

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
September 2014
Volume 41
Nummer 8

Cardiovasculaire ongewenste
effecten van diclofenac en andere
NSAID's

> **blz. 64**

Behandeling van hepatitis C

> **blz. 68**

Recente informatie juli-augustus
2014: afatinib, fidaxomicine,
fluticason + vilanterol, macitentan,
perampanel, selenium, simeprevir,
sofosbuvir, orale mucolytica

> **blz. 69**

Geneesmiddelenbewaking: vaccin
tegen rotavirus en risico van
intestinale invaginatie

> **blz. 71**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kan leiden tot ernstige, zelfs levensbedreigende ongewenste effecten. Het feit dat sommige van deze NSAID's zonder voorschrift te verkrijgen zijn en dat ze voor heel wat frequente klachten ingezet kunnen worden, heeft deze middelen ten onrechte gebanaliseerd. Voornamelijk drie systemen kunnen bedreigd worden: het maag-darmstelsel, de nieren en het cardio-vasculaire stelsel. Niet elke patiënt is even gevoelig voor deze ongewenste effecten, en niet elk NSAID geeft een even grote kans op elk van deze ongewenste effecten. In deze Folia proberen we alvast iets meer duidelijkheid te geven over de cardiovasculaire ongewenste effecten van de NSAID's.

De plaats van een geneesmiddel voor de behandeling van een bepaalde aandoening wordt niet enkel bepaald door zijn verhouding doeltreffendheid/ongewenste effecten, maar ook door zijn kostprijs. De kostprijs van de nieuwe antivirale middelen tegen hepatitis C is zo hoog dat men zich kan afvragen wat hun plaats zal zijn bij de aanpak van hepatitis C in de praktijk. Anderzijds zijn de resultaten met deze nieuwe antivirale middelen veelbelovend in termen van werkzaamheid en veiligheid. In deze Folia staat meer informatie over deze aspecten van de behandeling van hepatitis C.

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 Paep (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.

ONGEWENSTE CARDIOVASCULAIRE EFFECTEN VAN DICLOFENAC EN ANDERE NSAID'S

Sinds het uit de markt nemen van rofecoxib staat de cardiovasculaire veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) ter discussie. In een recente meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies vond men dat het niet-COX-selectieve NSAID diclofenac aan hoge doses (150 mg p.d.) vergelijkbare cardiovasculaire risico's had als de COX-2-selectieve NSAID's (coxib's). Daarnaast zijn er ook een aantal observationele studies die bijkomende informatie geven. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor diclofenac verscherpt tot op hetzelfde niveau als voor de coxib's, vooral voor hoge doses en langdurig gebruik.

Inleiding

De cardiovasculaire veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) staat al lang ter discussie. De aanleiding daartoe was de vaststelling van een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire events (met inbegrip van myocardinfarct en cerebrovasculair accident) met rofecoxib (Vioxx®, Vioxx Dolor®), wat in 2004 leidde tot het wereldwijd uit de markt nemen van dit geneesmiddel. In vorige publicaties schreven we dat een dosisafhankelijk risico van cardiovasculaire events (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten; naproxen kwam naar voren als het NSAID met het geringste cardiovasculaire risico [zie Folia november 2004, maart 2005 en maart 2009], terwijl de COX-2-selectieve NSAID's (zeker in hoge doses) en diclofenac naar voren kwamen als NSAID's met een groter risico [zie Folia maart 2011]. Het afgelopen jaar verschenen gegevens, o.a. afkomstig uit een meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹, die deze stelling bevestigden. Het is onder an-

dere naar aanleiding van deze meta-analyse dat het EMA de voorzorgsmaatregelen bij voorschrijven van diclofenac verscherpt heeft zoals voor de coxib's². Daarnaast zijn er ook gegevens uit observationeel onderzoek die wijzen op potentiële risico's bij korte behandelingsduur of bij lage doses NSAID's. We besteden daarom opnieuw aandacht aan dit onderwerp.

De CNT meta-analyse bij patiënten met een laag cardiovasculair risico

In mei 2013 verscheen een meta-analyse van 639 gerandomiseerde studies bij meer dan 300.000 patiënten, uitgevoerd door de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹. De studiepopulatie omvatte patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar en een laag cardiovasculair en gastro-intestinaal risico; de voornaamste indicaties voor NSAID-gebruik waren artrose en reumatoïde artritis. De duur van de studies was minstens 4 weken, en gemiddeld minder dan 1 jaar.

