

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juni 2015
Volume 42
Nummer 6

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

Goed om te weten: nieuwe definitie
van "goedkoop" geneesmiddel:
voor wie is dit belangrijk ?
> **blz. 50**

Recente informatie mei 2015:
misoprostol langs vaginale weg,
hydrocortison langs rectale weg,
pentazocine inspuitbaar
> **blz. 53**

Geneesmiddelenbewaking:
aceclofenac: dezelfde
cardiovasculaire risico's als
diclofenac
> **blz. 53**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar halfjaarlijkse gewoonte verschijnt er in de Folia een update van de Transparantie-fiches. Deze updates bieden de mogelijkheid om in een paar bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics.

Bij de keuze van een geneesmiddel mag men de economische realiteit niet uit het oog verliezen. Dit betekent dat men, waar er evenwaardige alternatieven zijn, vanzelfsprekend zal kiezen voor een zo goedkoop mogelijk geneesmiddel. Om dit te ondersteunen werden door het RIZIV een aantal regels vastgelegd. Deze regels zijn vrij complex en daarom wordt in deze Folia hierover een en ander uitgelegd.

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 Geconsultatieerd 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.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Stabiele angor

- Bij patiënten met stabiele angor zonder tekenen van hartfalen was ivabradine in een recente RCT (n = 19.102) na gemiddeld 28 maanden niet werkzamer dan placebo op een gecombineerd primair eindpunt van cardiovasculaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct^{1,2}. Daarenboven was er in een vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten met symptomatische angor, met ivabradine meer cardiovasculaire sterfte en waren er meer niet-fatale myocardinfarcten. Ongewenste effecten, waaronder symptomatische bradycardie en voorkamerfibrillatie, traden significant vaker op bij patiënten behandeld met ivabradine.

- Een recente meta-analyse vergeleek een korte duur en een verlengde duur van dubbele antiaggregerende behandeling met acetylsalicylzuur en een thiënoprydine bij patiënten na coronaire stenting³. De auteurs includeerden 14 RCT's (n = 69.644) waarin een korte (1 tot 12 maanden) en een lange (12-24 maanden) behandelingsduur werden vergeleken. T.o.v. een korte duur geeft een verlengde duur geen verschil in sterfte. De beperkingen van deze meta-analyse zijn de heterogeniteit van de patiëntenpopulaties en de verschillen in behandelingsduur tussen de studies. Een RCT niet opgenomen in deze meta-analyse vergeleek een behandeling van 6 maanden met 24 maanden⁴. Het aantal trombotische events en bloedingen verschilde niet significant tussen beide groepen. In commentaarstukken wordt gepleit om de duur van een dubbele antiaggregerende behandeling te laten bepalen door het individuele risico op trombose dan wel bloeding⁵⁻⁷. Ook het type stent zou een rol spelen.

- Een netwerkmeta-analyse vergeleek, bij patiënten met stabiel coronairlijden, medi-

camenteuze behandeling met revascularisatie door middel van *coronary artery bypass grafting* (CABG) of percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) met of zonder stenting⁸. De auteurs includeerden 100 RCT's met in totaal 93.553 patiënten. Bij een netwerkmeta-analyse worden verschillende therapeutische opties zowel direct als indirect met elkaar vergeleken. CABG verminderde, vergeleken met een medicamenteuze aanpak, significant het risico van sterfte en myocardinfarct. PTCA met of zonder stenting (*bare metal stent*, sirolimus *eluting stent* of zotarolimus *eluting stent*) gaf geen vermindering van het risico van sterfte en myocardinfarct. Met everolimus *eluting stents* werd wel een vermindering van het risico aangetoond. In een commentaarstuk wordt gewezen op de methodologische beperkingen inherent aan netwerkmeta-analyses waardoor deze resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden⁹. Deze meta-analyse biedt geen antwoord op de vraag voor welk type patiënt met stabiele angor CABG, PTCA of enkel medicamenteuze behandeling de beste aanpak is.

