

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2013
Volume 40
Nummer 10

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

Goed om te weten:
"Begeleidingsgesprek Nieuwe Medicatie": een terugbetaalbare dienst aangeboden door apothekers
> **blz. 83**

Flash: voorschrijven en afleveren van thalidomide
> **blz. 84**

Goed om te weten

- Vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen
> **blz. 85**
- Vermelding "derdebetalersregeling van toepassing" op voorschrift influenzavaccin
> **blz. 86**
- Nieuwe terugbetalingsmodaliteit voor de meeste anticonceptieve middelen bij vrouwen jonger dan 21 jaar
> **blz. 87**

Recente informatie oktober 2013: axitinib, bazedoxifen, dapoxetine, mirabegron, glycopyrronium, triamtereen, androstanolon, depallethrine
> **blz. 88**

Goed om te weten: de DPP-4-inhibitoren bij diabetes verminderen het risico van cardiovasculaire events niet, maar vermeederen ze ook niet
> **blz. 90**

Geneesmiddelenbewaking: mefloquine en vestibulaire ongewenste effecten
> **blz. 91**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Voor het eerst bestaat er voor de apotheker de mogelijkheid om terugbetaling te verkrijgen voor begeleidingsgesprekken met patiënten. Het gaat om begeleiding van patiënten met asma die voor het eerst behandeld worden met een inhalatiecorticosteroid. Dit nieuwe gegeven bevestigt de noodzaak van aangepaste en duidelijke informatie, ook door de apotheker, over het correcte gebruik van geneesmiddelen waarvoor dit niet zo evident is. Hoe een inhalatiepreparaat correct gebruiken, is niet vanzelfsprekend, zeker niet gezien de veelheid van vormen (poeder, doseeraërosol, suspensie voor verneveling) en devices. Het zou goed zijn dat er door dit initiatief ook meer overleg tussen arts, apotheker en patiënt tot stand komt.

De laatste jaren is de houding ten opzichte van het vaccineren van zwangere vrouwen fundamenteel veranderd. Dit is zeker zo in verband met het influenzavaccin. Het is echter niet altijd even duidelijk op welke gegevens deze aanbeveling tot systematische influenzavaccinatie gebaseerd is. In deze Folia wordt een poging gedaan om de beschikbare informatie hierover aan te reiken en wordt door de redactie vanuit deze gegevens een conclusie geformuleerd.

In deze Folia wordt ook informatie gegeven rond de administratieve wijzigingen in verband met de tegemoetkoming door de ziekteverzekering in de anticonceptie voor vrouwen jonger dan 21 jaar. Er was reeds een aantal jaren een tijdelijke regeling voor vrouwen jonger dan 21 jaar, maar deze vervalt nu en is vervangen door een nieuwe regeling.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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 wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden 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)

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 (Universiteit Gent), D. Boudry, A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), 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 auspiciën en 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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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.

“BEGELEIDINGSGESPREK NIEUWE MEDICATIE”: EEN TERUGBETAALBARE DIENST AANGEBODEN DOOR APOTHEKERS

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 01/10/13]

Sinds 1 oktober 2013 kunnen apothekers voor het eerst terugbetaalbare begeleidingsgesprekken aanbieden aan patiënten met een chronische aandoening.

In een eerste fase is het “Begeleidingsgesprek Nieuwe Medicatie” voorbehouden aan astmapatiënten die voor het eerst behandeld worden met een inhalatiecorticosteroid (bv. via een doseeraërosol). Voor het eerst is er voor de Belgische apothekers een honorarium dat niet gekoppeld is aan de aflevering van een geneesmiddel, maar aan de farmaceutische zorg voor de patiënt.

De keuze voor astma is niet toevallig. Zoals bij vele chronische aandoeningen is de therapietrouw bij astma vaak problematisch. Daarenboven zijn de gunstige effecten van inhalatiecorticosteroiden doorgaans pas na een à twee weken voelbaar, waardoor de patiënt soms de onderhoudsbehandeling vroegtijdig stopzet.