Er waren voor deze meta-analyse enkel voor de coxib's (celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib,

1 *The Lancet* 2013;382:769-79, met editorial 746-8

2 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm diclofenac; referentienummer: EMA/353084/2013

etoricoxib en valdecoxib) en voor diclofenac, ibuprofen en naproxen voldoende gegevens over cardiovasculaire risico's beschikbaar. De onderzochte doses van de NSAID's waren hoog: celecoxib 400 mg p.d., rofecoxib 25 mg p.d., lumiracoxib 200 mg p.d., etoricoxib 60/90 mg p.d., valdecoxib 20 mg p.d., diclofenac 150 mg p.d., ibuprofen 2.400 mg p.d. en naproxen 1.000 mg p.d.

In deze meta-analyse werd het relatieve risico van de NSAID's, uitgedrukt als *rate ratio*, berekend t.o.v. placebo. Voor sommige NSAID's waren er onvoldoende placebo-gecontroleerde studies beschikbaar: in dat geval werd het relatieve risico berekend, gebruikmakend van een "netwerkmeta-analyse". Daarbij wordt het relatieve risico van het NSAID versus placebo indirect berekend: voor diclofenac bijvoorbeeld werd het risico ten opzichte van placebo berekend uit de gegevens van studies 'diclofenac versus coxib' en studies 'coxib versus placebo'. Men spreekt dan van een *adjusted rate ratio*.

Resultaten

- **Hoge doses diclofenac.** Het risico van majeure vasculaire events (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident of vasculaire dood) was ongeveer 40% verhoogd ten opzichte van placebo (*adjusted rate ratio* 1,41 95%-BI 1,12 tot 1,78), wat vergelijkbaar is met het risico voor coxib's. Er werd geschat dat bij patiënten met hoog cardiovasculair risico (2% kans op een fataal of niet-fataal majeur vasculair event per jaar) dit zou overeenkomen met 8 extra events per 1.000 patiënten die een jaar behandeld worden met diclofenac 150 mg p.d.; dit is een *number needed to harm* (NNH) van 125; waarschijnlijk is het risico in werkelijkheid nog hoger.

- **Hoge doses ibuprofen.** Het risico van majeure vasculaire events was niet significant verhoogd ten opzichte van placebo maar het risico van majeure coronaire events wel (*adjusted rate ratio* 2,22; 95%-BI 1,10 tot 4,48).

- **Hoge doses naproxen.** Er was geen verhoogd risico voor wat betreft majeure vasculaire en coronaire events.

- **Alle NSAID's** (met inbegrip van naproxen). Alle NSAID's verdubbelden het risico van hartfalen. Daarnaast verhoogden alle NSAID's ook significant het risico van maagulcus en andere gastro-intestinale bloedingen met een factor 2 tot 4, met het hoogste risico voor naproxen en ibuprofen aan hoge doses (x4). De coxib's en diclofenac waren geassocieerd aan een geringere toename (x2) van het risico van maagulcus en gastro-intestinale bloedingen.

Conclusies

Deze meta-analyse toont aan dat hoge doses van diclofenac en van ibuprofen het risico van cardiovasculaire events verhogen, en dit in dezelfde mate als de coxib's; naproxen verhoogt dit risico niet. De patiëntengroep omvatte patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar en een laag cardiovasculair en gastro-intestinaal risico. De conclusies van de *CNT meta-analyse* zijn dus niet zomaar van toepassing op oudere patiënten of patiënten met een hoog cardiovasculair risico: voor hen is het risico waarschijnlijk nog groter. Hoewel er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over andere NSAID's, kan men besluiten dat een dosisafhankelijk risico van cardiovasculaire events waarschijnlijk voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten. Deze conclusies zijn vergelijkbaar met deze uit het rapport van het EMA in oktober 2012³. Het EMA nam verscherpte veilig-

heidsmaatregelen voor diclofenac (zie verder) en in juni 2014 startte het ook met een evaluatie van ibuprofen aan zeer hoge doses (2.400 mg p.d.).⁴

