

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Februari 2015
Volume 42
Nummer 2

Primaire preventie van borstkanker
> **blz. 10**

Medicamenteuze behandeling van
restless legs syndrome
> **blz. 13**

Recente informatie januari 2015:
tapentadol, alemtuzumab, simeprevir
en sofosbuvir, levothyroxine
(L-thyroxine®)
> **blz. 16**

Geneesmiddelenbewaking:
geneesmiddelen als mogelijke
oorzaak van perifere neuropathie
> **blz. 17**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De plaats van geneesmiddelen bij de primaire preventie van borstkanker lijkt eerder beperkt. Bij vrouwen met een sterk verhoogd risico is de vraag naar informatie echter groot, en is het essentieel om hen correct te kunnen informeren over het nut van farmacotherapeutische preventie. Daarom wordt hierover in deze Folia meer uitleg gegeven.

Het *restless legs syndrome* kan de levenskwaliteit soms sterk verminderen, vooral door het effect op de slaapkwaliteit. Op de vraag hoe dit best wordt aangepakt, is er jammer genoeg geen pasklaar antwoord. De medicamenteuze aanpak heeft zijn beperkingen want het effect is dikwijls niet veel beter dan dat van placebo, en er zijn slechts weinig gegevens over het effect op lange termijn. In deze Folia wordt aangegeven over welke gegevens we momenteel beschikken.

Bij patiënten met neuropathie is het belangrijk om ook aan geneesmiddelen te denken als mogelijke oorzaak. De lijst van deze geneesmiddelen is vrij uitgebreid en bevat nogal wat oncologische middelen, maar het is niet altijd duidelijk hoe frequent deze middelen neuropathie uitlokken. Het tijdig stoppen of verminderen van de dosis van deze geneesmiddelen kan de neuropathie beperken, en zowel patiënt als arts moeten dus waakzaam zijn voor dit ongewenste effect van sommige geneesmiddelen.

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, 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, 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.

PRIMAIRE PREVENTIE VAN BORSTKANKER

In de primaire preventie van borstkanker komt het er in de eerste plaats op aan de vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker op te sporen, en deze adequaat op te volgen. Bij vrouwen met een sterk verhoogd risico, bv. bij genetische aanleg, kan profylactische behandeling overwogen worden. Wat preventieve hormonale behandeling betreft, werd een gunstig effect gezien met de selectieve oestrogenreceptormodulatoren tamoxifen en raloxifen, en recent ook met de aromatase-inhibitoren exemestan en anastrozol. De winst in absolute cijfers in de klinische studies is echter beperkt. Er bestaan geen vergelijkende studies tussen de verschillende medicamenteuze opties. Preventieve hormonale behandeling is minder doeltreffend dan mastectomie en geeft daarenboven soms ernstige ongewenste effecten en problemen van therapietrouw; hormonale behandeling kan echter overwogen worden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van borstkanker die een chirurgische ingreep wensen te vermijden of uit te stellen.

In de primaire preventie van borstkanker komt het er in de eerste plaats op aan de vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker op te sporen. Bij vrouwen met sterk verhoogd risico, bijvoorbeeld bij genetische aanleg, kan profylactische behandeling overwogen worden.

Risicofactoren van borstkanker

Het risico van borstkanker is multifactorieel en hangt onder andere af van genetische factoren, omgevingsfactoren en hormonale factoren. Op basis van de familiale anamnese onderscheidt men drie niveaus van risico van borstkanker: gemiddeld risico, verhoogd risico en sterk verhoogd risico. Voor de criteria van de verschillende groepen verwijzen we naar het rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) over borstkankerscreening¹.

Genetische testen kunnen overwogen worden in geval van sterk verhoogd risico,

d.w.z. in geval van optreden van borstkanker of ovariumkanker bij meerdere verwante personen van de 1^{ste} en 2^{de} graad, of bij aanwezigheid van familiale antecedenten van één van volgende gevallen: borstkanker die voorkomt op jonge leeftijd (< 45 jaar), triple-negatieve borstkanker (d.w.z. zonder oestrogenreceptoren, zonder progesteronreceptoren en zonder overexpressie van HER-2), borstkanker bij een man, of bilaterale borstkanker. In deze gevallen dient men te zoeken naar mutaties ter hoogte van de voornaamste genen die kunnen tussenkomen in het ontstaan van borstkanker (BRCA1, BRCA2 en CHEK2, maar ook andere mutaties zijn mogelijk).

