan een standaard rookstopprogramma: na 17 weken was in de groep met *mindfulness*-training 31% gestopt, vergeleken met 6% in de groep met standaardbehandeling, een significant verschil<sup>27</sup>.

## Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

- Analyse van gegevens uit vooraf gedefinieerde subgroepen van de PROFESS-studie (telmisartan versus placebo bij patiënten met recent ischemisch CVA)

doet vermoeden dat de strikte regeling van de bloeddruk na een recent ischemisch CVA nadelig kan zijn. De patiënten werden verdeeld in 5 groepen op basis van de gemiddelde systolische bloeddruk bereikt tijdens de studie: lager dan 120 mmHg, 120-130 mmHg, 130-140 mmHg, 140-150 mmHg en hoger dan 150 mmHg. Vergeleken met patiënten met een bereikte bloeddruk tussen 130-140 mmHg was het risico van een nieuw CVA significant hoger in de groepen met bloeddruk lager dan 120mmHg, tussen 140-150 mmHg en hoger dan 150 mmHg. Bij oudere patiënten (>75 jaar) was het risico van een cerebrovasculair accident door striktere bloeddrukregeling nog meer uitgesproken. Deze gegevens wachten op bevestiging door onderzoek waarin patiënten gerandomiseerd worden naar verschillende streefwaarden qua bloeddruk<sup>28</sup>.

- Omwille van ongerustheid rond een mogelijke toename van het aantal hemorragische CVA's met statines in de SPARCL-studie (de enige gepubliceerde gerandomiseerde studie over het effect van atorvastatine bij personen met voorgeschiedenis van CVA of TIA), werd een grootschalige retrospectieve cohortstudie opgezet. Deze observationele studie met 17.872 patiënten kon geen toename in aantal hemorragische CVA's aantonen. Voorlopig zijn er geen argumenten om statines om deze reden te vermijden<sup>29</sup>.
- Stenting van een intracranieële stenose bij patiënten na een CVA of TIA blijkt nadelig te zijn: een recent gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarbij stenting bovenop medicatie vergeleken werd met medicatie alleen werd voortijdig beëindigd wegens een toename van aantal CVA's of

sterfte (14,7% vs. 5,8%) in de groep na stenting<sup>30</sup>.

- Bij patiënten waarbij na een CVA of TIA een patent foramen ovale wordt vastgesteld, heeft het sluiten van deze opening via percutane weg geen meerwaarde vertoonden met enkel medicatie<sup>31</sup>.

Aanpak van **zona**: over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen nieuwe

gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

### Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

## Goed om te weten

### ALISKIREN: NIEUWE RESTRICTIES EN WAARSCHUWINGEN

[Reeds verschenen in de rubriek 'Goed om te weten' op onze website op 08/05/12]

De renine-inhibitor aliskiren is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Het middel is reeds enkele jaren in België beschikbaar als monopreparaat (Rasilez®) en in combinatie met het diureticum hydrochloorthiazide (Rasilez HCT®). De gegevens over de veiligheid van aliskiren werden recent herbekeken door het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het *European Medicines Agency* (EMA) [[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/02/WC500122916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf)]. Deze nieuwe evaluatie werd gestart naar aanleiding van de voortijdige stopzetting van de ALTITUDE-studie. In deze dubbelblinde studie werd het effect van aliskiren onderzocht op micro- en macrovasculaire eindpunten bij meer dan 8.000 patiënten met type 2-diabetes, nierinsufficiëntie en/of cardiovasculair lijden. Patiënten werden gerandomiseerd naar aliskiren of placebo, bovenop een behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan. Het toevoegen van aliskiren aan een ACE-inhibitor of een sartaan leverde geen therapeutische

winst op en ging gepaard met een verhoogde incidentie van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten. Het betrof voornamelijk cerebrovasculaire accidenten, complicaties t.h.v. de nieren (waaronder acute nierinsufficiëntie), hyperkaliëmie en hypotensie.

Op basis van de aanbevelingen van EMA zal de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de aliskiren-bevattende middelen als volgt worden aangepast.

- De associatie van aliskiren met een sartaan of ACE-inhibitor is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes (type 1 of 2) of met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Bij andere patiënten wordt de associatie evenmin aanbevolen.

Gegevens over een mogelijk effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontbreken voor aliskiren. Antihypertensiva waarvoor een gunstig effect wel is bewezen, verdienen de voorkeur [*La Revue Prescrire* 2010;30:11 en 2012;32:173].

## NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA: BIJKOMENDE GEGEVENS OVER DE GEBRUIKSVEILIGHEID

Een uitgebreid artikel over de plaats van de nieuwe orale anticoagulantia dabigatran (Pradaxa®▼) en rivaroxaban (Xarelto®▼) bij voorkamerfibrillatie is verschenen in de Folia van maart 2012. Dat artikel benadrukte o.a. het bleedingsrisico, vooral bij vermindering van de nierfunctie zoals dikwijls het geval is bij ouderen. Ook werd de mogelijkheid van een verhoogd risico van myocardinfarct met dabigatran kort vermeld. Naar aanleiding van meerdere meldingen van soms fatale bloedingen met dabigatran in landen waar dabigatran reeds courant gebruikt wordt, besliste het EMA in november 2011 om de waarschuwingen in verband met dit risico te verscherpen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter). Er wordt o.a. aangeraden om bij alle patiënten de nierfunctie te controleren vóór de start van een behandeling met dabigatran, en eenmaal per jaar bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd van de patiënt. De auteurs van een recent verschenen lezersbrief in de *New England Journal of Medicine* [2012;366:864-6 (doi:10.1056/NEJMc1112874)] onderzochten de in Nieuw-Zeeland gerapporteerde gevallen van bloeding door dabigatran en vonden 4 belangrijke factoren die een rol speelden bij deze bloedingen: voorschrijffouten, verminderde nierfunctie, leeftijd van de patiënt en afwezigheid van een antidotum. Uit hun analyse blijkt dat twee derde van de patiënten ouder was dan 80 jaar, en dat meer dan de helft van de patiënten een matige tot ernstige nierinsufficiëntie vertoonde, terwijl in de Re-Ly studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine [*N Engl J Med* 2009;361:113-51 (doi:10.1056/

NEJMoA0905561)], minder dan een derde van de patiënten ouder was dan 80 jaar, en bij minder dan 20% van de patiënten de creatinineklaring < 50 ml/min was. Deze verschillen illustreren nogmaals de moeilijkheid om resultaten van een klinische studie te extrapoleren naar *real life* situaties.

In verband met de mogelijkheid van een verhoogd risico van myocardinfarct met dabigatran bevestigden een bijkomende analyse van de gegevens van de Re-Ly studie en een recente meta-analyse [*Arch Intern Med* 2012;172:397-402 (doi:10.1001/archintermed.2011.1666)] de mogelijkheid van een licht verhoogd risico van myocardinfarct met dabigatran, ten opzichte van verschillende controlebehandelingen (warfarine, enoxaparine of placebo): relatief risico 1,33 met 95 %-BI 1,03 tot 1,71; *number needed to harm* (NNH) geschat op 250. Hoewel dit risico laag is in absolute waarden, is voorzichtigheid geboden met dabigatran, vooral bij patiënten met ischemische cardiomyopathie. Op dit ogenblik is het niet mogelijk om deze resultaten bekomen met dabigatran te extrapoleren naar de andere nieuwe orale anticoagulantia, maar de mogelijkheid van een dergelijk risico staat momenteel ter discussie.

Het geheel van deze gegevens versterkt in ieder geval de conclusie in de Folia van maart 2012: 'de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia die de nadelen van de vitamine K-antagonisten niet hebben, wekt veel interesse, maar bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn, is er geen reden tot wijziging van de behandeling'. Deze gegevens herinneren nogmaals aan de noodzaak elk nieuw geneesmiddel na zijn commercialisering van dichtbij te volgen.



---

## HET 13-VALENTE GECONJUGEEERDE PNEUMOKOKKENVACCIN: NU OOK AANVAARD BIJ VOLWASSENEN VAN 50 JAAR EN OUDER

Het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®) is sinds 2010 beschikbaar voor de vaccinatie van zuigelingen en kinderen tot 5 jaar, en wordt sinds enkele maanden in de Vlaamse en Franse Gemeenschap gebruikt voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokkeninfecties [zie Folia oktober 2011].

