

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juni 2014
Volume 41
Nummer 6

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

Goed om te weten: wijzigingen in het aanbod van de vaccins die in het kader van de basisvaccinaties gratis ter beschikking worden gesteld door de Vlaamse overheid
> **blz. 50**

Recente informatie april - mei 2014: aclidinium, exenatide met vertraagde vrijstelling, Vitex agnus castus, nalmefeen, bedaquiline, bosutinib, dabrafenib, brimonidine, retapamuline, dopamine, benperidol, penfluridol
> **blz. 51**

Goed om te weten: alcoholverslaving: nalmefeen (Selincro®) is geen wondermiddel
> **blz. 53**

Geneesmiddelenbewaking: preparaten op basis van rodegist-rijst: "natuurlijk" is niet noodzakelijk veilig
> **blz. 54**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar halfjaarlijkse gewoonte is er in de Folia terug een update van de Transparantiefiches. Deze updates bieden de mogelijkheid om in een paar bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics.

Rodegist-rijst heeft een gunstig effect op de lipidenhuishouding en geniet bij sommigen de voorkeur “omdat het een natuurlijk product is”. Er zijn echter weinig gegevens die aantonen dat het ook een effect heeft op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit natuurlijk product bevat onder andere een niet-gestandaardiseerde hoeveelheid lovastatine, een statine dat niet gecommmercialiseerd is in België. Er werden met rodegist-rijst gevallen van rhabdomyolyse en leverproblemen beschreven. Hieruit volgt nog maar eens dat voor natuurlijke producten, zoals voor chemisch bereide geneesmiddelen, het principe geldt dat onschadelijkheid niet gegarandeerd is.

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 Geneesmiddelen-repertoireum)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireum; 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 Repertoireum)

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, W. Buylaert (Universiteit Gent), 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.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Jicht

Bij het opstarten van een behandeling met allopurinol wordt algemeen aanbevolen om gelijktijdig een NSAID of colchicine toe te dienen gedurende minstens één maand, en lang genoeg te wachten met het opstarten na de jichtaanval om geen nieuwe aanval uit te lokken ten gevolge van de mobilisatie van de uraatdepots. Dit werd getoetst in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 57 mannen met een acute opstoot van jicht¹⁻³. De resultaten suggereren dat onmiddellijk toevoegen van allopurinol (300 mg/d) aan een behandeling met indometacine en colchicine niet méér risico's inhoudt op het vlak van nieuwe jichtaanvallen na dertig dagen, dan wanneer allopurinol pas na tien dagen opgestart wordt². Grootschaliger onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Maagklachten

In de Transparantiefiche werd vermeld dat er beperkt bewijs is voor de werkzaamheid van tricyclische antidepressiva bij functionele dyspepsie en dat onderzoek daaromtrent ontbreekt over SSRI's. Enkele nieuwe gerandomiseerde studies suggereren dat SSRI's de symptomen van functionele dyspepsie niet verlichten⁴. Indien toch een antidepressivum overwogen wordt, gaat de voorkeur uit naar amitriptyline of imipramine.

Migraine

Behandeling van de migraineaanval

- In een *Cochrane Review* werd de werkzaamheid en tolerantie van oraal diclofenac in een dosis van 50 mg, alleen of in associatie met een anti-emeticum, onderzocht bij een migraineaanval bij volwassenen⁵. Vijf studies werden geïncludeerd (1.356 deelnemers).

De auteurs besluiten dat een behandeling met diclofenac doeltreffend is voor het verlichten van de migraineaanval. Twee uur na inname van het geneesmiddel was bij 22 % van de patiënten de pijn volledig verdwenen, en bij 55 % van de patiënten was er een vermindering van de pijnintensiteit (met placebo 11% resp. 39%). In de geïncludeerde studies waren de ongewenste effecten in de meeste gevallen licht en voorbijgaand, en traden ze even frequent op als met placebo.