Omgevingsfactoren en hormonale factoren zoals persoonlijke antecedenten van pre-maligne letsels of van supradiafragmatische radiotherapie (bijvoorbeeld voor Hodgkin-lymfoom), obesitas, dens borstklierweefsel, hoog alcoholverbruik, hormonale substitutietherapie, hormonale anticonceptie, eer-

1 http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_172A_borstkankerscreening.pdf

ste zwangerschap op latere leeftijd en menopauze op latere leeftijd kunnen eveneens het risico van borstkanker verhogen. Deze risicofactoren worden in rekening gebracht bij gebruik van evaluatiemodellen voor de schatting van het individuele risico van borstkanker (bv. het Gail-model).

Profylactische behandeling

Preventieve chirurgische verwijdering van de borsten (borstamputatie, syn. mastectomie) vermindert aanzienlijk (90-95 %) het risico van borstkanker, maar een dergelijke chirurgische ingreep is voor vele vrouwen moeilijk aanvaardbaar. Bilaterale salpingo-ovariëctomie kan in sommige gevallen een alternatief zijn, vooral bij jonge vrouwen, en laat toe het risico van borstkanker met ongeveer de helft te verminderen. Hormonale behandeling is eveneens één van de preventieve therapeutische opties². De primaire preventie van borstkanker wordt echter niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de selectieve oestrogenreceptormodulatoren of de aromatase-inhibitoren.

Selectieve oestrogenreceptormodulatoren

Studies tonen dat een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen of raloxifen bij vrouwen met verhoogd risico van borstkanker, het risico van borstkanker in situ en van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker statistisch significant vermindert. De winst in absolute cijfers is echter beperkt en deze geneesmiddelen geven daarenboven soms ernstige ongewenste ef-

fecten (zoals trombo-embolische verwikkelingen, en verhoogd risico van endometriumcarcinoom met tamoxifen) [zie Folia oktober 2006].

Uit een recente meta-analyse³ blijkt dat behandeling met tamoxifen of met raloxifen gedurende 5 jaar de incidentie van borstkanker met ongeveer 38% vermindert en dat dit gunstig effect aanhoudt gedurende minstens 5 jaar na stoppen van de behandeling. Het aantal vrouwen dat gedurende 5 jaar moest behandeld worden om na 10 jaar één geval van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker te vermijden was 53 (*number needed to treat* of NNT = 53). Er werd echter gedurende deze periode van 10 jaar geen effect aangetoond op de totale mortaliteit of de mortaliteit door borstkanker. In een vergelijkende studie was tamoxifen iets werkzaamere dan raloxifen maar met tamoxifen was er een verhoogd risico van endometriumcarcinoom en cataract. Tamoxifen is het enige geneesmiddel dat onderzocht is en gebruikt wordt bij zowel menopauzale als premenopauzale vrouwen; raloxifen wordt enkel gebruikt bij menopauzale vrouwen.

Aromatase-inhibitoren

In twee gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies werden de werkzaamheid en veiligheid van exemestan en anastrozol onderzocht in de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met verhoogd risico. De aromatase-inhibitoren zijn enkel aangewezen bij menopauzale vrouwen.

- In de MAP 3-studie⁴ (gemiddelde duur 3 jaar), leidde een preventieve behande-

2 *BMJ* 2014;348:g2756 (doi:10.1136/bmj.g2756)

3 *Lancet* 2013;381:1827-34 (doi:10.1016/S0140-6736(13)60140-3)

4 *N Engl J Med* 2011;364:2381-91 (doi:10.1056/NEJMoa1103507)

ling met exemestan (25 mg p.d.) tot een statistisch significante vermindering met meer dan de helft van de incidentie van borstkanker ten opzichte van placebo. Het aantal vrouwen dat moest behandeld worden om na 3 jaar één geval van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker te vermijden was 94 (NNT = 94). Bij de vrouwen die exemestan hadden genomen gedurende 5 jaar bedroeg de NNT 26 na 5 jaar.