Verscherpte veiligheidsmaatregelen voor diclofenac
Naar aanleiding van de conclusies van de CNT-meta-analyse en nieuwe gegevens uit observationeel onderzoek, verscherpte het EMA in juli 2013 de veiligheidsmaatregelen voor diclofenac tot op hetzelfde niveau als voor de coxib's.⁵

- Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige cardiovasculaire problemen, zoals hartfalen (NYHA-klassen II tot IV), ischemisch hartlijden, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculair lijden.
- Patiënten met belangrijke cardiovasculaire risicofactoren (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen slechts na zorgvuldige evaluatie worden behandeld met diclofenac.
- Langdurige behandeling met diclofenac moet vermeden worden.

Gegevens over NSAID's uit observationeel onderzoek: lage doses, kortdurend gebruik en patiënten met hoog cardiovasculair risico

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies over cardiovasculaire ongewenste effecten bij kortdurende behandeling met NSAID's en over gebruik van lage doses NSAID's, noch over de risico's bij pa-

tiënten met cardiovasculaire antecedenten. Enkel uit observationeel onderzoek zijn gegevens beschikbaar die helpen om deze risico's in te schatten. Hoewel observationeel onderzoek minder betrouwbaar is om oorzakelijke verbanden aan te tonen, lijken de gegevens uit observationeel onderzoek deze van de gerandomiseerde gecontroleerde studies met hoge doses te versterken.

- In 2011 werd een meta-analyse van 51 observationele studies gepubliceerd over de risico's bij lage doses NSAID's. Zelfs lage doses diclofenac (< 150 mg p.d.) zouden het risico van cardiovasculaire en cerebrovasculaire events verhogen (relatief risico 1,40; 95%-BI 1,27 tot 1,55), wat vergelijkbaar is met het risico voor rofecoxib.⁶
- Een Deense onderzoeksgroep onderzocht de impact van de behandelingsduur met NSAID's bij patiënten met een recent myocardinfarct (≤ 5 jaar)⁷. Bij deze patiënten zou reeds binnen de eerste week van gebruik een verhoogd risico van mortaliteit of van recidief van myocardinfarct optreden met alle NSAID's, inclusief naproxen (*hazard ratio* 1,45; 95%-BI 1,29 tot 1,62 na 0-7 dagen). Het risico met diclofenac (*hazard ratio* 3,26; 95%-BI 2,57 tot 3,86 na 0-7 dagen) zou het hoogst zijn, en bleek zelfs hoger dan met rofecoxib (*hazard ratio* 1,37; 95%-BI 0,98 tot 1,93 na 0-7 dagen). Bij patiënten die reeds een myocardinfarct hebben doorgemaakt zou er bovendien geen

3 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "non-steroidal anti-inflammatory drugs"; referentienummer: EMA/696137/2012

4 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "ibuprofen"; referentienummer EMA/348597/2014

5 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "diclofenac"; referentienummer: EMA/353084/2013

6 *PLoS Med* 2011;8:e1001098

7 *Circulation* 2011;123:2226-35

veilig therapeutisch tijdsvenster zijn: tot 5 jaar na het myocardinfarct blijft het cardiovasculaire risico ongewijzigd en dit ook voor korte behandeling (1 week) met een NSAID⁸.

Algemene conclusie

In het algemeen worden NSAID's nooit aanbevolen in hoge doses voor langdurig gebruik en moeten ze vermeden worden bij patiënten met risico van hartfalen of nierfalen. Naast de lang gekende risico's van maag-darmulcera en nierlijden is er de laatste jaren toenemende ongerustheid op het cardiovasculaire vlak.

– *Bij patiënten met hoog cardiovasculair risico* is een zeer conservatieve aanpak nodig.

- De coxib's en diclofenac verhogen reeds bij lage doses het risico van majeure cardiovasculaire events, en zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico.
- Voor risicopatiënten met chronische pijn (bv. ten gevolge van artrose) zijn paracetamol, lokale NSAID's en niet-farmacologische behandeling (bv. revalidatie-oefeningen, gewichtsverlies) de eerste keuze.
- Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico aan wie toch een NSAID

moet worden gegeven, krijgt naproxen de voorkeur, tenzij bij verhoogd gastro-intestinaal risico (bv. antecedent gastro-intestinaal risico of ulcus). Ook lage doses ibuprofen (<1.200 mg p.d.) kunnen worden voorgeschreven.