- In een *Cochrane Review* werd de werkzaamheid van oraal naproxen in een dosis van 500 mg of 825 mg, alleen of in associatie met een anti-emeticum, onderzocht bij een migraineaanval bij volwassenen⁶. Vier studies werden geïncludeerd (2.149 deelnemers). Twee uur na de behandeling was bij 17 % van de patiënten de pijn volledig verdwenen, en bij 45 % van de patiënten was er een vermindering van de pijnintensiteit (met placebo 8% resp. 29%). Ongewenste effecten traden iets frequenter op met naproxen dan met placebo.

- Een *Cochrane Review* onderzocht de combinatie van twee orale behandelingen met verschillend werkingsmechanisme (sumatriptan en naproxen) ten opzichte van placebo of monotherapie met één van beide middelen, bij de behandeling van een migraineaanval⁷. De vraag was of de combinatie van deze twee behandelingen een meerwaarde heeft ten opzichte van beide middelen afzonderlijk. Twaalf studies werden geïncludeerd (3.663 deelnemers kregen de combinatiebehandeling, 3.682 deelnemers kregen placebo, 964 deelnemers kregen sumatriptan alleen en 982 deelnemers kregen naproxen alleen). De combinatie was statistisch gezien werkzamer dan placebo en dan

elke behandeling afzonderlijk, hoewel er volgens de auteurs geen grote meerwaarde was van de combinatie ten opzichte van sumatriptan alleen. Een grotere verlichting van de symptomen werd gerapporteerd wanneer de geneesmiddelen snel na het begin van de migraineaanval toegediend werden. De ongewenste effecten waren minder frequent met naproxen en placebo dan met sumatriptan en de combinatie.

- Een update van de *Cochrane Review* over paracetamol bij de behandeling van een migraineaanval wijzigt de vroegere conclusies niet. Paracetamol in een dosis van 1 gram is werkzaam dan placebo bij de behandeling van een migraine crisis⁸. Op basis van indirecte vergelijkingen stellen de auteurs dat paracetamol wat minder doeltreffend is dan sommige NSAID's en acetylsalicylzuur. Gezien paracetamol goed verdragen wordt, kan dit geneesmiddel toch nuttig zijn bij de behandeling van een migraineaanval wanneer NSAID's of acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.

Profylaxe van de migraineaanval

- Een *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van topiramaat bij de preventie van een migraineaanval bij volwassenen⁹. De auteurs besluiten dat topiramaat in een dosis van 100 mg per dag de frequentie van migraineaanvallen vermindert, maar niet werkzaam lijkt dan andere behandelingen ter preventie van migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). In twee studies (120 deelnemers) lijkt topiramaat een significante maar geringe meerwaarde te hebben ten opzichte van valproïnezuur (migraine-profylaxis wordt niet vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van valproïnezuur in België).

- Een *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van gabapentine en van de prodrug gabapentine enacarbil ten opzichte van placebo bij de preventie van een migraineaanval bij volwassenen¹⁰. Deze anti-epileptica lijken niet werkzaam dan placebo, en hun ongewenste effecten zijn frequent (vooral vertigo en slaperigheid). Migraineprofylaxis wordt niet vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van gabapentine in België.

Neuropathische pijn en zona

- In *La Revue Prescrire* wordt gewaarschuwd voor mogelijke cardiale ongewenste effecten (hartritmestoornissen, hartfalen, palpities, myocardinfarct) van pregabaline, ook bij de lage dosis gehanteerd bij neuropathische pijn. Ze worden voornamelijk gemeld bij patiënten met bestaand cardiovasculair lijden, en dit relatief snel na het opstarten van de therapie¹¹.

- De werkzaamheid van topiramaat (200 à 400 mg/d) op pijnlijke diabetische neuropathie is nagegaan in een *Cochrane Review* (1.643 patiënten geïncludeerd)¹². Er is geen bewijs voor een meerwaarde van topiramaat t.o.v. placebo; de studie-uitval door ongewenste effecten in de topiramaat-arm is aanzienlijk hoger.