- In de IBIS-II-studie⁵ (gemiddelde duur 5 jaar) leidde preventieve behandeling met anastrozol (1 mg p.d.) tot een statistisch significante vermindering met meer dan de helft van de incidentie van borstkanker ten opzichte van placebo. Het aantal vrouwen dat gedurende 5 jaar moest behandeld worden om na 7 jaar opvolging één geval van borstkanker te vermijden was 36 (NNT = 36).

In deze studies vertoonden de vrouwen onder aromatase-inhibitoren meer vasomotorische symptomen en musculo-skeletale pijn, maar er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen wat betreft het optreden van ernstige ongewenste effecten (o.a. cardiovasculaire accidenten).

Besluit

In klinische studies werd aangetoond dat zowel de selectieve oestrogenreceptor-modulatoren als de aromatase-inhibitoren doeltreffend zijn voor de primaire preventie van borstkanker. De winst in absolute cijfers van deze behandelingen is echter beperkt, en men dient rekening te houden met hun soms ernstige ongewenste effecten en eventuele problemen van therapietrouw. Bij gebrek aan vergelijkende studies tussen de aromatase-inhibitoren onderling en tussen de aromatase-inhibitoren en tamoxifen of raloxifen, is het moeilijk om conclusies te trekken in termen van veiligheid en relatieve werkzaamheid. Met tamoxifen lijkt het effect gedurende minstens 5 jaar na stoppen van de behandeling aan te houden, en om de duur van het effect van een behandeling met aromatase-inhibitoren te kennen, zijn studies met een langdurige opvolging nodig.

Op dit ogenblik wordt hormonale behandeling niet routinematig aanbevolen als primaire preventie van borstkanker, maar deze kan wel overwogen worden bij vrouwen met sterk verhoogd risico van borstkanker die een preventieve borstamputatie wensen te vermijden of uit te stellen.

Een smartphone- en tabletapplicatie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreptorium voor android- en IOS-systemen is nu gratis te downloaden. Zie bericht daaromtrent in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.

5 *Lancet*. 2014;383:1041-48 (doi: 10.1016/S0140-6736(13)62292-8)

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN *RESTLESS LEGS SYNDROME*

De aanpak van *restless legs syndrome* (RLS) bestaat in de eerste plaats uit niet-medicamenteuze maatregelen, en detectie en behandeling van ijzertekort. Bij onvoldoende effect kan medicatie overwogen worden. Een medicamenteuze behandeling wordt in principe voorbehouden voor patiënten met frequente en vrij ernstige tot ernstige klachten van RLS. Vooral voor de dopamine-agonisten *pramipexol*, *ropinirol* en *rotigotine* en de anti-epileptica *gabapentine* en *pregabalin* is er evidentie van werkzaamheid. De placeborespons bij RLS is groot en de langetermijngegevens over de geneesmiddelen zijn schaars. Meer gegevens zijn nodig over de problematiek van “augmentatie” (verslechtering van de aandoening), beschreven na langdurige behandeling met dopamine of dopamine-agonisten, en recent ook, zij het veel minder frequent, met *pregabalin*. Intermitterende behandeling (*as needed*), in plaats van dagelijkse behandeling, wordt soms aanbevolen, maar dit is niet onderbouwd. Bij patiënten met milde tot matige klachten is de risico-batenverhouding van medicatie onduidelijk.

Bij zwangere vrouwen met RLS moet worden benadrukt dat de symptomen meestal spontaan verdwijnen binnen de weken na de bevalling.

Het *restless legs syndrome* (RLS, ook ziekte van Willis-Ekbom genoemd) wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de onderbenen (paresthesiën of dysesthesiën), met onbedwingbare drang deze te bewegen; de symptomen verbeteren tijdelijk bij bewegen, verergeren in rust, en treden vooral 's avonds en 's nachts op. Bij ernstige klachten kan de aandoening de levenskwaliteit sterk verminderen, o.a. door het negatieve effect op de slaapkwaliteit. De oorzaak van RLS is onbekend, maar de aandoening lijkt frequenter in geval van ijzertekort, tijdens de zwangerschap (vooral het 3^{de} trimester) en bij nierinsufficiëntie. In ongeveer de helft van de gevallen is er een familiale voorgeschiedenis.

De behandeling van RLS kwam aan bod in de Folia van december 2004. Dit artikel is een update, hoofdzakelijk gebaseerd op een recente meta-analyse in *Jama Internal Medicine*¹ (met bespreking in *Geneesmiddelenbulletin*²) en recente Cochrane-reviews^{3,4,5}.