Ook kan een foute inhalatietechniek leiden tot een suboptimaal effect van het geneesmiddel. Persoonlijke begeleiding is noodzakelijk bij het aanleren van de inhalatietechniek, en zeker bij ouderen en kinderen is regelmatige herevaluatie wenselijk. De arts en apotheker moeten de patiënt wijzen op correct gebruik en het belang van therapietrouw. De apotheker is goed geplaatst om de patiënt hierbij te begeleiden. Het “Begeleidingsgesprek Nieuwe Medicatie” kan daarnaast ook een stimulans geven aan medisch-farmaceutisch overleg: hoewel de apotheker formeel niet verplicht is om de arts te informeren, is het wenselijk dat hij ook de arts op de hoogte brengt van even-

tuele problemen en de patiënt zo nodig naar hem doorverwijst.

Praktisch

Het “Begeleidingsgesprek Nieuwe Medicatie” kan door de arts worden voorgeschreven (bv. door vermelden van “BNM” op het voorschrift van het inhalatiecorticosteroid), of worden voorgesteld door de apotheker of de patiënt zelf. De patiënt dient zich schriftelijk akkoord te verklaren. De dienst omvat twee terugbetaalbare begeleidingsgesprekken op afspraak in dezelfde apotheek: een eerste informatiegesprek zo snel mogelijk na de aanvang van de therapie, en een tweede opvolgggesprek, bij voorkeur na 3 tot 6 weken. Het gesprek wordt gestructureerd met behulp van een protocol. De apotheker maakt van elk begeleidingsgesprek een verslag in tweevoud op. Het ene exemplaar wordt meegegeven aan de patiënt; het andere wordt in het farmaceutisch dossier bewaard. De apotheker vermeldt zo nodig in het verslag of en waarom hij de patiënt adviseert om een arts te raadplegen. Het BNM-gesprek is gratis voor de patiënt; de apotheker wordt door het RIZIV vergoed met een honorarium van 20 euro.

Detailinhoud van het BNM protocol

1. Eerste informatiegesprek
 - De apotheker verzamelt de astmamedicatiehistoriek en andere patiëntgebonden informatie die verband houdt met de ziekte.
 - Een *Asthma Control Test* (ACT) wordt uitgevoerd om de graad van astmacontrole

- te bepalen. Hierbij wordt aan de hand van vijf vragen samen met de patiënt berekend wat de graad is van astmacontrole.
- Op maat van de patiënt wordt informatie gegeven over de werking van het geneesmiddel, de plaats in de therapie en het correcte gebruik. Maatregelen in geval van een vergeten dosis of een aanval worden besproken.
 - De inhalatietechniek en het onderhoud van het toestel worden gedemonstreerd en geoefend.
 - Het belang van goede therapietrouw wordt uitgelegd.
 - Aandacht wordt gevestigd op alarmsymptomen die een raadpleging van de arts vereisen.
2. Opvolgesprek
- De aandachtspunten uit het eerste gesprek worden besproken.
 - Een tweede *Asthma Control Test* (ACT) wordt uitgevoerd en het resultaat wordt vergeleken met dat van de eerste test.
- Een gevalideerde test omtrent therapietrouw (*Medication Adherence Report Scale*, MARS) kan worden uitgevoerd. In geval van therapie-ontrouw worden de oorzaken achterhaald en mogelijke oplossingen worden besproken.
 - Het correcte gebruik van het geneesmiddel wordt herhaald en de patiënt krijgt feedback over zijn inhalatietechniek.
 - Er wordt gevraagd naar mogelijke ongewenste effecten.
 - Niet-medicamenteuze maatregelen worden besproken.
 - Aandacht wordt gevestigd op alarmsymptomen die een raadpleging van de arts vereisen.

Nota

De referenties, o.a. de APB-brochure "Apothekrichtlijnen in de praktijk. Astma en COPD" en de link naar informatie van het RIZIV, zijn te vinden bij het artikel op onze website.

Flash

- De procedure van **voorschrijven en afleveren van thalidomide** zoals beschreven in de Folia van juni 2005, is gewijzigd. Thalidomide is nu vergund als geneesmiddel onder de naam "Thalidomide Celgene®" dat beschikbaar is via een gecontroleerd distributiesysteem onder verantwoordelijkheid van de vergunninghouder (Celgene). De distributie van thalidomide is gebonden aan een aantal voorwaarden, onder andere met betrekking tot het teratogene karakter van thalidomide. Art-

sen die thalidomide willen voorschrijven, moeten hiervoor de vergunninghouder contacteren [Celgene, Parc de l'Alliance – Bâtiment A, Boulevard de France 9, 1420 Braine l'Alleud, tel. 02.793.48.21 of 02.793.48.11, fax 02.793.49.26, e-mail: drugsafety-belux@celgene.com]. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) controleert de goede uitvoering van het distributiesysteem en het risicobeheerprogramma.