- Bij patiënten met stabiel coronairlijden en gedocumenteerde myocardischemie heeft, volgens een recente meta-analyse van 5 RCT's (n = 5.286), PTCA bovenop een medicamenteuze aanpak geen meerwaarde, vergeleken met alleen medicatie¹⁰. PTCA geeft geen vermindering van sterfte, niet-fataal myocardinfarct, nood aan revascularisatie of angor. Bij nagenoeg alle patiënten werd tijdens de procedure een stent geplaatst; enkel in de meest recente studie was de meerderheid van de geplaatste stents *drug eluting*. Deze meta-analyse doet vragen rijzen bij de waarde van gedocumenteerde myocard-

ischemie als selectie criterium voor PTCA bij patiënten met stabiel coronairlijden¹¹.

Jicht

Recent verschenen 4 *Cochrane Reviews* over de profylaxe van jichtaanvallen en de aanpak van een acute jichtaanval.

- Een *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van allopurinol in de profylaxe van jichtaanvallen¹². De auteurs includeerden 11 RCT's (n = 4.561) waarin allopurinol vergeleken werd met placebo, febuxostat, benzbromaron, colchicine of probenecid. Met allopurinol halen, vergeleken met placebo, meer patiënten de streefwaarden voor urinezuur, maar in welke mate allopurinol minder jichtaanvallen geeft, is ook na deze review niet duidelijk. Het aantal ongewenste effecten is niet verschillend tussen allopurinol en placebo. De vergelijkende studies tussen allopurinol en febuxostat, benzbromaron of probenecid tonen evenmin een significant verschil op het aantal jichtaanvallen.

- Een *Cochrane Review* vergeleek NSAID's met placebo of een actieve behandeling in de aanpak van een acute jichtaanval¹³. Er is één kleine placebo-gecontroleerde RCT (n = 30), die een significante vermindering in pijn aantoonde in het voordeel van een NSAID (tenoxicam). Vier RCT's (n = 974) tonen geen verschil tussen niet-selectieve NSAID's en COX-2 selectieve NSAID's op vlak van pijnvermindering, zwelling en globaal functioneren. Twee RCT's (n = 210) die NSAID's met orale corticosteroiden vergeleken, tonen geen verschil in pijnvermindering, globaal functioneren en ongewenste effecten.

- De auteurs van een geüpdatete *Cochrane Review* over colchicine in de aanpak van een acute jichtaanval besluiten dat op vlak van pijnvermindering zowel een lage dosis (1,8

mg per dag) als een hoge dosis (4,8 mg per dag) colchicine werkzaam is dan placebo¹⁴. De lage dosis colchicine is daarbij even werkzaam als de hoge, maar leidt tot minder (vooral gastro-intestinale) ongewenste effecten. Colchicine kan belangrijke ongewenste effecten veroorzaken. In Frankrijk was colchicine over een periode van 17 maanden vermoedelijk verantwoordelijk voor 14 sterfgevallen¹⁵. Bij 2 sterfgevallen kreeg de patiënt ook een macrolide (met vermoedelijk interactie via CYP3A4); bij 6 sterfgevallen was er sprake van ernstige diarree. Hogere leeftijd en chronische nierinsufficiëntie waren de belangrijkste risicofactoren.

- De auteurs van een *Cochrane Review* over interleukine-1 inhibitoren in de aanpak van een acute jichtaanval besluiten dat canakinumab, het gehumaniseerd monoclonaal antilichaam tegen interleukine-1- β , mogelijk beter scoort op pijnvermindering in vergelijking met intramusculair triamcinolon, maar ten koste van meer ongewenste effecten¹⁶. Infecties, allergische reacties (waaronder angio-oedeem) en duizeligheid zijn de belangrijkste ongewenste effecten van canakinumab. Omwille van een ongunstige risico-batenverhouding wordt canakinumab door sommige auteurs afgeraden¹⁷. In tegenstelling tot het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) canakinumab niet goedgekeurd voor de behandeling van jicht. Naast de ongewenste effecten is ook de hoge kostprijs een nadeel.

Migraine

Het Geneesmiddelenbulletin vestigt er de aandacht op dat naast acuut glaucoom (een gekend ongewenst effect), ook andere oog-aandoeningen kunnen optreden bij gebruik

van topiramaat (gebruikt als anti-epilepticum en als antimigrainemiddel)¹⁸. Gezichtsveldstoornissen (scotomen), verminderde gezichtsscherpte, myopie, droge ogen, fotofobie, blefarospasme, fotopsie (perceptie van lichtflitsen), mydriasis en presbyopie (ouderdomsverziendheid) zouden optreden bij 1/100 tot 1/1.000 patiënten op topiramaat. Patiënten die topiramaat nemen, dienen verwittigd te worden van de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met een arts bij visusstoornissen of periorbitale pijn.