De aanpak van RLS bestaat in de eerste plaats uit niet-medicamenteuze maatregelen en behandeling van ijzertekort.

- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals vermijden van uitlokkende factoren (bv. koffie), stoppen met roken, goede slaaphygiëne en voldoende fysieke inspanning kunnen verlichting bieden, maar de onderbouwing hiervoor is zwak. Ook verlagen van de dosis of stoppen van ge-

1 *JAMA Intern Med* 2013;173:496-505 (doi:10.1001/jamainternmed.2013.3733)

2 *Geneesmiddelenbulletin* 2013;47:95-6 (via <http://gebu.artsenet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Medicamenteuze-behandeling-van-het-rustelozebenenensyndroom.htm>)

3 Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD005504. DOI: 10.1002/14651858.CD005504.pub2

4 Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.pub2

5 Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2

neemmiddelen die de symptomen kunnen verergeren (vooral antidepressiva en antipsychotica), kan verlichting bieden⁶.

- In enkele studies is een gunstig effect van ijzersupplementen op de symptomen van RLS vastgesteld, maar de globale evidentie over het nut van ijzertoediening, zelfs bij patiënten met vastgesteld ijzertekort, is zwak. Toch is het zinvol om bij patiënten met ijzertekort [ferritinegehalte < 40 µg/l op voorwaarde dat er geen ontstekingsprocessen zijn (o.a. normale CRP-waarden)] als eerste stap een behandeling met ijzer op te starten.

Medicamenteuze behandeling

- Meerdere geneesmiddelen worden voorgesteld voor de behandeling van RLS, maar slechts voor een aantal ervan is er evidentie van werkzaamheid. In principe wordt medicamenteuze behandeling voorbehouden voor patiënten met frequente (meerdere keren per week) en vrij ernstige tot ernstige klachten⁷. Bij patiënten met milde tot matige klachten is de risico-batenverhouding van medicatie onduidelijk omwille van een gebrek aan studies in deze populatie en de mogelijke ongewenste effecten. Intermittierende behandeling, dus op *as needed*-basis in plaats van dagelijkse behandeling, wordt soms aanbevolen, maar dit is niet onderbouwd.

- De meeste gegevens over werkzaamheid zijn beschikbaar voor de dopamine-agonisten *pramipexol*, *ropinirol* of *rotigotine* en voor

de anti-epileptica *gabapentine* en *pregabalin*. Het gaat om studies met een duur van hooguit 12 tot 24 weken, uitgevoerd bij patiënten met langdurige (2 tot 17 jaar) en vrij ernstige tot ernstige klachten van RLS (gemiddelde score op de *IRLS rating scale* bedroeg in de studies 24 à 25). Het primaire eindpunt in de studies was “klinisch significante verbetering”, gedefinieerd als een daling van de RLS-score met minstens 50%.

- Behandeling met pramipexol, ropinirol of rotigotine leidt, ten opzichte van placebo, vaker tot een klinisch significante verbetering van de symptomen: 61% versus 41% van de patiënten (*Number Needed to Treat* of NNT van 5). Er is ook een gunstig effect op de slaap- en levenskwaliteit. Ongewenste effecten in de studies zijn vooral nausea, braken en slaperigheid, en voor de transdermale pleisters op basis van rotigotine ook huidreacties ter hoogte van de applicatieplaats. In de studies stopte ongeveer 20% van de patiënten vroegtijdig de behandeling. Voor pramipexol, ropinirol en rotigotine⁸ wordt “matig tot ernstig idiopathisch RLS” als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) (situatie op 01/01/15). De behandeling moet gestart worden aan een lage dosis, die traag kan worden verhoogd. De dosis ropinirol en pramipexol moet 's avonds vóór het slapengaan worden ingenomen. Er wordt aanbevolen om de behandeling na 3 maanden te evalueren.

6 *La Revue Prescrire* 2010;30:270-2

7 De ernst van de symptomen van RLS kan geëvalueerd worden op basis van de *IRLS rating scale*, een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen (score van 0 tot 40); een score > 20 betekent ernstige klachten [zie o.a. <http://www.thoracic.org/assemblys/srn/questionnaires/irls.php>].