- Uit voorzichtigheid moet een NSAID bij een hoogrisicopatiënt zoveel mogelijk vermeden worden: tot minstens 5 jaar na een myocardinfarct zouden zelfs korte behandelingen (<7 dagen) risicovol zijn.

– *Bij patiënten met laag tot matig cardiovasculair risico*

- Bij patiënten met een laag gastro-intestinaal risico kunnen naproxen of lage doses ibuprofen (<1.200 mg/d) worden voorgeschreven.
- De behandeling met coxib's en diclofenac moet zorgvuldig afgewogen worden in functie van de andere risicofactoren. Ook al vertonen de coxib's en diclofenac een relatief gunstig gastro-intestinaal risicoprofiel binnen de groep van NSAID's, toch is bij hoge doses het risico van complicaties ter hoogte van de bovenste gastro-intestinale tractus nog steeds verdubbeld ten opzichte van placebo [zie Folia maart 2011].

8 *Circulation* 2012;126:1955-63

BEHANDELING VAN HEPATITIS C

De ontwikkeling van nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C, waarmee recent veelbelovende resultaten gerapporteerd werden, lokt veel interesse uit. In dit artikel wordt kort ingegaan op de verschillende therapeutische opties bij de behandeling van hepatitis C. De werkzaamheid en veiligheid van deze nieuwe antivirale middelen zijn interessant maar hun kostprijs is zo hoog dat men zich kan afvragen wat in de praktijk hun plaats zou kunnen zijn. Het merendeel van deze geneesmiddelen is nog in de fase van ontwikkeling; in België zijn sofosbuvir (Sovaldi®) en simeprevir (Olysio®) ge-commercialiseerd maar nog niet terugbetaald door het RIZIV.

Het hepatitis C-virus (HCV) wordt vooral overgedragen via het bloed (bv. intraveneus druggebruik, antecedenten van transfusies vóór 1990) en in mindere mate via seksueel contact. Men onderscheidt 7 verschillende HCV-varianten; genotype 1 is meest frequent in Europa en is meest onderzocht. In België schatten experts dat ongeveer 70.000 mensen – waarvan de helft het niet weet – besmet zijn met het HCV. De meeste HCV-infecties zijn asymptomatisch, ook in de acute fase. Op termijn evolueert de infectie echter in 80% van de gevallen naar chroniciteit (d.w.z. persistentie van serologische afwijkingen, met of zonder leveraantasting), met dikwijls optreden van fibreuze letsels, levercirrose en met risico van hepatocarcinoom (met eventuele nood voor levertransplantatie).

- De associatie van *interferon α -2a of interferon α -2b* (al of niet gepegyleerd) met *ribavirine* is sedert vele jaren de standaardbehandeling van chronische hepatitis C. Deze behandeling gaat gepaard met een eradicatiegraad van 45 tot 50%, en wordt slecht verdragen omwille van soms ernstige ongewenste effecten, en er zijn belangrijke contra-indicaties.
- *Boceprevir* en *telaprevir* waren de eerste middelen die rechtstreeks specifieke ei-

witten van het HCV inhiberen; ze worden voorgesteld voor de behandeling van chronische hepatitis C door HCV van het genotype 1, in associatie met peginterferon en ribavirine [zie Folia december 2011 en juni 2012]. Toevoegen van deze geneesmiddelen aan de standaardbehandeling leidde in de studies tot het bekomen van een hogere eradicatiegraad (65 tot 75%), maar altijd ten koste van een hoog risico van ongewenste effecten en medicamenteuze interacties. Men dient ook rekening te houden met de hoge kostprijs van deze antivirale middelen.