Neuropathische pijn en zona

- Een systematische review over trigeminusneuralgie bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: de werkzaamheid van carbamazepine is voldoende aangetoond en het geldt als eerste keus¹⁹.

- De auteurs van een systematische review over topisch lidocaïne bij neuropathische pijn besluiten dat er onvoldoende evidentie is om het gebruik ervan aan te raden²⁰. De geïncludeerde studies (n = 508) onderzochten pleisters, crèmes of gels aan 5% lidocaïne en sprays aan 8% lidocaïne. Enkele kleine studies (n = 311) bij patiënten met postherpetische neuralgie tonen wel een voordeel van pleisters aan 5% lidocaïne vergeleken met placebo; de studies vertonen echter belangrijke methodologische beperkingen.

- Een systematische review onderzocht lokale en systemische medicamenteuze opties bij pijnlijke diabetische neuropathie²¹. De werkzaamheid van carbamazepine, venlafaxine, duloxetine, amitriptyline en topisch capsaïcine is aangetoond. De studies (n = 12.632) zijn alle van korte duur (<3 maanden). Een groot deel van de patiënten ondervond ongewenste effecten. Bij systemische medicatie was dit voornamelijk slaperigheid en

duizeligheid. Topisch capsaïcine gaf bij meer dan de helft van de patiënten een brandende pijn ter hoogte van de toedieningsplaats. Wegens gebrek aan vergelijkend onderzoek is het niet duidelijk welk geneesmiddel te verkiezen is. In een commentaarstuk worden, rekening houdend met de kostprijs, tricyclische antidepressiva (amitriptyline) als eerste keus beschouwd²².

Obesitas

- Het voorbije jaar werden twee nieuwe geneesmiddelen goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) voor de behandeling van obesitas: (1) de associatie naltrexon + bupropion in een preparaat met vertraagde vrijstelling en (2) liraglutide.

- Voor de associatie van naltrexon (een narcotische antagonist) en bupropion (een dopamine/norepinefrine heropname-remmer die ook gebruikt wordt bij depressie en bij rookstop) in een preparaat met vertraagde vrijstelling werd in gerandomiseerd onderzoek na één jaar 4,6% of 4,9 kg extra gewichtsverlies aangetoond in vergelijking met placebo²³. Bijna de helft van de patiënten in de studies stopte echter de behandeling binnen het jaar; 25% van het totaal stopte vanwege ongewenste effecten, voornamelijk nausea. Of het gewichtsverlies zich ook vertaalt in een lagere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, is niet geweten. Gegevens over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken. De voorzorgen die gelden bij het voorschrijven van naltrexon en bupropion (bij epilepsie, eetstoornissen, opioïdgebruik, hypertensie, enz...), blij-

ven uiteraard ook van kracht voor de associatie.

- Voor liraglutide, een GLP-1-analoog die oorspronkelijk ontwikkeld werd voor type 2-diabetes (aan een dosis van 0,6 tot 1,8 mg per dag) en sinds juli 2010 in België gecommercialiseerd is voor gebruik in deze indicatie (specialiteitsnaam Victoza®), verleende het EMA begin dit jaar ook een positief advies voor de aanpak van obesitas²⁴ [specialiteitsnaam: Saxenda®; zie Folia maart 2015]. Een dagelijkse injectie met liraglutide (1,2 tot 3 mg), leidde in gerandomiseerd onderzoek (studies van minstens 20 weken) tot 2,2 kg extra gewichtsverlies in vergelijking met placebo (steeds gecombineerd met dieet en lichaamsbeweging)²⁵. Vaak voorkomende ongewenste effecten van liraglutide waren nausea, braken en diarree. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide op lange termijn of over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken.

- Volgens een meta-analyse over de langetermijneffecten van niet-heelkundige interventies bij patiënten met obesitas levert een combinatie van dieet- en bewegingsmaatregelen (25 studies, n= 2.949) na één jaar ongeveer 1,5 kg extra gewichtsverlies op²⁶. Met orlistat (4 studies, n= 1.738) bedraagt het extra gewichtsverlies na één jaar 1,8 kg, maar gastro-intestinale ongewenste effecten zijn een gekend probleem, en na stoppen van de behandeling is er opnieuw een toename van het gewicht.