8 De 1 mg en 3 mg sterktes van rotigotine (Neupro®), aanvaard voor behandeling van RLS, zijn in België niet gecommmercialiseerd (situatie op 01/01/15).

• Behandeling met gabapentine of pregabaline leidt, ten opzichte van placebo, vaker tot een klinisch significante verbetering van de symptomen: 61% versus 37% van de patiënten (NNT=4). Het effect op de slaap- en levenskwaliteit is voor deze middelen niet bekend. Ongewenste effecten in de studies zijn vooral slaperigheid en duizeligheid. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP's van deze middelen (situatie op 01/01/15).

- Met *levodopa* werd in kortdurende studies (over 1 tot 8 weken) een gunstig effect op de symptomen van RLS gezien, maar de effecten van langetermijnbehandeling zijn onvoldoende onderzocht. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (situatie op 01/01/15).

- Andere geneesmiddelen worden soms gebruikt, maar er is geen bewijs van werkzaamheid (*carbamazepine*, *clonazepam*, *kinine*), of de risico-batenverhouding is negatief (*clonidine*, sommige *narcoïsche analgetica*; voor de narcotische analgetica is er o.a. het risico van gewenning en verslaving). RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP's van deze middelen (situatie op 01/01/15).

RLS tijdens de zwangerschap

Bij zwangere vrouwen met RLS dienen het goedaardige karakter van RLS en de gunstige prognose te worden benadrukt: klachten van RLS geassocieerd aan de zwangerschap verdwijnen meestal spontaan binnen de vier weken na de bevalling. IJzertekort tijdens de zwangerschap dient gecorrigeerd te worden. Behandeling met andere genees-

middelen tijdens de zwangerschap is niet aan te bevelen: de ervaring met de geneesmiddelen voorgesteld bij RLS bij zwangere vrouwen is onbestaande of zeer beperkt, en de eventuele voordelen wegen in deze indicatie niet op tegenover de mogelijke nadelige effecten voor het ongeboren kind.

Problematiek van “augmentatie”

Bij gebruik gedurende een jaar of langer van levodopa en in mindere mate van de dopamine-agonisten is verergering van de aandoening (“augmentatie”) beschreven, gekenmerkt door optreden van de symptomen vroeger in de dag, uitbreiden van de symptomen tot romp en armen, sneller optreden van symptomen in rust, en verkorten van de werkingsduur van het geneesmiddel. In een recente gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarbij pramipexol (0,25 of 0,5 mg p.d.) vergeleken werd met pregabaline (300 mg p.d.)⁹, bedroeg de incidentie van augmentatie na 1 jaar behandeling:

- 6,6% met pramipexol 0,25 mg p.d., en 9% met pramipexol 0,5 mg p.d.;
- 1,7% met pregabaline.

Hoewel duidelijk minder frequent met pregabaline dan met pramipexol, maken deze resultaten duidelijk dat niet alleen geneesmiddelen die inwerken op het dopaminerge systeem, augmentatie kunnen veroorzaken. Meer studies met een duur van minstens een jaar zijn dan ook nodig. Dergelijke studies zijn ook noodzakelijk om de ongewenste effecten op lange termijn beter te definiëren; met pregabaline waren er bijvoorbeeld meer zelfmoordgedachten dan met pramipexol.

9 *New Engl J Med* 2014;307:621-31 (doi:10.1056/NEJMoa1303646), met editoriaal 667-8 (doi:10.1056/NEJMe1313155)

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

- **Tapentadol (Palexia®, Yantil®▼**; hoofdstuk 8.3.1.) is een krachtig narcotisch analgeticum. Het is een zuivere agonist ter hoogte van de opiaatreceptoren en heeft ook noradrenerge effecten. Tapentadol is aanvaard voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige acute pijn. In studies van korte duur bleek de werkzaamheid van tapentadol bij postoperatieve pijn vergelijkbaar met deze van andere narcotische analgetica zoals oxycodon of morfine¹. Tapentadol is gecontra-indiceerd bij personen met ernstige lever- of nierinsufficiëntie. Wegens een verhoogd risico van convulsies is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (zie Inl. 6.2.8. in het Repertorium). Gezien de beperkte vergelijkende gegevens met andere analgetica (waaronder niet-narcotische analgetica die vaak de eerste stap zijn in de aanpak van acute pijn) en de beperkte ervaring met het middel, is de plaats van tapentadol momenteel niet duidelijk.