Prevenar 13® werd recent ook aanvaard voor de 'preventie van invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen van 50 jaar en ouder'. De indicatie bij volwassenen is gebaseerd op het aantonen van *non-inferiority* van Prevenar 13® t.o.v. Pneumo 23® (het reeds lang beschikbare, niet-geconjugeerde pneumokokkenvaccin) voor wat de immuunrespons betreft bij immunocompetente volwassenen in goede gezondheid of met stabiel onderliggend lijden. De immuunrespons werd geëvalueerd door meting van de opsonofagocytische activiteit van de antilichamen. Deze immuunrespons is een marker, dus een surrogaatmaat, voor de bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekten. Op die basis neemt men aan dat de bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door de gemeenschappelijke serotypen, minstens even groot zal zijn voor Prevenar 13® als voor Pneumo 23®. Er zijn geen gegevens over een eventueel beschermend effect van Prevenar 13® op niet-invasieve infecties (o.a. pneumonie) bij volwassenen, een effect dat trouwens evenmin overtuigend is aangetoond voor Pneumo 23®.

Een geconjugiseerd vaccin zoals Prevenar 13®, zou een aantal voordelen bieden zo-

als sterkere immuunrespons en langere beschermingsduur. Anderzijds is niet duidelijk wat bij volwassenen de gevolgen zijn van het geringer aantal serotypen in Prevenar 13® (13 serotypen) dan in Pneumo 23® (23 serotypen). Alleen klinische studies kunnen een antwoord geven op deze vragen.

De plaats van Prevenar 13® bij volwassenen is dus op dit ogenblik niet duidelijk. De Hoge Gezondheidsraad heeft nog geen advies over het gebruik van Prevenar 13® bij volwassenen gepubliceerd (situatie op 1 juni 2012). Het huidige advies over vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen betreft Pneumo 23® en benadrukt in de eerste plaats de nood voor vaccinatie bij patiënten met hoog risico van ernstige invasieve pneumokokkeninfecties, vooral patiënten met functionele asplenie of na splenectomie.

Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splenectomie of functionele asplenie en bij ouderen, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, zonder uitstel adequaat worden behandeld, ook als het gaat om gevaccineerde patiënten.

Meer informatie via het *European Public Assessment Report* (EPAR) van Prevenar 13® (via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); zoekterm: Prevenar 13)

Voor de 'Recente Informatie' van juni 2012, zie de rubriek 'Goed om te weten' op onze website en de Folia van juli-augustus 2012.

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Telaprevir (Incivo®▼)**; hoofdstuk 11.4.4.) is, zoals boceprevir (Victrelis®▼; zie Recent informatie in de Folia van december 2011), een protease-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met de referentiebehandeling (peginterferon alfa en ribavirine). De effecten van boceprevir en van telaprevir op de virale load lijken vergelijkbaar maar vergelijkende studies tussen de twee moleculen zijn niet voorhanden. De voornaamste ongewenste effecten van telaprevir zijn anemie en vooral soms ernstige huidrupties. Telaprevir is een substraat en inhibitor van CYP3A4 alsook een substraat van P-glycoproteïne. [*La Revue Prescrire* 2012;32:11-4 en 395-6]

- **Dexmedetomidine (Dexdor®▼)**; hoofdstuk 18.1.5.) is een selectieve alfa-2-receptoragonist met sederende, analgetische en verdovende eigenschappen. Dexmedetomidine wordt gebruikt in de intensive-careafdeling bij patiënten bij wie een lichte sedatie nodig is, bv. bij geïntubeerde patiënten. De voornaamste ongewenste effecten van dexmedetomidine zijn hypotensie en bradycardie, vooral bij oudere patiënten, diabetici of patiënten met hartfalen. [*Australian Prescriber* 2001;24:129]

- **Canakinumab (Ilaris®▼)**; hoofdstuk 12.3.2.10.) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen interleukine-1 bèta, gebruikt voor de behandeling van 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes' (CAPS),

een zeer zeldzame genetische ziekte die zich manifesteert door abnormale inflammatoire reacties.

- **Velaglycerase alfa (Vpriv®▼)**; hoofdstuk 20.5.) is een recombinant enzym, voorgesteld bij de ziekte van Gaucher type 1 (tekort aan glucocerebrosidase). Het gaat om een weesgeneesmiddel.

- **Cabazitaxel (Jevtana®▼)**; hoofdstuk 13.5.2.) is een antitumoraal middel van de groep van de taxanen. Cabazitaxel wordt gebruikt bij de behandeling van gemetastaseerde hormoonresistente prostaatkanker. De ongewenste effecten van cabazitaxel zijn deze van de taxanen in het algemeen. Cabazitaxel wordt vooral door CYP3A4 afgebroken.