Osteoporose

- Een overzichtartikel geeft een update over de voor- en nadelen van medicamenteuze behandelingen bij osteoporose²⁷. Er wordt in dat artikel geen onderscheid gemaakt tussen stu-

dies in primaire preventie en secundaire preventie (dus na fractuur). Orale bisfosfonaten, denosumab, raloxifeen en teriparatide reduceren het fractuurrisico bij postmenopauzale vrouwen, en dit met een NNT (*Number Needed to Treat*) tussen 60 en 89 om één vertebrale fractuur te vermijden en een NNT tussen 50 en 67 om één heupfractuur te vermijden, telkens over één tot drie jaar behandelen. In een aansluitend editoriaal wordt benadrukt dat de resultaten niet van toepassing zijn op personen ouder dan 75 jaar en dat studies over osteoporose geen patiënten ouder dan 80 jaar of patiënten met comorbiditeiten includeren²⁸.

- Een Taiwanese studie (n= 7.332) bevestigt dat orale bisfosfonaten kaakbeenecrose kunnen veroorzaken, ook in de doses gebruikt voor osteoporose. In deze studie werden bij 1 op 200 langetermijngebruikers van oraal alendronaat kaakbeenecrose gemeld²⁹; deze incidentie is hoger dan deze vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van alendronaat. In deze studie zijn de risicofactoren voor kaakbeenecrose diabetes, reumatoïde artritis, hogere leeftijd en gebruik langer dan 3 jaar.

Rookstop

- Een nieuwe *Cochrane Review* beoordeelde de elektronische sigaret (e-sigaret) met nicotine³⁰. Het gebruik van de e-sigaret met nicotine geeft een grotere kans om na 6 maanden gestopt te zijn met roken van gewone sigaretten, dan een placebo e-sigaret zonder nicotine (9% versus 4%; 2 RCT's met 662 patiënten). Met de e-sigaret met nicotine kan 36% van de deelnemers het roken van gewone sigaretten na 6 maanden met minstens de helft verminderen, tegenover 27% met de placebo e-sigaret (2 RCT's met 612 patiënten). Een vergelijkende RCT (n= 584) toonde geen verschil in volle-

dige rookstop na 6 maanden tussen de e-sigaret met nicotine en een nicotinepleister, maar met de e-sigaret hebben wel meer personen het roken van gewone sigaretten verminderd. In 6 kleine cohortstudies (aantal patiënten niet vermeld) bleek irritatie van mond en keel het frequentst gerapporteerde ongewenste effect van de e-sigaret met nicotine. De *Cochrane Review* bespreekt vooral studies met een vroeg model van e-sigaret. Gezien de evolutie en de veelheid van producten op de markt is er nood aan onderzoek met nieuwere modellen.

- Optitreren van varenicline van 2 x 1 mg/d naar maximum 5 mg/d in de periode vóór de geplande stopdatum, leidde niet tot een hogere abstinentiegraad (1RCT, n=200)^{31,32}. Het heeft dus geen zin om de dosis varenicline te verhogen bij patiënten die bij het starten ervan niet lijken te reageren op een standaarddosis.

- Het voordeel op lange termijn van het associëren van varenicline en bupropion blijft twijfelachtig. Een nieuwe RCT die varenicline plus bupropion vergeleek met enkel varenicline werd uitgevoerd bij 221 personen die niet minder rookten met nicotinepleisters^{33,34}. Bij deze personen was de kans om volledig gestopt te zijn na 12 weken hoger met de associatie (40% versus 29% met enkel varenicline), maar de rookstatus na 6 maanden werd

niet gerapporteerd. Ongewenste effecten verschillen niet tussen beide groepen. In *post hoc* subgroepanalyses bleek de associatie na 12 weken werkzaam bij mannen, bij zware rokers en bij personen met een sterke nicotineafhankelijkheid. Studies die specifiek gericht zijn naar deze subgroepen zouden zinvol zijn.

- Het toevoegen van een nicotinepleister aan varenicline verbetert de abstinentiegraad in vergelijking met varenicline alleen^{35,36}. In een RCT (n=446) bleef na 12 weken 45% van de deelnemers met combinatietherapie rookvrij, tegenover 31% met enkel varenicline. Cijfers na 24 weken werden gerapporteerd, maar zijn niet betrouwbaar wegens te grote uitval. De studie had onvoldoende *power* om ongewenste effecten te detecteren. Meer studies zijn nodig om de werkzaamheid na te gaan en vooral om de veiligheid en ongewenste effecten van deze combinatietherapie verder te evalueren.