- **Alemtuzumab (Lemtrada®▼**, hoofdstuk 12.3.2.2.), een monokonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten, is een immunosuppressivum aanvaard voor gebruik bij patiënten met actieve “recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS)”. Alemtuzumab was vroeger beschikbaar onder de specialiteitsnaam Mabcampath® voor de behandeling van bepaalde vormen van leukemie, maar werd

door de firma in oktober 2012 uit de markt genomen. In de studies bij patiënten met “recidiverende en herstellende MS” bleek alemtuzumab doeltreffender dan interferon β -1a voor wat betreft reductie van het jaarlijkse aantal opstoten en progressie van de handicap, maar de studies waren niet dubbelblind en daarom moeilijk te beoordelen. Alemtuzumab kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken, vooral infuus-gerelateerde reacties, auto-immuunaandoeningen (vooral schildklierstoornissen, nefropathie, immuungemedieerde trombocytopenische purpura) en opportunistische infecties (o.a. herpes/varicella, tuberculose). De risico-batenverhouding van alemtuzumab bij multiple sclerose is niet duidelijk, maar het is zeker geen eerstekeuzemiddel [in verband met multiple sclerose, zie Folia maart 2009, maart 2012 (fingolimod) en december 2014 (teriflunomide)].²

- **Simeprevir (Olysio®)** en **sofosbuvir (Sovaldi®)**, twee geneesmiddelen die in augustus 2014 zijn beschikbaar gekomen voor de behandeling van chronische hepatitis C [zie Folia september 2014], worden sinds 1 januari 2015 onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in hospitaalmilieu.

- Vanaf 1 januari 2015 verandert de formulering van **L-Thyroxine®** (Takeda) tabletten op basis van **levothyroxine**, wat mogelijk kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van levothyroxine. Gezien levothyroxine een geneesmiddel is met

1 *Australian Prescriber* 2013;36:1; *La Revue Prescrire* 2014;34:91-5; *Pharma Selecta* 2011;27:48-51; *Drug and Therapeutics Bulletin* 2012;50:30-33

2 *La Revue Prescrire* 2014;34:897-1 tot 897-6 ; www.ema.europa.eu > Find Medicine > zoekterm : alemtuzumab

nauwe therapeutisch-toxische marge, is het raadzaam om na overschakelen de TSH-waarden van de patiënt te controleren en de patiënt in te lichten over de symptomen van overdosering: hartkloppingen, nervositeit,

slapeloosheid, overmatig zweten, troebel zicht, gewichtsverlies bij goede eetlust, diarree en menstruatiestoornissen [voor meer details, zie bericht van 18/12/14 in de rubriek “Goed om weten” op onze website].

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

GENEESMIDDELEN ALS MOGELIJKE OORZAAK VAN PERIFERE NEUROPATHIE

Perifere neuropathie kan betrekking hebben op de sensorische, motorische of autonome zenuwen. Aantasting van de sensorische zenuwen leidt tot gevoelsstoornissen die soms invaliderend zijn: tintelend of prikkelend gevoel, jeuk, gevoelloosheid; de gevoelsstoornissen zijn meestal symmetrisch en gelokaliseerd ter hoogte van de voeten, en zijn vaak de eerste symptomen van perifere neuropathie. Bij motorische zenuwaantasting treedt spierzwakte op, met in ernstige gevallen onmogelijkheid om recht te staan of iets vast te houden. Bij aantasting van het autonome zenuwstelsel kunnen o.a. orthostatische hypotensie, hypothermie, en blaas- of darmatonie optreden. De oorzaken van neuropathie zijn talrijk; vooral diabetes en alcoholisme zijn bij ons de oorzaak, evenals schildklierlijden, nierlijden en auto-immune pathologie, maar ook innname van een geneesmiddel moet overwogen worden als mogelijke oorzaak. De geneesmiddelen tegen kanker behoren tot de geneesmiddelen die het vaakst oorzaak zijn van perifere neuropathie.

Hieronder wordt een lijst gegeven van de geneesmiddelen waarvoor perifere neuro-

pathie goed gedocumenteerd is. De precieze incidentie is dikwijls niet gekend en is moeilijk te bepalen door het feit dat de gegevens voornamelijk afkomstig zijn uit spontane meldingen; indien de geschatte incidentie beschikbaar is, wordt deze vermeld¹.