- Het nut van antivirale behandeling ter preventie van postherpetische neuralgie staat steeds meer ter discussie. Uit een update van een *Cochrane Review* blijkt dat aciclovir noch famciclovir, toegediend in de acute fase van herpetische rash, de incidentie van postherpetische neuralgie op vier en zes maanden reduceert, ook niet bij patiënten ouder dan 50 jaar¹³.

Rookstop

- De werkzaamheid en veiligheid van de elektronische sigaret (e-sigaret) met nicotine bleek volgens een placebogecontroleerde

gerandomiseerde studie bij 657 volwassen rokers niet superieur aan nicotinepleisters in het bekomen van een volledige abstinentie. Na zes maanden waren met de e-sigaret met nicotine 7,3% en met de nicotinepleisters 5,8% van de deelnemers volledig gestopt met roken, tegenover 4,1% met een placebo e-sigaret. Wel hadden meer gebruikers van e-sigaretten met nicotine dan gebruikers van nicotinepleisters hun gebruik van gewone sigaretten met minstens de helft verminderd. Er was geen verschil in het optreden van ongewenste effecten¹⁴⁻¹⁷. De juiste plaats van de e-sigaret met nicotine blijft dus onduidelijk.

- Volgens een netwerkmeta-analyse van *Cochrane Reviews* die gegevens uit directe en indirecte productvergelijkingen combineert, zijn nicotinevervangende therapie, bupropion, varenicline, cytisine (niet ge-commercialiseerd in België) en nortriptyline werkzaam bij rookstop. Varenicline is werkzamer dan nicotinevervangende therapie en bupropion, maar niet werkzamer dan combinatietherapie van verschillende nicotineproducten (pleisters, kauwgom,...). De vergelijking van varenicline met nicotinevervangende therapie is echter uitsluitend gebaseerd op indirecte vergelijkingen. Er is nood aan meer rechtstreeks vergelijkend onderzoek¹⁸⁻²⁰.

- Op basis van postmarketing gegevens heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) in het verleden beslist dat in de SKP en de bijsluiter van varenicline een waarschuwing moest vermeld worden over het risico van neuropsychiatrische symptomen. Een nieuwe analyse van de gegevens afkomstig uit gerandomiseerd en cohortonderzoek vond echter geen verhoogd risico van neuropsychiatrische symptomen

bij gebruik van varenicline, noch bij personen met (voorgeschiedenis of aanwezigheid van) psychiatrische stoornis noch bij personen zonder voorgeschiedenis ervan^{21,22}.

Obesitas

- In een vorige update van de Transparantiefiche werd reeds gemeld dat een review van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) geen oorzakelijk verband kon aantonen tussen orlistat en ernstig leverlijden. Dit werd bevestigd in een nieuwe cohortstudie in de U.K. bij ongeveer 95.000 gebruikers van orlistat^{23,24}.

- Op basis van dezelfde gegevens werd gevonden dat orlistat op korte termijn niet gepaard gaat met een verhoogd risico van colorectale kanker zoals gesuggereerd werd in eerder onderzoek²⁵. Het retrospectieve design en de opvolgingsduur van slechts drie jaar maken dat dergelijk risico op basis van deze gegevens niet volledig kan uitgesloten worden²⁶.

Deze bevindingen wijzigen de zeer beperkte plaats van orlistat in de behandeling van obesitas niet.

Osteoporose

- Bij postmenopauzale vrouwen die hun inname van een bisfosfonaat (voornamelijk alendronaat of risedronaat) stopgezet hadden of slechte therapietrouw vertoonden, wordt een statistisch significant grotere toename in de botdensiteit van de heup (primaire eindpunt) vastgesteld na één jaar behandeling met denosumab (+2,3%) ten opzichte van ibandroninezuur (+1,1%)^{27,28}. De klinische relevantie van het verschil in botdensitometrie kan in vraag gesteld worden en het is niet bekend wat dit betekent in termen van fractuurrisico.