Maagklachten, secundaire preventie van CVA: over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website www.bcfi.be.

Goed om te weten

NIEUWE DEFINITIE VAN "GOEDKOOP" GENEESMIDDEL: VOOR WIE IS DIT BELANGRIJK ?

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 31/03/15]

Sinds 1 januari 2015 is een nieuwe definitie van "goedkoop" geneesmiddel van kracht in het kader van de evaluatie van

het voorschrijfsprofiel van artsen [zie mededeling van het RIZIV van 25/03/15¹]. Naar aanleiding hiervan wordt in dit artikel

1 www.inami.fgov.be/nl/professionals/individuelezorgverleners/artsen/verzorging/Paginas/goedkoopvoorschrijven-20150101.aspx

de nieuwe definitie gegeven van de symbolen \ominus , $\underline{\circ}$ en \circ van het Repertorium (van toepassing op de website van het BCFI sinds de update van 1 april), en wordt getracht samen te vatten wat de begrippen referentierugbetalingssysteem, “goedkoop” voorschrijven en “goedkoopste” geneesmiddelen in de praktijk betekenen.

Nieuwe definitie van de symbolen \ominus , $\underline{\circ}$ en \circ in het Repertorium

Op basis van het door de patiënt betaald remgeld, onderscheidt men twee categorieën geneesmiddelen.

1. Geneesmiddelen zonder supplement bij het remgeld

Het gaat om volgende geneesmiddelen.

– De “goedkope” geneesmiddelen

- (1) De generieken, (2) de kopieën en (3) de originele geneesmiddelen die voldoende gedaald zijn in prijs, die alle drie beantwoorden aan de 2 volgende criteria: deel uitmaken van het referentierugbetalingssysteem (zie hieronder, paragraaf ‘Voor de patiënt’) en opgenomen zijn in de categorie “goedkoopste” geneesmiddelen (zie hieronder, paragraaf ‘Voor de apotheker’).
- De biosimilars en de biologische geneesmiddelen die beide voldoende gedaald zijn in prijs.

Deze “goedkope” geneesmiddelen zijn op de website van het BCFI aangeduid met het symbool \ominus (groen op onze website).

– De geneesmiddelen waarvoor er geen supplement bij het remgeld is, maar die niet behoren tot de categorie “goedkope” geneesmiddelen

- ofwel omdat er geen “goedkoop” alternatief op basis van hetzelfde werkzame bestanddeel bestaat;

- ofwel omdat het werkzame bestanddeel nog niet opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem;
- ofwel omdat het geneesmiddel niet opgenomen is in de categorie “goedkoopste” geneesmiddelen.

Deze geneesmiddelen zijn op de website van het BCFI aangeduid met het symbool \circ (blauw op onze website).

2. Geneesmiddelen met een supplement bij het remgeld

Het gaat om originele geneesmiddelen waarvoor er een “goedkoop” alternatief op basis van hetzelfde werkzame bestanddeel bestaat, en waarvan de prijs niet voldoende gedaald is.

Deze geneesmiddelen zijn op de website van het BCFI aangeduid met het symbool $\underline{\circ}$ (oranje op onze website).

In de praktijk

Er bestaat dikwijls verwarring tussen de begrippen “goedkoop” geneesmiddel, “goedkoopst” geneesmiddel en supplement bij het remgeld. Deze begrippen hangen onderling samen, maar moeten gezien worden vanuit het oogpunt van ofwel de voorschrijver, ofwel de apotheker, ofwel de patiënt.

1. Voor de voorschrijver

Zijn voorschrijfprofiel wordt geëvalueerd op basis van het begrip “goedkoop” voorschrijven.

Er wordt op toegezien in hoeverre de arts bij het voorschrijven van vergoedbare specialiteiten tracht rekening te houden met hun kostprijs. Daartoe wordt, telkens per periode van 6 maanden, nagegaan hoeveel percent “goedkope” geneesmiddelen afgeleverd in een openbare apotheek, de arts voorschrijft, en dit ten opzichte van zijn

totale aantal voorgeschreven vergoedbare specialiteiten. Sinds januari 2015 worden de op stofnaam voorgeschreven geneesmiddelen niet meer systematisch beschouwd als “goedkoop” geneesmiddel; bij de berekening van het percentage van voorgeschreven “goedkope” geneesmiddelen worden enkel in rekening gebracht de voorschriften op stofnaam van een werkzaam bestanddeel dat opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem.