- Middelen tegen kanker

- *Thalidomide, lenalidomide en pomalidomide*: vooral sensorische neuropathie, zeer frequent (vooral met thalidomide: 70 tot 80%), soms irreversibele letsels.
- *Bortezomib*: vooral sensorische neuropathie, dikwijls reversibel, incidentie ongeveer 40%.
- *Platinazouten*: vooral sensorische neuropathie, soms ademhalings- en slikstoornissen, meer frequent met oxaliplatine (acute neuropathie bij ongeveer 90% van de patiënten; chronische neuropathie bij 10 tot 20% van de patiënten) en cisplatine, dikwijls reversibel (traag).
- *Taxanen*: vooral sensorische neuropathie, meestal reversibel.
- *Vinca-alkaloïden*: vooral sensomotorische neuropathie, meestal reversibel, meer frequent met vincristine (35 tot 45 %).

1 *La Revue Prescrire* 2013;33:269-75; *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:39-45; *CA Cancer J Clin* 2013;63:419-37 (doi:10.1002/caac.21204)

- *Andere*: fludarabine, nelarabine, cytarabine, bevacizumab, chloorambucil, etoposide, hydroxycarbamide, pemetrexed, temozolomide.

- **Andere geneesmiddelenklassen**

- *Antibacteriële middelen*: nitrofurantoïne (vooral na langdurige behandeling en bij nierinsufficiëntie, soms irreversibel), isoniazide, linezolid (vooral bij langdurige behandeling), ethambutol.
- *Antiparasitaire middelen*: metronidazol, pentamidine, mefloquine.
- *Antimycotica*: itraconazol, griseofulvine.
- *Antivirale middelen*: didanosine (\pm 9%), stavudine (\pm 20%), saquinavir (\pm 4%), etravirine (\pm 2%), ribavirine, ritonavir (\pm 25%).
- *Cardiovasculaire middelen*: statines, fibraten, flecaïnide, amiodaron (vooral bij langdurige behandeling), disopyramide, captopril.
- *Geneesmiddelen gebruikt in de reumatologie*: leflunomide, hydroxychloroquine, TNF-remmers, colchicine, allopurinol (zelden), bisfosfonaten.
- *Geneesmiddelen van het centrale zenuwstelsel*: fenytoïne (bij zeer hoge dosis en bij associëren met andere anti-epileptica), amitriptyline, fenelzine, disulfiram (traag reversibel).
- *Immunomodulatoren*: tacrolimus (frequent), ciclosporine (zelden), (peg)interferon α .
- *Andere*: NSAID's (enkel optische neuropathie beschreven), deferoxamine, metformine, mesalazine, miglustat (20 tot 35%).

Enkele commentaren

- Bij het vaststellen van perifere neuropathie zal men geneesmiddelen die deze kunnen uitlokken, zo mogelijk stoppen. Het risico van perifere neuropathie is meestal dosisafhankelijk. Een hoge intraveneuze infuussnelheid, een hoge cumulatieve dosis en een langdurige behandeling verhogen dikwijls het risico.
- Associëren van meerdere geneesmiddelen die perifere neuropathie kunnen uitlokken is, indien mogelijk, te mijden. Voorzichtigheid is ook geboden bij aanwezigheid van andere risicofactoren zoals diabetes of chronisch alcoholgebruik.
- Informatie aan de patiënt is belangrijk om hem toe te laten de eerste symptomen van perifere neuropathie te identificeren (bv. tintelend gevoel, krampen, gevoelloosheid, krachtsverlies) en om de oorzakelijke behandeling te stoppen of de dosis te verminderen.
- Er zijn momenteel geen behandelingen waarvan is bewezen dat ze beschermen tegen het optreden van perifere neuropathie. Voor sommige geneesmiddelen wordt soms een preventieve behandeling met vitamine B6 (voor isoniazide en fenelzine) of vitamine B12 (voor metformine) gestart om het risico van perifere neuropathie te beperken.
- Een groot aantal geneesmiddelen die perifere neuropathie kunnen veroorzaken, kunnen ook optische neuropathie - dit is een centrale neuropathie - veroorzaken; dit leidt meestal tot bilaterale aantasting van de oogzenuw en vermindering van de gezichtsscherpte.

