

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Juli-augustus 2015  
Volume 42  
Nummer 7

---

Influenza 2015-2016

> **blz. 55**

---

Recente informatie juni 2015:  
vaccin tegen hepatitis A + buiktyfus,  
domperidon (rectaal), theofylline  
(vertraagde vrijst.), chloorhexidine  
(vaginaal), feneturide, protamine

> **blz. 58**

---

Goed om te weten

- Commentaar: beoordeling door  
het BCFI van geneesmiddelen op  
basis van planten

> **blz. 59**

- Recente media-aandacht voor  
rosuvastatine (Crestor®): welke  
plaats binnen de statines?

> **blz. 60**

- Advies van de Hoge  
Gezondheidsraad in verband met  
jodiumprofylaxe in geval van een  
nucleair ongeval

> **blz. 61**

---

Geneesmiddelenbewaking:  
ambroxol en broomhexine: risico  
van ernstige reacties

> **blz. 63**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Vanaf dit jaar zijn er voor de vaccinatie tegen influenza, naast de klassieke geïnactiveerde trivalente vaccins die we al jaren gebruiken, ook tetravalente vaccins beschikbaar: ze bevatten t.o.v. de trivalente vaccins, een bijkomende component tegen influenza B. Van deze tetravalente vaccins bestaan er twee vormen: een injecteerbaar geïnactiveerd vaccin en een nasaal toegediend levend vaccin. De doelgroep voor het injecteerbaar, geïnactiveerd tetravalent vaccin is in principe dezelfde als deze voor het klassieke trivalent vaccin. De extra bescherming tegen influenza B die het tetravalente vaccin zou kunnen bieden, lijkt eerder marginaal. Ook de kostprijs is vergelijkbaar. Bij vermelding van “injecteerbaar influenzavaccin” of “geïnactiveerd influenzavaccin” op het voorschrift mag zowel een tri- als een tetravalent vaccin worden afgeleverd. Het nasaal toegediende levend vaccin heeft specifieke indicaties (kinderen en adolescenten). Meer uitleg hierover vindt men in deze Folia.

Rosuvastatine staat op de tweede plaats qua RIZIV-uitgaven aan werkzame bestanddelen in de ambulante sector. Het wordt door ongeveer evenveel patiënten genomen als atorvastatine en door half zoveel patiënten als simvastatine. Het gebruik van rosuvastatine zou geringer moeten zijn dan nu het geval is. In deze Folia wordt hierover een en ander toelicht.

---

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://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](mailto: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 Gecommantarieerd 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.

## INFLUENZA 2015-2016

Zoals elk jaar besteden we in de Folia van juli aandacht aan influenza. Eerst is er aandacht voor de influenzavaccins, met bespreking van de aangekondigde “tetravalente” influenzavaccins. Nadien wordt kort herinnerd aan de beperkte plaats van de neuraminidase-inhibitoren.

### 1. Influenzavaccins

Voor het influenzaseizoen 2015-2016 worden, naast de “trivalente” vaccins, ook twee “tetravalente” influenzavaccins aangekondigd. Deze tetravalente vaccins bevatten, vergeleken met de trivalente vaccins, een bijkomende influenza B-viruscomponent. Voor het seizoen 2015-2016 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie volgende samenstelling van de tri- en tetravalente vaccins aanbevolen.

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”);
- voor de tetravalente vaccins: daarenboven B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”).

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2015-2016 zijn de volgende (situatie op 01/07/15; voor praktische gegevens, zie bericht van 18/06/15 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website).

- Trivalente vaccins: Intanza®, Vaxigrip®, Influvac S®.
- Tetravalente vaccins:
  - Alpharix Tetra®: een geïnactiveerd vaccin voor intramusculaire toediening, vergund voor toediening bij volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar. De publieksprijs bedraagt

12,60 euro. De terugbetalingsvoorwaarden voor Alpharix Tetra® zijn dezelfde als voor Influvac S® en Vaxigrip®. Wanneer de arts op het voorschrift “Injecteerbaar influenzavaccin” of “Geïnactiveerd influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, kan de apotheker zowel een trivalent vaccin als Alpharix Tetra® afleveren.

- Fluenz Tetra®, een vaccin op basis van levende, verzwakte influenzavirussen voor intranasale toediening, en vergund voor toediening bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Er wordt verwacht dat dit levend vaccin slechts in beperkte mate ter beschikking zal worden gesteld (ongeveer 7.000 doses) voor toediening aan kinderen uit risicogroepen. De publieksprijs bedraagt 35,64 euro. Er is geen terugbetaling voorzien (situatie op 01/07/15).