De “goedkope” geneesmiddelen zijn op de website van het BCFI aangeduid met het symbool \ominus (groen op onze website). Meer informatie hierover kan gevonden worden op de RIZIV-website².

2. Voor de apotheker

Bij voorschrijven op stofnaam of bij voorschrijven van specialiteiten op basis van antibiotica of antimycotica voor een acute aandoening, moet hij een specialiteit afleveren die behoort tot de “goedkoopste” geneesmiddelen.

Om de “goedkoopste” geneesmiddelen te bepalen, worden de specialiteiten gegroepeerd op basis van hun werkzame bestanddeel, dosering, verpakkingsgrootte en toedieningsvorm. Binnen elke groep worden de “goedkoopste” geneesmiddelen bepaald op basis van hun kostprijs per eenheid: de specialiteiten die maximum 5% duurder zijn dan de goedkoopste specialiteit worden gezien als “goedkoopste” geneesmiddelen. Indien men echter op die manier komt tot minder dan 3 beschikbare “goed-

koopste” specialiteiten, wordt de marge van 5% uitgebreid om te komen tot minimum 3 “goedkoopste” geneesmiddelen.

De “goedkoopste” geneesmiddelen worden met een lichtgroene achtergrond weergegeven op de website van het BCFI [zie Folia mei 2012]. Meer informatie hierover kan gevonden worden op de RIZIV-website³.

3. Voor de patiënt

Mogelijk moet hij een supplement bij het remgeld betalen.

Sedert een aantal jaren is het referentierugbetalingssysteem van kracht wanneer er voor een specialiteit een minder dure terugbetaalbare “referentie” bestaat (bv. een generiek). Dit heeft voor gevolg dat het persoonlijke aandeel van de patiënt (het remgeld) soms hoger is wanneer een duurdere specialiteit voorgeschreven en afgeleverd wordt; het remgeld voor de patiënt wordt dan verhoogd met het verschil tussen de publieksprijs en de vergoedingsbasis (“supplement bij het remgeld”). Op dit ogenblik bedraagt dit “supplement” maximaal € 10,80.

Geneesmiddelen met een supplement bij het remgeld worden op de website van het BCFI aangeduid met het symbool \circ (oranje op onze website). Meer info hierover is te vinden op de RIZIV-website⁴.

2 www.inami.fgov.be/nl/professionals/individuele zorgverleners/artsen/verzorging/Paginas/minimumpercentage-goedkope-geneesmiddelen-voorschrijven.aspx

3 www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/geneesmiddel-voorschrijven/Paginas/goedkoopste-%20geneesmiddelen.aspx

4 www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/Paginas/referentierugbetalingssysteem.aspx

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

- De specialiteit **Mysodelle®** (hoofdstuk 6.4.1.) op basis van **misoprostol** (een synthetische analoog van prostaglandine E₁ met stimulerend effect op de uterus) is vergund als vaginaal middel met vertraagde vrijstelling voor inductie van de arbeid vanaf de 36^{ste} zwangerschapsweek wanneer dit klinisch aangewezen is. Misoprostol is reeds lang beschikbaar als orale comprimés (Cytotec®, hoofdstuk 3.1.1.3.) voor de preventie van gastro-duodenale ulcera bij gebruik van NSAID's bij risicopatiënten. Deze comprimés op basis van misoprostol worden ook *off-label* via orale of vaginale weg gebruikt bij postpartumbloedingen, ter uitlokking van abortus en ter inductie van de arbeid. Het gebruik van misoprostol in deze gynaeco-obstetrische indicaties kan gastro-intestinale last en abnormale baarmoedercontracties veroorzaken bij de moeder, en hartritmestoornissen bij de foetus. Volgens *La Revue Prescrire*¹ werden met misoprostol

zeldzame gevallen van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten (myocardinfarct, angor en cerebrovasculaire accidenten) gerapporteerd, ook na éénmalige toediening bij gebruik in de gynaeco-obstetrie. Hoewel dergelijke gegevens niet toelaten een causaal verband aan te tonen, raden de auteurs voorzichtig te zijn bij vrouwen met hoog cardiovasculair risico. De kostprijs van het vaginale hulpmiddel Mysodelle® is veel hoger dan dit van de comprimés Cytotec®.