- Uit postmarketing studies is gebleken dat denosumab ernstige en soms fatale hypocalcemie kan veroorzaken. Regelmatige controle van de calcemie tijdens de behandeling is aan te raden, in het bijzonder bij personen met een verhoogd risico: volgens de SKP patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en dialysepatiënten²⁹. In de SKP worden bij patiënten op denosumab calcium- en vitamine D-supplementen aanbevolen.

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

- Een systematische review poolde de resultaten van gerandomiseerde studies die een behandeling met twee anti-aggregantia vergeleken met een behandeling met één anti-aggregans bij patiënten na een ischemisch CVA of TIA³⁰. De patiënten werden gedurende minstens één jaar behandeld met één of twee anti-aggregantia (acetylsalicylzuur, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidine). Het risico van een nieuw CVA verminderde niet door een behandeling met twee anti-aggregantia, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen of met clopidogrel alleen. Het risico van een intracranieële bloeding was hoger bij gebruik van twee anti-aggregantia dan bij gebruik van clopidogrel alleen (RR 1,46; 95%-BI 1,17 tot 1,82). Vergeleken met acetylsalicylzuur alleen gaf combinatietherapie geen hoger risico op bloeding.

- Deels in tegenspraak hiermee is in een recente studie bij patiënten met een TIA of een beperkt ischemisch CVA een significant verminderd risico van een nieuw CVA op korte termijn vastgesteld met de combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen³¹. Deze studie uitgevoerd in China randomiseerde

5.170 patiënten binnen 24 uur na het ontstaan van een TIA of beperkt CVA naar een behandeling van 90 dagen met clopidogrel + acetylsalicylzuur of placebo + acetylsalicylzuur. In de groep die clopidogrel kreeg, werd acetylsalicylzuur gestopt na 21 dagen. Na 90 dagen waren er in de groep met clopidogrel en acetylsalicylzuur significant minder CVA's (8,2% vs 11,7%, HR 0,68; 95%-BI 0,57 tot 0,81). Er was geen verschil in aantal bloedingen tijdens deze korte follow-up periode. Het type CVA's bij Aziatische patiënten verschilt wel van dat van Westerse populaties. Intracranieële stenosen als oorzaak van ischemisch CVA zouden bijvoorbeeld frequenter voorkomen.

- Een systematische review onderzocht de werkzaamheid van β -blokkers in de secundaire preventie van CVA en TIA³². De review omvatte twee gerandomiseerde studies die atenolol 50 mg vergeleken met placebo bij patiënten na een CVA of TIA (onafhankelijk van het feit of al dan niet hypertensie aanwezig was). Er kon geen statistisch significant verschil aangetoond worden op de eindpunten CVA, mortaliteit en cardiovasculaire events. Van het kortwerkende atenolol werd vroeger reeds vermoed dat het minder goed beschermt tegen CVA dan andere antihypertensieve behandelingen³³.

Stabiele angor

- Een systematische review over de antitrombotische behandeling na plaatsing van een stent (al dan niet "drug eluting stent") bevestigt de huidige aanbevolen aanpak met twee anti-aggregantia³⁴. Deze dubbele anti-aggregerende behandeling bestaat uit levenslange toediening van acetylsalicylzuur 75-100 mg per dag en gedurende 12 maanden een thiënoprydine (clopidogrel, prasugrel, ticlo-

pidine) of ticagrelor. Bij patiënten met angor, maar zonder acuut coronair syndroom, is na stenting de associatie van clopidogrel 75 mg met acetylsalicylzuur de eerste keuze wegens een lagere kans op stenttrombose en minder infarcten en CVA. Prasugrel en ticagrelor zijn bij een acuut coronair syndroom werkzamer dan clopidogrel maar ze hebben een hoger risico van bloedingen.

- Studies bij patiënten met stent die reeds vitamine K-antagonisten nemen (bv. omwille

van voorkamerfibrillatie), tonen een duidelijk verhoogd risico van bloedingen met een tri-therapie (toevoegen van acetylsalicylzuur en een thiënoprydine aan de vitamine K-antagonist) ten opzichte van dubbeltherapie met thiënoprydine + vitamine K-antagonist, maar geen winst op trombo-embolische complicaties³⁴.

Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

Goed om te weten

WIJZIGINGEN IN HET AANBOD VAN DE VACCINS DIE IN HET KADER VAN DE BASISVACCINATIES GRATIS TER BESCHIKING WORDEN GESTELD DOOR DE VLAAMSE OVERHEID

De vaccins toegediend aan kinderen en jongeren in het kader van hun basisvaccinaties worden gratis verstrekt door de Gemeenschappen, met uitzondering van het rotavirusvaccin (zie tabel 12a in het Repertorium). Vanaf 1 juli 2014 zijn er een aantal wijzigingen in het aanbod van de vaccins die door de Vlaamse overheid gratis ter beschikking worden gesteld¹.

- Infanrix Hexa® wordt vervangen door Hexyon®.

- Gardasil® (HPV-vaccin met eiwitten van de HPV-types 6, 11, 16 en 18) wordt vervangen door Cervarix® (HPV-vaccin met eiwitten van de HPV-types 16 en 18). In plaats van 3 doses van het HPV-vaccin zullen 2 doses (interval van 6 maanden tussen de 2 doses) worden toegediend. De vaccinatie blijft gratis bij meisjes in het 1^{ste} jaar van het secundair onderwijs.

- Tektivax pro adulto® dat bij volwassenen gebruikt wordt voor de herhalingsinenting om de 10 jaar tegen tetanus en difterie, wordt vervangen door Boostrix®. Boostrix® bevat, naast tetanus- en difterie-anatoxine, ook *Bordetella pertussis*-antigenen. Daarenboven wordt Boostrix® ook gratis aangeboden voor de vaccinatie tegen kinkhoest van zwangere vrouwen; er wordt aanbevolen te vaccineren tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap, en dit bij elke zwangerschap.

Voor meer details verwijzen we naar het bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 10/05/14. Er zijn op korte termijn geen wijzigingen voorzien in het aanbod in Wallonië. Voor Brussel moet met de Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie nog afgesproken worden of deze vaccins ook gratis zullen kunnen bekomen worden of niet.

1 Website Agentschap Zorg en Gezondheid www.zorg-en-gezondheid.be/Nieuws/Gratis-vaccinatie-tegen-kinkhoest-voor-zwangeren-en-anderen-volwassenen-vanaf-1-juli/

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

- **Acclidinium (Bretaris Genuair®▼**; hoofdstuk 4.1.2.2.) is, zoals tiotropium en glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum voor inhalatie. Acclidinium wordt voorgesteld voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD), en dit aan twee inhalaties per dag. In de vergelijkende studies was acclidinium niet doeltreffender dan tiotropium op de longfunctie (éénsecondewaarde). Er zijn geen gegevens over een eventueel effect op de langetermijnprognose of de frequentie van exacerbaties. De ongewenste effecten van acclidinium zijn deze van de andere anticholinergica via inhalatie. Zoals met de andere anticholinergica moet men ook voor acclidinium alert zijn voor het optreden van cardiovasculaire ongewenste effecten zoals aritmieën bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden [zie Folia maart 2014].^{1,2}

- De specialiteit **Bydureon®** is een **formule met vertraagde vrijstelling op basis van exenatide**, een incretinemimetikum gebruikt bij type 2-diabetes (hoofdstuk 5.1.6.). De in de SKP voorgestelde posologie bedraagt 2 mg in één subcutane injectie eenmaal per week. Na de eerste injectie is er slechts een progressieve verhoging van de plasmaconcentraties van exenatide gedurende 6 à 7 weken tot een stabiele waarde bereikt wordt, wat kan leiden tot een voorbijaande verhoging van de

glykemie bij overschakelen van exenatide in 2 injecties per dag naar exenatide met vertraagde vrijstelling. Deze nieuwe formule wijzigt de plaatsbepaling van exenatide niet: exenatide is geen eerstekeuzebehandeling bij de aanpak van type 2-diabetes.