VACCINATIE TEGEN INFLUENZA BIJ ZWANGERE VROUWEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 08/10/13]

In de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over influenzavaccinatie worden zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap op het ogenblik van het griepseizoen, reeds meerdere jaren vermeld als een van de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie tegen influenza¹. Dit jaar wordt in de griepvaccinatiecampagne van het “Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid” extra aandacht besteed aan de vaccinatie van zwangere vrouwen². In dit artikel willen we de onderbouwing met betrekking tot vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen toelichten. Deze elementen kunnen nuttig zijn bij het overleg met de vrouw om al dan niet tot vaccinatie over te gaan.

Zwangerschap, een risicofactor voor ernstig verlopende influenza?

- De meeste gegevens betreffende zwangerschap als risicofactor voor ernstig verlopende influenza, zijn verzameld tijdens de **pandemie met het H1N1-influenzavirus** (seizoen 2009-2010). Recent is daarover een meta-analyse gepubliceerd³. Studies uitgevoerd tijdens deze pandemie tonen dat zwangerschap een risicofactor was voor hospitalisatie, maar niet voor pneumonie, overlijden of opname in een intensievecareafdeling.

- Er zijn te weinig gegevens om te besluiten of zwangerschap een risicofactor is voor influenzacomplicaties bij **seizoensgebonden, niet-pandemische influenza**. De studie die daarover in de meta-analyse³ werd geïncludeerd, toonde geen verband tussen influenza tijdens de zwangerschap en overlijden.

Het nut van vaccinatie tijdens de zwangerschap

Nut voor de zwangere vrouw

De huidige influenzavaccins bieden bij volwassenen in het algemeen, een gedeeltelijke bescherming, maar dit effect is bescheiden en onvolledig. Dit is zeker zo in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen: zie daaromtrent de discussie in de Folia van juli-augustus 2013. We vonden geen argumenten om aan te nemen dat het beschermend effect van vaccinatie bij zwangere vrouwen anders zou zijn dan in de algemene populatie.

Nut voor het kind

Uit een aantal studies - zowel uitgevoerd tijdens de pandemie met het H1N1-influenzavirus, als tijdens niet-pandemische influenzaseizoenen - zijn er aanwijzingen dat vaccinatie van zwangere vrouwen be-

1 Advies van de Hoge Gezondheidsraad “Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep – Winterseizoen 2013-2014”, via <http://tinyurl.com/HGR-9124-vaccinatie-griep1314>

2 www.griepvaccinatie.be, met details over de achtergrond van de aanbeveling bij zwangere vrouwen via www.zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Ziekten/Ziekten_A-Z/Griep/griep%202013%20%20-wetenschappelijke%20achtergrond%20vaccineren%20bij%20zwangerschap.pdf

3 *Brit Med J* 2013;347:f5061 (doi :10.1136/bmj.f5061)

scherming biedt tegen prematuriteit en doodgeboorte, en tegen influenza-infectie bij kinderen in de eerste zes levensmaanden. Deze studies kennen echter een aantal beperkingen. Zijn de resultaten van studies uitgevoerd in (sub)tropische derdewereldlanden, extrapoleerbaar naar de situatie in gematigde klimaatzones met seizoensgebonden influenza? Is er in de observationele studies in Westerse landen sprake van een *healthy user effect*, waardoor de geziene gunstige effecten eerder te maken hebben met de betere gezondheidstoestand van de gevaccineerde vrouwen, dan wel met de vaccinatie zelf?

Veiligheidsprofiel van de influenzavaccins

De studies bij zwangere vrouwen en de jarenlange ervaring met het vaccineren van zwangeren in het tweede of derde trimester hebben geen aanwijzingen van risico's voor het ongeboren kind door de vaccinatie aan het licht gebracht. De ervaring met de influenzavaccins bij zwangere vrouwen in het

eerste trimester is beperkt. Volgens het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al., 9^{de} editie, 2011) worden de influenzavaccins als veilig beschouwd over de ganse duur van de zwangerschap. Bij de moeder zijn dezelfde ongewenste effecten te verwachten als bij de algemene populatie.