- Meer recent werden een aantal nieuwere inhibitoren van HCV-eiwitten (o.a. *asunaprevir*, *daclatasvir*, *dasabuvir*, *ledipasvir*, *ombitasvir*, *simeprevir*, *sofosbuvir* ...) onderzocht in gerandomiseerde studies bij HCV-geïnfecteerde patiënten. Deze studies verschillen onderling qua gebruikte antivirale associaties (o.a. met of zonder interferon), behandelingsduur, de onderzochte genotypes (vooral genotype 1), de patiëntenpopulatie die werd geselecteerd (al of niet reeds behandeld, met of zonder cirrose). De resultaten tonen in het algemeen een zeer hoge eradicatiegraad (> 90%), en dit met een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid,

slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van medicamenteuze interacties. De recent verschenen studies hebben echter een te korte follow-up om het risico van recidief en de veiligheid op lange termijn te kunnen evalueren. Hun werkzaamheid, de korte behandelingsduur van 3 tot 6 maanden, het gebruiksgemak van toediening langs orale weg en het feit dat associëren van interferon met deze geneesmiddelen in bepaalde gevallen niet nodig is, zijn reële voordelen. Hun zeer hoge kostprijs (ongeveer 30.000 tot 50.000 euro per behandeling) blijft echter een belangrijke hinderpaal. Het merendeel van deze geneesmiddelen is nog in de fase van ontwikkeling. In België zijn sofosbuvir (Sovaldi®) en simeprevir (Olysio®) sinds kort gecommercialiseerd. Volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn deze geneesmiddelen "... geïndiceerd, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassenen"; ze worden nog niet terugbetaald door het RIZIV (situatie op 01/09/14). Gezien de prevalentie van hepatitis C en de kostprijs van deze behandelingen zal het in eerste

instantie nodig zijn om te bepalen welke patiënten prioritair zouden kunnen baat hebben van een dergelijke behandeling. Volgens de WGO zijn patiënten met gevorderde fibrose of met cirrose deze met het hoogste risico van fatale HCV-complicaties: sommige experts schatten dat het in België ongeveer 9.000 patiënten betreft.

Conclusie

Hoewel deze nieuwe antivirale middelen een grote stap vooruit zijn bij de aanpak van hepatitis C en in vele gevallen hoop op genezing ervan bieden, is hun zeer hoge kostprijs een probleem, en vraagt het bepalen van de categorieën van patiënten die prioritair zouden moeten behandeld worden, moeilijke beslissingen.

Voornaamste referenties

- BMJ* 2014;349:g3308
(doi:10.1136/bmj.g3308)
N Engl J Med. 2014; 370:1552-3
(doi:10.1056/NEJMe1401508)
N Engl J Med. 2014; 370:1869-71
(doi:10.1056/NEJMp1400160)

Recente informatie juli-augustus 2014

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

- **Afatinib (Giotrif®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is, zoals erlotinib en gefitinib, een proteïne kinase-inhibitor ter hoogte van de receptoren voor de epidermale groeifactor (EGFR), die voorgesteld wordt voor de behandeling van

bepaalde gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom. De voornaamste ongewenste effecten van afatinib zijn diarree, rash, paronychia, stomatitis, oogstoornissen, leverstoornissen, nierinsufficiëntie en interstitiële pneumonie.¹

¹ *Australian Prescriber* 2014;37:139-43

- **Fidaxomicine (Dificlir®▼;** hoofdstuk 11.1.11.5.) is een antibioticum dat structureel verwant is met de macroliden. Fidaxomicine behoort tot de groep van de macrocyclische antibacteriële middelen. Het heeft een nauw werkingsspectrum en een geringe gastro-intestinale resorptie. Fidaxomicine wordt voorgesteld langs orale weg voor de behandeling van diarree door *Clostridium difficile*. De aanbevolen posologie bedraagt 400 mg per dag in 2 doses. De voornaamste ongewenste effecten van fidaxomicine zijn gastro-intestinale last, hoofdpijn, vertigo en leukopenie. Fidaxomicine is een substraat van P-gp (zie tabel Id in de Inleiding van het Repertorium). Indien antibacteriële behandeling nodig is bij lichte tot matig ernstige diarree door *Clostridium difficile*, blijft metronidazol in principe de eerste keuze [zie Folia november 2006]. Bij ernstige vormen van diarree door *Clostridium difficile* of in geval van tekenen van pseudomembraneuze colitis (koorts, leukocytose, tekenen van colitis op scan of bij endoscopie), is fidaxomicine een mogelijk alternatief voor oraal vancomycine (niet beschikbaar als specialiteit in België). In de klinische studies was fidaxomicine minstens even werkzaam als vancomycine, met minder recidieven bij stoppen van de behandeling. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van fidaxomicine bij zeer ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door de hypervirulente stam van *Clostridium difficile* [zie Folia september 2008] of over de werkzaamheid bij patiënten met therapiefalen of multipale recidieven.²