- De specialiteit op basis van het droge extract **Vitex agnus castus (Donnafyta Premens®▼**; hoofdstuk 6.9.) wordt voorgesteld voor de behandeling van het premenstruele syndroom. De in de SKP voorgestelde posologie bedraagt 1 comprimé per dag gedurende 3 opeenvolgende cycli (maximum 6 maanden). De ongewenste effecten zijn vooral allergische reacties, hoofdpijn, vertigo en gastro-intestinale last. Omwille van de dopaminerge en de oestrogene effecten van de vruchten van *Vitex agnus castus*, kunnen interacties met dopamineagonisten en -antagonisten, oestrogenen en anti-oestrogenen niet uitgesloten worden. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met (antecedenten van) oestrogenodependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom).³

- **Nalmefeen (Selincro®▼**; hoofdstuk 10.5.1.), een opioïdreceptorantagonist verwant aan naltrexon, wordt voorgesteld om het alcoholgebruik bij alcoholafhankelijke patiënten te helpen verminderen. Nalmefeen wordt apart besproken in de rubriek “Goed om te weten” in dit nummer.

1 *La Revue Prescrire* 2013 ;33 :654-5

2 *Pharma Selecta* 2013 ;29 :32-6

3 *Australian Prescriber* 2001 ;24 : 123

- **Bedaquiline** (**Sirturo**®▼; hoofdstuk 11.1.8.5.), een antibioticum van de groep van de diarylquinolines, is voorbehouden, in associatie met andere tuberculostatika en in gespecialiseerd milieu, voor de behandeling van multiresistente longtuberculose, een zeldzame maar zeer ernstige aandoening. Er zijn enkel gegevens beschikbaar over de werkzaamheid op bacteriologische criteria, niet op klinische eindpunten. Er werd een statistisch significante verhoging van de mortaliteit gezien bij patiënten onder bedaquiline, maar het is niet bewezen dat deze verhoging causaal gerelateerd is aan bedaquiline. Verlenging van het QT-interval en levertoxiciteit zijn eveneens gerapporteerd met bedaquiline. Het gaat om een weesgeneesmiddel^{4,5}.

- **Bosutinib** (**Bosulif**®▼; hoofdstuk 13.7.), een inhibitor van BCR/ABL-proteïnekinase, wordt voorgesteld voor de behandeling van bepaalde vormen van chronische myeloïde leukemie bij falen van minstens één andere tyrosinekinase-inhibitor. De ongewenste effecten van bosutinib zijn vooral cardiovasculaire stoornissen, gastro-intestinale last, hematologische stoornissen, oedeem, pleurale effusie en rash. Het gaat om een weesgeneesmiddel.^{6,7}

- **Dabrafenib** (**Tafinlar**®▼; hoofdstuk 13.7.) is, zoals vemurafenib (**Zelboraf**®), een BRAF-proteïnekinase-inhibitor die voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAF V600-mutatie (ongeveer de helft van de melanomen). Zoals

vemurafenib heeft dabrafenib een beperkt gunstig effect op de overleving zonder recidieven, en de ongewenste effecten zijn vergelijkbaar (QT-verlenging, arthralgie, ernstige huidrupties, pancreasstoornissen, oogstoornissen en verhoging van het risico van huidcarcinoom). Er zijn geen vergelijkende studies tussen deze twee geneesmiddelen.⁸

- **Brimonidine**, een α_2 -sympathicomimeticum dat reeds beschikbaar is onder vorm van oogdruppels voor de behandeling van glaucoom, wordt nu voorgesteld voor dermatologisch gebruik voor de symptomatische behandeling van erytheem in het aangezicht bij acne rosacea (**Mirvaso**®; hoofdstuk 15.12.). De aanbevolen posologie bedraagt één applicatie (1 gram gel) per 24 uur. De ongewenste effecten van brimonidine zijn vooral erytheem, pruritus, branderig gevoel en warmte-opwellingen. Allergische reacties kunnen optreden. In twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij meer dan 550 patiënten gedurende 4 weken, werd een klinisch significant effect gezien met brimonidine in termen van vermindering van het erytheem in het aangezicht en de snelheid van optreden van het effect. Brimonidine is niet vergeleken met andere behandeling van rosacea zoals azelaïnezuur of metronidazol.