Conclusie

Vaccinatie tegen influenza van vrouwen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap kan een beperkte gezondheidswinst geven, maar meer gegevens zijn noodzakelijk over de winst van vaccinatie in termen van morbiditeit en mortaliteit voor moeder en kind. Vanzelfsprekend kunnen bijkomende risicofactoren bij zwangere vrouwen, zoals onderliggende respiratoire of cardiale aandoeningen, het belang van vaccinatie tegen seizoensgebonden influenza bij zwangere vrouwen vergroten. De influenzavaccins worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap; de ervaring met vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen in het eerste trimester is echter gering.

VERMELDING "DERDEBETALERSREGELING VAN TOEPASSING" OP VOORSCHRIFT INFLUENZAVACCIN

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 08/10/13]

Het RIZIV voorziet terugbetaling van het griepvaccin voor bepaalde patiëntengroepen met verhoogd risico, als de behandelende arts op het voorschrift "**derdebetalingsregeling van toepassing**" heeft vermeld. Enkel indien deze specifieke vermelding aanwezig is, kan de apotheker de derdebetalersrege-

ling toepassen. Andere vermeldingen kunnen geen aanleiding geven tot terugbetaling. Voor de precieze lijst van de risicogroepen die terugbetaling genieten, kan u steeds de website www.bcfi.be raadplegen; klik bij de desbetreffende specialiteit op het symbool ¹ bij de terugbetalingsmodaliteiten.

NIEUWE TERUGBETALINGSMODALITEIT VOOR DE MEESTE ANTICONCEPTIEVE MIDDELEN BIJ VROUWEN JONGER DAN 21 JAAR

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 01/10/13]

Vrouwen jonger dan 21 jaar genieten sinds mei 2004 van een bijkomende vergoeding door het RIZIV voor de meeste anticonceptieve middelen. Met deze maatregel hoopt men het aantal ongeplande zwangerschappen bij jonge vrouwen terug te dringen.

Wat verandert er vanaf 1 oktober 2013?

Terwijl de bijkomende vergoeding vroeger schommelde naargelang de prijs van het anticonceptivum, bedraagt de bijkomende vergoeding vanaf 1 oktober het vaste bedrag van 3 euro per maand anticonceptieve bescherming; voor de specialiteiten voor urgentie-anticonceptie bedraagt de bijkomende tegemoetkoming 9 euro per verpakking.

Deze bijkomende vergoeding komt bovenop de eventuele terugbetaling die reeds van toepassing is voor sommige anticonceptiva. Het remgeld dat een vrouw jonger dan 21 jaar nog moet betalen, kan dus vanaf 1 oktober lichtjes wijzigen. De meeste oestroprogestagene associaties van de tweede generatie worden gratis voor vrouwen jonger dan 21 jaar. We verwijzen voor meer informatie naar de website van het RIZIV, waar de lijst van anticonceptiva waarvoor de extra vergoeding van toepassing is, alsook een omzendbrief aan

de apothekers kunnen gedownload worden: www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/reglementation/contraception/index.htm

Wat verandert er op onze website?

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium werden de anticonceptiva waarvoor de bijkomende vergoeding bij vrouwen jonger dan 21 jaar van toepassing was, tot nu toe aangeduid met de letter J voorafgegaan door de letter(s) a, b, c of cs van de terugbetalingscategorie; wanneer de letter J gevolgd werd door de letters cx betekende dit dat het anticonceptivum bij alle vrouwen terugbetaald werd in de categorie cx. Vanaf 1 oktober geldt op onze website voor de anticonceptiva waarvoor de bijkomende vergoeding van toepassing is, het volgende.

- Enkel de letter J wordt getoond, tenzij voor de anticonceptiva die gratis zijn bij vrouwen jonger dan 21 jaar: deze worden aangeduid met de letters aj.
- Wanneer de letter J gevolgd wordt door de letters cx betekent dit dat het anticonceptivum voor alle vrouwen terugbetaald wordt in de categorie cx.