- Een **associatiepreparaat voor toediening via inhalatie op basis van fluticason** (een corticosteroid) + **vilanterol** (een langwerkend β_2 -mimeticum) (**Relvar®▼;** hoofdstuk 4.1.5.) wordt voorgesteld voor de onderhoudsbehandeling van astma en voor de onderhoudsbehandeling van matige tot zeer ernstige vormen van COPD met frequente exacerbaties. Er is geen bewijs dat de associatie van fluticason + vilanterol doeltreffender is of beter verdragen wordt dan de andere inhalatiepreparaten op basis van een corticosteroid + een langwerkend β_2 -mimeticum; de toediening van deze nieuwe associatie in één inhalatie per dag kan een voordeel zijn. Een meerwaarde van de inhalatiepreparaten op basis van een corticosteroid + een langwerkend β_2 -mimeticum werd slechts bewezen bij ernstige tot zeer ernstige vormen van COPD (éénsecondewaarde < 50 %).³

- **Macitentan (Opsumit®▼;** hoofdstuk 1.13.1.) is, zoals ambrisentan en bosentan, een endotheline-receptorantagonist, voorgesteld voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Er is geen bewijs van meerwaarde van macitentan ten opzichte van de andere endotheline-receptorantagonisten, en hun ongewenste effecten zijn vergelijkbaar.⁴

- **Perampanel (Fycompa®▼;** hoofdstuk 10.7.2.10.) is een nieuw anti-epilepticum, voorgesteld, in associatie met andere anti-epileptica, als bijkomende (“add on”) behandeling van partiële epileptische aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen en kinderen vanaf

2 *La Revue Prescrire* 2012;32:894-7; *Australian Prescriber* 2013 ; 36(4)

3 *Journal of Asthma and Allergy* 2014;7:77-83

4 *Australian Prescriber* 2014;37:1-2

12 jaar. De werkzaamheid van perampanel lijkt beperkt en er zijn geen vergelijkende studies met andere anti-epileptica beschikbaar. De voornaamste ongewenste effecten van perampanel zijn vertigo, slaperigheid, coördinatiestoornissen met vooral bij ouderen risico van vallen, neurologische en psychotische stoornissen, vooral bij starten van de behandeling. Perampanel is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van interacties, vooral met andere anti-epileptica. Perampanel is geen eerstekeuze-anti-epilepticum en terugbetaling door het RIZIV is slechts voorzien na falen van minstens drie andere anti-epileptica.⁵

- **Selenium Aguetant®** (hoofdstuk 14.1.5.) is een inspuitable oplossing op basis van selenium, voorgesteld voor de preventie van seleniumtekort in geval van parenterale voeding of bij bewezen ernstig seleniumtekort. De seleniumserumconcentratie dient regelmatig gecontroleerd te worden om overdosering te vermijden.

- **Simeprevir (Olysio®▼)**; hoofdstuk 11.4.4.) en **sofosbuvir (Sovaldi®▼)**; hoofdstuk 11.4.4.) zijn specifieke inhibitoren van eiwitten van het hepatitis C-virus (HCV) en worden voorgesteld in associatie met andere geneesmiddelen (bv. peginter-

feron α en ribavirine) voor de behandeling van chronische hepatitis C. Simeprevir en sofosbuvir maken deel uit van een hele reeks nieuwe specifieke antivirale middelen tegen HCV – de meeste nog in de fase van ontwikkeling – waarmee veelbelovende resultaten in termen van werkzaamheid en veiligheid werden gerapporteerd in het kader van klinische studies. Hun kostprijs is echter zo hoog dat men zich kan afvragen wat in de praktijk hun plaats zal zijn (zie « Behandeling van hepatitis C » in dit nummer van de Folia).