- Volgende specialiteiten zijn van de markt genomen: **Altargo**® op basis van **retapamuline** (hoofdstuk 15.1.2.1.), **Dynatra**® op basis van **dopamine** (hoofdstuk 1.9.1.), **Frenactil**® op basis van **benperidol** (hoofdstuk 10.2.2.1) en **Semap**® op basis van **penfluridol** (hoofdstuk 10.2.2.2.).

1 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 337-40

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 368-70

3 *La Revue Prescrire* 2014;34:363

4 *Pharma Selecta* 2014;30:13-5

5 *Australian Prescriber* 2014;37 (1)

ALCOHOLVERSLAVING: NALMEFEEN (SELINCRO®) IS GEEN WONDERMIDDEL

Bij de aanpak van alcoholverslaving hebben geneesmiddelen slechts een beperkte plaats naast de psychosociale begeleidende maatregelen. Wanneer een medicamenteuze behandeling overwogen wordt, is acamprosaat (Campral®) of naltrexon (Nalorex®) meestal de eerste keuze, maar deze middelen hebben slechts een matige doeltreffendheid en hebben een aantal ongewenste effecten. Nalmefeën (Selincro®), een opioïdreceptorantagonist verwant aan naltrexon, wordt vanaf heden voorgesteld om alcoholverbruik bij alcoholafhankelijke patiënten te helpen verminderen. Selincro® is sedert 1 april 2014 in België gecommercialiseerd, en terugbetaalbaar in categorie c volgens hoofdstuk IV (a priori controle) bij volwassen alcoholafhankelijke patiënten met hoogrisico-alcoholconsumptie ($\geq 60\text{g/dag}$ voor de mannen en $\geq 40\text{g/dag}$ voor de vrouwen) die geen fysieke ontwenningsschijnselen vertonen en geen onmiddellijke ontwenning vereisen, en dit in associatie met continue psychosociale ondersteuning. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Selincro® wordt gesteld dat het geneesmiddel moet ingenomen worden wanneer de patiënt dit nodig acht, liefst 1 tot 2 uur vóór het vermoedelijke ogenblik van alcoholverbruik, en aan maximum 1 comprimé per dag.

De ongewenste effecten van nalmefeën zijn vergelijkbaar met deze van naltrexon, zoals slapeloosheid, hoofdpijn, vertigo en nausea, en meer zeldzaam hallucinaties en verwardheid, maar in tegenstelling met naltrexon werd met nalmefeën tot nu toe geen levertoxiciteit gerapporteerd. Nalmefeën is gecontra-indiceerd bij patiënten behandeld met narcotische analgetica omwille

van risico van acute ontwenningsschijnselen, alsook bij patiënten met recente antecedenten van opioïdverslaving of van acuut alcoholontwenningssyndroom. Nalmefeën is ook gecontra-indiceerd bij ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Bij lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn de plasmaconcentraties van nalmefeën verhoogd. Men weet niet in welke mate nalmefeën de complicaties van chronisch alcoholgebruik beïnvloedt.

In twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies over een periode van 6 maanden werd de doeltreffendheid geëvalueerd van nalmefeën, toegediend indien nodig gedurende 6 maanden bij in totaal 1.332 patiënten. De resultaten tonen een effect dat nauwelijks groter is dan dit van placebo in termen van vermindering van het aantal dagen van hoog alcoholverbruik (*heavy drinking days*) en van het dagelijkse alcoholverbruik: het verschil tussen de twee groepen bedroeg minder dan 2 dagen per maand van hoog alcoholverbruik, en bedroeg 5 à 9 g alcohol per dag (d.w.z. ongeveer $\frac{1}{2}$ glas wijn per dag). In een derde placebogecontroleerde studie met een duur van één jaar leidde nalmefeën niet tot een statistisch significante vermindering van deze evaluatiecriteria na 6 maanden, maar wel na één jaar. In al deze studies kregen de patiënten in de verschillende groepen psychosociale ondersteuning, en het placebo-effect is daarbij zeer belangrijk.