In de prijsvergelijkingstabellen op onze website (klik op het eurosymbool ter hoogte van de verpakking) kan gezien worden hoeveel het remgeld bedraagt.

AXITINIB, BAZEDOXIFEN, DAPOXETINE, MIRABEGRON, GLYCOPYRRONIUM, TRIAMTEREEN, ANDROSTANOLON, DEPALLETHRINE, DOMPERIDON

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Axitinib (Inlyta®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is een proteïnekinaseremmer ter hoogte van de receptoren voor de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Axitinib wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderd niercarcinoom. De voornaamste ongewenste effecten van axitinib zijn gastro-intestinale last, huidrupties, bloedingen, schildklierstoornissen, arteriële hypertensie en arteriële en veneuze trombo-embolische incidenten. Axitinib is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib in de Inleiding van het Repertorium)¹.

- **Bazedoxifen (Conbriza®▼)**; hoofdstuk 9.5.4.) is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator; bazedoxifen wordt, zoals raloxifen, voorgesteld voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. De in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Bazedoxifen heeft, zoals raloxifen, een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. De ongewenste effecten van bazedoxifen zijn vergelijkbaar met deze van raloxifen en zijn vooral warmte-opwellingen, spierkrampen in de benen en verhoogd risico van veneuze trombo-embolische incidenten. In een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie leidde bazedoxifen tot een vermindering van de asymptomatische wervelfracturen (radiologisch vastgesteld) maar niet van symptomatische wer-

velfracturen of van niet-wervelfracturen. In het algemeen was bazedoxifen niet doeltreffender dan raloxifen, en het profiel van ongewenste effecten was niet beter dan dit van raloxifen. Bazedoxifen heeft dus geen meerwaarde ten opzichte van raloxifen, en dergelijke geneesmiddelen zijn geen eerste keuze bij de behandeling van osteoporose (zie ook hoofdstuk 9.5. in het Repertorium)^{2,3}.

- **Dapoxetine (Priligy®▼)**; hoofdstuk 7.4.) is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) chemisch verwant aan fluoxetine, maar met kortere werkingsduur. Dapoxetine wordt voorgesteld voor de behandeling van voortijdige ejaculatie. Men weet reeds lang dat SSRI's de ejaculatie vertragen, en deze middelen worden daarom soms *off-label* gebruikt bij voortijdige ejaculatie. De doeltreffendheid van dapoxetine is beperkt, en men dient ook rekening te houden met het belangrijke placebo-effect in deze problematiek. De ongewenste effecten van dapoxetine zijn deze van de SSRI's in het algemeen (zoals gastro-intestinale last, neurologische stoornissen, hyponatriëmie, serotoninesyndroom, zie ook hoofdstuk 10.3.1.1. in het Repertorium); daarenboven zijn gevallen van orthostatische hypotensie en syncopes beschreven. Dapoxetine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, een zwakke inhibitor van CYP2D6 en een inductor van CYP3A4, met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib in de Inleiding van het Repertorium). Farmacodynamische interacties met antidepressiva

1 *La Revue Prescrire* 2013; 357:494-5

2 *La Revue Prescrire* 2010; 317:174-5

3 *Pharma Selecta* 2011; 27:18-23

en met andere serotoninerge geneesmiddelen kunnen niet uitgesloten worden. Dapoxetine is gecontra-indiceerd bij patiënten met manie of ernstige depressie. Het risico van hypotensie is verhoogd bij associatie met andere geneesmiddelen met hypotensief effect. Gezien de mogelijk ernstige ongewenste effecten en het risico van interacties kan men zich afvragen wat de risico-batenverhouding is van dapoxetine bij een patiënt met klachten van voortijdige ejaculatie⁴.

- **Mirabegron (Betmiga®▼**; hoofdstuk 7.1.1.) is een urinair spasmolyticum voorgesteld voor de behandeling van blaasinstabiliteit. De in de SKP aanbevolen posologie is 50 mg eenmaal per dag. Mirabegron is een β_3 -adrenerge receptoragonist; het werkingsmechanisme van mirabegron verschilt dus van dat van de anticholinergica. De voornaamste ongewenste effecten van mirabegron zijn tachycardie en urinaire infecties. Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 en van P-glycoproteïne (P-gp), met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib resp. Id in de Inleiding van het Repertorium). De doeltreffendheid van mirabegron is beperkt, en werd slechts bestudeerd in kortetermijnstudies. Er zijn geen studies waarbij mirabegron direct vergeleken wordt met anticholinerge spasmolytica. Volgens de aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, is gebruik van mirabegron bij de aanpak van blaasinstabiliteit slechts gerechtvaardigd bij onvoldoende doeltreffendheid van anticholinerge spasmolytica of wanneer deze laatste gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden^{5,6}.