- De specialiteit **Colifoam®** op basis van **hydrocortison voor rectaal gebruik** (hoofdstuk 3.7.1.) die gebruikt werd bij de behandeling van colitis ulcerosa is uit de markt genomen. Budesonide onder vorm van comprimés voor lavement (Entocort Enema®) is een alternatief.

- De **inspuitbare vorm van pentazocine (Fortal®)** (hoofdstuk 8.3.1.), een narcotisch analgeticum, is uit de markt genomen.

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35:108-10

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

ACECLOFENAC: DEZELFDE CARDIOVASCULAIRE RISICO'S ALS DICLOFENAC

De laatste jaren was er veel aandacht voor het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten van NSAID's [zie Folia september 2014]. De meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* en recente observationele studies toonden dat het cardiovasculaire risico van

diclofenac in hoge dosis (150 mg p.d.) vergelijkbaar is met dit van de coxibs (celecoxib, etoricoxib, parecoxib), en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verscherpte bijgevolg de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor diclofenac tot op hetzelfde niveau als voor de coxibs. Het

EMA heeft recent beslist ook voor aceclofenac (o.a. Air-tal®, Biofenac® en generieken) de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen te verscherpen¹: aceclofenac is immers structureel verwant met diclofenac en wordt gemetaboliseerd tot diclofenac. Een recente observationele studie toont ook voor aceclofenac een verhoogd risico van niet-fataal myocardinfarct².

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium worden, in verband met het cardiovasculaire risico, volgende contra-indicaties en voorzorgen vermeld voor aceclofenac, diclofenac en de coxibs.

- Contra-indicaties: patiënten met matig tot ernstig hartfalen (alle NSAID's zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig hartfalen), coronairlijden, perifere vaatlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen.
- Voorzorgen: terughoudendheid is geboden bij patiënten met hypertensie en patiënten met hoog cardiovasculair risico.

Commentaar van het BCFI

Een recent gepubliceerde cohortstudie, gebaseerd op gegevens uit patiëntendossiers, vestigt nogmaals de aandacht op de risico's van NSAID's bij patiënten met hoog cardiovasculair risico³. In deze studie uitgevoerd bij patiënten die antitrombotica (bv. acetylsalicylzuur of clopidogrel, al dan niet in combinatie onderling of met een vitami-

ne K-antagonist) namen na een eerste myocardinfarct, ging gebruik van een NSAID gepaard met een toename van de incidentie van ernstige bloedingen (o.a. gastro-intestinaal; relatief risico (RR) = 2,02; 95%-BI 1,81 tot 2,26) en van cardiovasculaire events (gecombineerd eindpunt van o.a. niet-fataal myocardinfarct, cerebrovasculair accident, cardiale sterfte; RR = 1,40; 95%-BI 1,30 tot 1,49). De follow-up was gemiddeld 3,5 jaar. Deze risicotename werd gezien met meerdere NSAID's (celecoxib, diclofenac, ibuprofen) en met de verschillende antitrombotische schema's. Het risico van bloedingen was reeds statistisch significant verhoogd bij kortdurend gebruik van het NSAID (3 dagen of minder). Hoewel er rekening moet gehouden worden met de beperkingen van observationeel onderzoek, zeker als men zich baseert op patiëntendossiergegevens die niet in functie van het onderzoek zijn geregistreerd, toont deze studie dat NSAID's nog frequent worden gebruikt bij patiënten na een myocardinfarct (bij ongeveer een derde van deze patiënten), ondanks het feit dat NSAID's bij deze patiënten te mijden zijn. Deze waarschuwing geldt zeker voor de coxibs, diclofenac en aceclofenac, maar zoals besproken in de Folia van september 2014, is een risico van cardiovasculaire ongewenste effecten voor geen enkel NSAID uit te sluiten.

1 www.fagg-afimps.be/nl/binaries/DHPC%20Aceclofenac%20NL%20-%20Website_tcm290-255036.pdf

2 *Pharmacoevidencol Drug Saf.* 2014;23:1128-38 (doi:10.1002/pds.3617)

3 *JAMA* 2015;313:805-14 (doi:10.1001/jama.2015.0809), met editoriaal 801-2