- Sinds 1 april 2012 is de specialiteit **Spiriva® caps. (inhalatiepoeder)** terugbetaald volgens hoofdstuk IV (a priori controle), met maximum 13 verpakkingen per jaar.

- De specialiteiten op basis van het H<sub>1</sub>-antihistaminicum **buclizine (Longifene®)**, het β<sub>2</sub>-mimeticum **terbutaline (Bricanyl®)** en het niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel **flurbiprofen (Froben®)** zijn van de markt teruggetrokken.

- Het 7-valente vaccin tegen pneumokokkeninfecties (**Prevenar®**), dat vroeger gebruikt werd voor de vaccinatie van zuigelingen en kinderen jonger dan 5 jaar, is eveneens van de markt teruggetrokken; dit vaccin werd in de basisvaccinatiekalender vervangen door het 13-valente vaccin (Prevenar 13®) [zie Folia januari 2011].

## CORNEA-AANTASTING EN RETINOPATHIE DOOR CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE

Chloroquine (Nivaquine®) en hydroxychloroquine (Plaquenil®) worden gebruikt voor de preventie en behandeling van malaria; ze worden ook gebruikt bij lupus erythematoses disseminatus beperkt tot huid en gewrichten, en bij reumatoïde artritis [in verband met de behandeling van reumatoïde artritis, zie ook Folia september 2011].

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking kreeg onlangs melding van het optreden van retinopathie bij twee patiënten die sinds meerdere jaren behandeld werden met chloroquine omwille van reumatoïde artritis.

Oculaire toxiciteit door chloroquine en hydroxychloroquine, vooral cornea-aantasting en retinopathie, is reeds lang bekend. Bij langdurige behandelingen zoals bij reumatoïde artritis, wordt de voorkeur gegeven aan hydroxychloroquine boven chloroquine, omdat bij equivalente doses de oculaire toxiciteit lager is voor hydroxychloroquine. De cornea-aantasting is reversibel en gaat bij minder dan 50% van de patiënten gepaard met klachten (o.a. fotofobie, accommodatiestoornissen). Retinopathie daarentegen is soms irreversibel en kan leiden tot ernstige gezichtsvermindering; de symptomen zijn o.a. vermindering van het kleurenzien, scotomen, lichtflitsen en moeilijkheden bij het lezen.

Het risico van retinopathie lijkt vooral toe te nemen vanaf dagdoses van 6,5 mg/kg hydroxychloroquinesulfaat of van 2,5 mg/kg chloroquine. Het risico neemt ook toe bij behandelingen gedurende meer dan 5 jaar, en bij ouderen, patiënten met nier- of

leverinsufficiëntie, patiënten met voorafbestaande retinopathie en obese patiënten. Chloroquine en hydroxychloroquine worden niet verdeeld in het vetweefsel. Daarom zou berekening van de dosis op basis van het totale lichaamsgewicht - zeker bij obese patiënten of bij benaderen van de maximale doses - kunnen leiden tot overdosering. Er wordt dan ook aanbevolen om, zeker bij obese patiënten, de dosis chloroquine en hydroxychloroquine te berekenen op basis van het vetvrije lichaamsgewicht (*lean body mass*; dit is het totale lichaamsgewicht verminderd met de hoeveelheid lichaamsvet, bv. te berekenen via [www.medcalc.com/body.html](http://www.medcalc.com/body.html), op basis van geslacht, lengte en lichaamsgewicht).

Het is aanbevolen een oftalmologisch onderzoek uit te voeren (cornea, oogfundus, gezichtsveld) vooraleer de behandeling te starten, en vervolgens op regelmatige basis (volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product of SKP voor chloroquine minstens om de 6 maanden, voor hydroxychloroquine minstens jaarlijks of frequenter in aanwezigheid van risicofactoren). Indien retinopathie optreedt tijdens een behandeling met hydroxychloroquine of chloroquine, dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden; de letsels kunnen echter verder evolueren ondanks het stoppen van de behandeling.

Het risico van retinopathie is uiterst klein bij de wekelijkse doses chloroquine die gebruikt worden in het kader van malariaprofylaxis.

Nuttige referentie: *Arch Ophthalmol* 2011;129:30-9