- **Glycopyrronium (Seebri Breezhaler®▼**; hoofdstuk 4.1.2.2.) is een anticholinergicum met lange werkingsduur, voorgesteld voor gebruik via poederinhalatie voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD).

In vergelijkende studies was glycopyrronium niet doeltreffender dan tiotropium, een ander anticholinergicum met lange werkingsduur voor inhalatie. De ongewenste effecten van glycopyrronium zijn deze van de anticholinergica via inhalatie (zoals monddroogte, visusstoornissen, palpitaties, obstipatie, urineretentie); de mogelijkheid van een verhoogd risico van cardiovasculaire ongewenste effecten zoals verlenging van het QT-interval, voorkamerfibrillatie, hartfalen en syncope is gesignaleerd, en zet aan tot voorzichtigheid. Er is in ieder geval geen meerwaarde van glycopyrronium aangetoond ten opzichte van de andere langwerkende anticholinergica via inhalatie⁷.

- De specialiteit **Dytac®** op basis van **triamteren**, een kaliumsparend diureticum (hoofdstuk 1.4.2.), is uit de markt genomen. Triamteren is nog steeds beschikbaar in associatie met thiazidediuretica.

- De specialiteit **Andractim®** op basis van **androstanolon** (hoofdstuk 5.3.4.), een natuurlijk androgeen gebruikt onder vorm van een cutane gel, is uit de markt genomen.

- De specialiteit **Para®** op basis van **depallethrine** (hoofdstuk 15.1.5.), die gebruikt wordt onder vorm van spray of shampoo voor de behandeling van hoofdluizen, is uit de markt genomen.

4. *La Revue Prescrire* 2009; 3313:811-4

5. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2013; 51:90-2 (doi :10.1136/dtb.2013.8.0196)

6. *National Institute for Health and Clinical Excellence* via <http://guidance.nice.org.uk/TA290>

7. *La Revue Prescrire* 2013; 360:726-30

DE DPP-4-INHIBITOREN BIJ DIABETES VERMINDEREN HET RISICO VAN CARDIOVASCULAIRE EVENTS NIET, MAAR VERMEERDEREN ZE OOK NIET

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/10/13]

In de *New England Journal of Medicine* werden recent de resultaten gepubliceerd van de eerste twee studies die op vraag van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) werden uitgevoerd in het kader van de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica. Deze vraag kwam er naar aanleiding van de terugtrekking van rosiglitazon in 2010 wegens cardiovasculaire ongewenste effecten. In deze twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, werd het effect op cardiovasculaire eindpunten onderzocht van twee DPP-4-inhibitoren, met name saxagliptine (Onglyza®; in combinatie met metformine, Komboglyze®) en alogliptine (niet in België beschikbaar). Het primaire eindpunt in deze twee studies was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident. In deze studies werd getest of de DPP-4-inhibitoren meer cardiovasculaire events veroorzaakten dan placebo (*non-inferiority*-studies); in geval van bewijs van *non-inferiority* werd ook getoetst of de DPP-4-inhibitoren minder cardiovasculaire events veroorzaakten dan placebo (*superiority*).

- De eerste studie (SAVOR TIMI 53), met een mediane duur van 2,1 jaar, includeerde 16.500 diabetespatiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren

voor cardiovasculaire events. De patiënten kregen saxagliptine of een placebo toegediend naast hun gebruikelijke diabetesbehandeling. De resultaten wijzen noch op een verhoging, noch op een vermindering van de ischemische cardiovasculaire events met saxagliptine. Er werd echter wel een verhoogd aantal hospitalisaties omwille van hartfalen gezien in de met saxagliptine behandelde groep ten opzichte van de placebogroep (3,5 % versus 2,8 %, hazard ratio 1,27; 95%-BI 1,07 tot 1,51)¹.