- Naar aanleiding van een beslissing van het RIZIV werden de **terugbetalingsmodaliteiten van de orale mucolytica in de ambulante praktijk** als volgt gewijzigd: schrapping van terugbetaling in categorie C; terugbetaling in categorie A voor de patiënten met mucoviscidose (vanaf 01/08/14 voor Acetylcysteine Mylan gran. zakjes 600 mg en Acetylcysteine Sandoz bruiscmpr. 600 mg; voor de andere specialiteiten zullen de wijzigingen gebeuren in de volgende maanden). De terugbetalingsvoorwaarden van de inspuitable mucolytica en de terugbetalingsvoorwaarden in hospitaalmilieu van de mucolytica worden niet gewijzigd.

⁵ *La Revue Prescrire* 2014; 34 :171-5

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

VACCIN TEGEN ROTAVIRUS EN RISICO VAN INTESTINALE INVAGINATIE

In België zijn twee vaccins tegen rotavirus beschikbaar: Rotarix® (met één serotype) en Rotateq® (met 5 serotypes). De vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in de basisvaccinatiekalender opgesteld door de

Hoge Gezondheidsraad, maar de vaccins worden niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen (zie Repertorium). Men neemt aan dat vaccinatie tegen rotavirus gepaard gaat met een lichte verhoging van

het risico van intestinale invaginatie, vooral binnen de eerste 7 dagen na de vaccinatie, en een waarschuwing hierover is vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) [zie Folia januari 2012]. Twee nieuwe observationele studies met betrekking tot het risico van intestinale invaginatie met het rotavirusvaccin, gefinancierd door de Amerikaanse overheid, werden onlangs gepubliceerd.

- In de eerste studie¹ (PRISM, ongeveer 600.000 kinderen, leeftijd 5 tot 37 weken) werd voor Rotateq® het bijkomende risico van intestinale invaginatie geschat op 1,1 geval per 100.000 gevaccineerde kinderen binnen de 7 dagen na de eerste dosis, en op 1,5 gevallen binnen de 21 dagen. Na de tweede en derde doses werd geen risicoverhoging gezien. Voor Rotarix® was het aantal gevaccineerde kinderen te laag om het risico te kunnen evalueren.
- In de tweede studie² (VSD, ongeveer 200.000 kinderen, leeftijd tussen 4 en 34 weken) werd het bijkomende risico van intestinale invaginatie bij kinderen die de twee doses Rotarix® hadden gekregen, geschat op 5,3 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen binnen de 7 dagen na vaccinatie. Voor Rotateq® werd geen statistisch significante verhoging van het risico gezien.

De auteurs van het bijbehorend editoriaal³ stellen dat de verschillen in de resultaten van de twee studies mogelijk verklaard kunnen worden door verschillen in metho-

dologie maar ook door toeval en door niet-gecontroleerde bias en *confounding factors*. Het is in ieder geval mogelijk dat de twee types vaccins tegen rotavirus het risico van intestinale invaginatie verhogen in de eerste dagen na vaccinatie. Deze risicoverhoging is zeer laag (1 tot 5 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen).

De resultaten van deze studies wijzigen het standpunt in de Folia van januari 2012 niet: de risico-batenverhouding van de vaccinatie tegen het rotavirus blijft positief voor de preventie van diarree door rotavirus, maar de kosten-batenverhouding van de vaccinatie is in een geïndustrialiseerd land zoals België minder gunstig dan in landen met slechtere basisgezondheidszorg, gezien hier het risico van complicaties van een rotavirusinfectie zoals dehydratie, zeer gering is. De vaccinatie tegen het rotavirus is gecontra-indiceerd bij antecedenten van intestinale invaginatie of bij een niet-gecorrigeerde congenitale afwijking van het gastro-intestinale stelsel die een voorbeschikkende factor kan zijn, en de vaccinatie moet in elk geval voor de leeftijd van 6 maanden afgewerkt zijn.

Voor de dagelijkse praktijk lijkt het wenselijk attent te zijn op klachten die kunnen wijzen op intestinale invaginatie bij kinderen die recent gevaccineerd werden met een rotavirusvaccin, zoals ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, opzwellen van de buik, hoge koorts. Vermoedens van invaginatie door rotavirusvaccin worden best gemeld aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

1 *New Engl J Med* 2014;370:503-12 (doi :10.1056/NEJMoa1303164)

2 *New Engl J Med* 2014;370:513-9 (doi :10.1056/NEJMoa1311738)

3 *New Engl J Med* 2014;370:568-70 (doi:10.1056/NEJMe1315836)