De klinische relevantie van de resultaten van deze studies is dus onduidelijk, temeer daar de studie-uitval ook hoog was (30 à 50%). Daarenboven zijn er geen vergelijkende studies met naltrexon of acamprosaat. Rekening houdend met de lage

1 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 6-9

2 *Pharma Selecta* 2012; 28:97-89

3 *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD001867. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2

evidentie van doeltreffendheid van nalmefeen ten opzichte van placebo, het gebrek aan gegevens ten opzichte van andere behandelingen van alcoholverslaving, en de hoge incidentie van ongewenste

effecten, is nalmefeen geen wondermiddel bij de aanpak van alcoholverslaving. De psychosociale aanpak behoudt zeker een belangrijke rol in de aanpak van alcoholverslaving.^{1,2,3}

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

PREPARATEN OP BASIS VAN RODEGIST-RIJST: "NATUURLIJK" IS NIET NOODZAKELIJK VEILIG

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent meldingen van stijging van de transaminasen bij patiënten behandeld met een voedings supplement op basis van rodegist-rijst, wat voorgesteld wordt als een alternatieve behandeling van hypercholesterolemie. Rodegist-rijst wordt bekomen door fermentatie van rijst door de rode gist *Monascus spp.* Tijdens het fermentatieproces ontstaan o.a. monacolines, stoffen die zoals de statines, het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase (HMG-CoA-reductase) inhiberen. Eén van deze monacolines, de lactonvorm van monacoline K is identiek aan lovastatine, een statine dat in België niet gecommercialiseerd is. Hoewel uit studies van korte duur gebleken is dat rodegist-rijst een gunstig effect heeft op de lipidenhuishouding, is een effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit slechts beperkt aangetoond. Evenmin zijn er gegevens over de veiligheid op lange termijn; in de literatuur zijn meerdere gevallen van rhabdomyolyse en leverproblemen beschreven (stijging van de transaminasen, soms met icterus). Hoewel op basis van deze meldingen geen causaliteit kan aangetoond worden, is het toch belangrijk dat de behandelende arts op de hoogte is van mogelijke problemen met preparaten op basis van rodegist-rijst.

In België zijn preparaten op basis van rodegist-rijst niet beschikbaar als geneesmiddel, ze zijn

vrij te verkrijgen als voedings supplement. Deze voedings supplementen zijn niet gestandaardiseerd, bijgevolg kan het gehalte aan werkzame bestanddelen variëren. Voedings supplementen moeten volgens de Europese regelgeving niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen [zie Folia april 2011].

Begin 2013 formuleerde het Franse Geneesmiddelenbureau ANSM de volgende aanbevelingen omtrent preparaten op basis van rodegist-rijst^{1,2}.

-Voedings supplementen op basis van rodegist-rijst zijn geen alternatief voor de medische aanpak van hypercholesterolemie; de aanpak berust op dieetmaatregelen en lichaamsbeweging, al dan niet gecombineerd met een geneesmiddel met bewezen doeltreffendheid zoals een statine.

-Voedings supplementen op basis van rodegist-rijst mogen niet gecombineerd worden met een behandeling met een statine wegens het risico van overdosering en spiertoxiciteit; evenmin mogen ze opgestart worden bij een persoon die een behandeling met statines niet verdroeg.

- Het risico van interacties is hetzelfde als met simvastatine: het lovastatine aanwezig in rodegist-rijst is een substraat van CYP3A4 (zie tabel Ib in inleiding Repertorium). Bovendien neemt de kans op spiertoxiciteit toe bij combineren van rodegist-rijst met ciclosporine, protease-inhibitoren, fibraten, nicotinezuur en mogelijk ezetimibe.

1 *La Revue Prescrire* 2013;33(360):740-1.

2 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Complements-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information>