- De tweede studie (EXAMINE), met een mediane duur van 18 maanden, includeerde 5.400 diabetespatiënten die recent een acuut myocardinfarct hadden doorgemaakt. De patiënten kregen alogliptine of een placebo toegediend naast hun gebruikelijke diabetesbehandeling. De resultaten wijzen noch op een verhoging, noch op een vermindering van de incidentie van majeure cardiovasculaire events met alogliptine. Hartfalen was geen eindpunt in deze studie².

Deze studies tonen dus voor de DPP-4-inhibitoren geen statistisch significante toename van het risico van cardiovasculaire events, maar ze tonen evenmin een daling van het aantal cardiovasculaire diabetescomplicaties, en dit ondanks een meer uitgesproken daling van het gehalte aan geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) bij de patiënten behandeld met een DPP-4-inhibitor dan bij de patiën-

1 *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26 (doi :10.1056/NEJMoa1307684)

2 *N Engl J Med* 2012;369:1327-35 (doi : 10.1056/NEJMoa1305889)

ten die placebo hadden gekregen. De verhoogde incidentie van hospitalisaties omwille van hartfalen in de groep patiënten die met saxagliptine behandeld werden, is echter een signaal dat aanzet tot voorzichtigheid. Verder werd in deze twee studies geen verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de pancreas gezien [zie in dit verband de Folia van september 2013]

De auteurs van het bijbehorend editoriaal zijn van mening dat deze resultaten het gebruik van het HbA1c-gehalte als intermediair eindpunt om de cardiovasculaire effecten (gunstig of ongunstig) van antidiabetische

geneesmiddelen te voorspellen, eerder in vraag stellen. De auteurs besluiten dat een intensieve aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren belangrijker is dan een intensieve glykemiecontrole om het cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten te verminderen³. De juiste plaats van de DPP4-inhibitoren blijft momenteel onduidelijk, gezien de hoge kostprijs en deze eerste, ontgoochelen- de studies op klinisch relevante eindpunten. Deze studies waren echter vrij kort; langer durende studies zijn lopende. Wat de aanpak van type 2-diabetes betreft, verwijzen we naar het artikel uit de Folia van mei 2013.

3 *N Engl J Med* 2013; 369:1285-7 (doi : 10.1056/NEJMp1309610)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

MEFLOQUINE: ONGEWENSTE EFFECTEN VAN VESTIBULAIRE OORSPRONG

Het is goed bekend dat het antimalariamiddel mefloquine (Lariam®) convulsies en psychiatrische ongewenste effecten zoals angst, verwardheid, hallucinaties, psychose en depressieve gedachten met suïcidale neigingen kan veroorzaken. Deze ongewenste effecten zijn zeldzaam, maar mogelijk ernstig, en treden frequenter op wanneer mefloquine gebruikt wordt bij de hogere, dagelijks toegediende dosis ter behandeling van malaria (geschatte incidentie van ernstige ongewenste effecten: 1 op 1.700 tot 1 op 8.000 gebruikers) dan wanneer gebruikt bij de lagere, wekelijks toegediende dosis ter preventie van malaria (geschatte incidentie van ernstige ongewenste effecten: 1 op 10.000 tot 1 op 80.000 gebruikers). Het is minder bekend dat met mefloquine ook ongewenste effecten van vestibulaire oorsprong zoals draaiduizeligheid, evenwichts-

stoornissen en oorsuizen zijn beschreven. Deze neurologische effecten traden meestal snel na starten van mefloquine op (soms na 1 of 2 doses) en bleven soms maanden tot jaren na stoppen van mefloquine bestaan of bleken irreversibel. Bij de meeste patiënten gingen deze vestibulaire effecten gepaard met psychiatrische ongewenste effecten. De incidentie van de vestibulaire ongewenste effecten is niet bekend. Het feit dat de psychiatrische en vestibulaire ongewenste effecten vaak snel na starten optreden, onderstreept het belang om een profylactische behandeling met mefloquine liefst reeds 3 weken vóór vertrek naar malariagebied te starten, zeker bij een eerste gebruik. Mefloquine mag niet genomen worden door patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis of voorgeschiedenis van convulsies. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm].