Op 21 mei 2015 verscheen volgende informatie in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.

### 1.1. Tetravalente versus trivalente vaccins<sup>1</sup>

De tetravalente vaccins bevatten ten opzichte van de trivalente vaccins een tweede influenza B-viruscomponent.

#### *Waarom een tweede influenza B-viruscomponent?*

De laatste 25 jaar behoren de belangrijkste circulerende influenza B-virussen tot de “B-Victoria-lijn” of de “B-Yamagata-lijn”. Deze twee influenza B-viruslijnen verschillen qua antigene eigenschappen, en kruisprotectie tussen de twee viruslijnen is beperkt. In de laatste influenzaseizoenen circuleerden beide influenza B-virussen vaak simultaan. Welke influenza B-virussen het

1 *N Engl J Med* 2013 ;369 :2481-91 (doi: 10.1056/NEJMoa1215817) ;2547-9 (doi: 10.1056/NEJMe1315317) ; *J Infect Dis*. 2013;208:539-40 (doi:10.1093/infdis/jit264)

meest frequent zullen circuleren in een bepaald seizoen, is moeilijk te voorspellen.

*Wat is de evidentie dat tetravalente vaccins voordelen bieden ten opzichte van trivalente vaccins?*

Uit direct vergelijkend onderzoek tussen trivalente en tetravalente vaccins blijkt dat de immuunrespons op de gemeenschappelijke influenza A- en B-viruscomponenten vergelijkbaar is; daarenboven lokken tetravalente vaccins een hogere immuunrespons uit op de influenza B-viruscomponent die wel in het tetravalente vaccin maar niet in het trivalente vaccin aanwezig is. Er zijn wel geen vergelijkende studies met morbiditeit of mortaliteit als eindpunt. Het veiligheidsprofiel van de tetravalente vaccins en de trivalente vaccins lijkt vergelijkbaar. Het mogelijk voordeel van een tetravalent vaccin

hangt ook af van de aard en de virulentie van de influenzavirussen die in een bepaald seizoen circuleren. In de meeste seizoenen circuleren influenza B-virussen duidelijk minder frequent dan influenza A-virussen. In de laatste vier influenzaseizoenen varieerde in België het percentage influenza B-virussen tussen de 1,5 en 50% van de influenza-positieve stalen<sup>2</sup>. De influenza B-virussen behoorden vooral, maar niet uitsluitend, tot de B-Yamagata-lijn, aanwezig in het trivalent vaccin<sup>3</sup>. Influenza B-virussen blijken bij volwassenen daarenboven minder ernstige influenza en minder omvangrijke epidemieën te veroorzaken dan influenza A-virussen. Bij kinderen lijkt de ziektelast door influenza B-virussen daarentegen groter, waardoor het potentiële voordeel van een tetravalent vaccin bij kinderen die omwille van een verhoogd risico moeten worden gevaccineerd, mogelijk groter is.

### **Besluit**

Tetravalente vaccins beperken de kans op “mismatch” tussen de influenza B-viruscomponent in het vaccin en de circulerende influenza B-virussen. Dit kan theoretisch voordelen bieden, maar in de Belgische situatie bestaan weinig argumenten om een duidelijke voorkeur te geven aan een tetravalent vaccin, zeker bij volwassenen.

### **1.2. Levende (nasale) vaccins versus geïnactiveerde (inspuitbare) vaccins<sup>4</sup>**

In België wordt vaccinatie met geïnactiveerde influenzavaccins bij kinderen en adolescenten niet systematisch aanbevolen, maar enkel wanneer ze behoren tot volgende risicogroepen: (1) bij onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, en bij metabole aandoeningen of immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd) of (2) onder langdurige behandeling met acetylsalicylzuur.

*Wat is de evidentie dat het levend (nasaal) vaccin bij deze risicogroepen voordelen biedt ten opzichte van geïnactiveerde (inspuitbare) vaccins?*

- Er zijn met Fluenz Tetra® geen studies met klinische eindpunten. Voor gegevens over klinische doeltreffendheid zijn we aangewezen op studies uitgevoerd met Fluenz®, een levend trivalent vaccin dat - behalve het feit dat het slechts één influenza B-viruscomponent bevat - identiek is aan Fluenz Tetra® (Fluenz® is nooit gecommmercialiseerd geweest in België).

- Met het levend vaccin Fluenz® was de incidentie van “symptomatische influenza, bevestigd door cultuur” lager dan met een geïnactiveerd vaccin (3 à 5% resp. 6 à 10%; 3 studies bij kinderen en adolescenten). De studies konden echter geen verschil tonen in termen van hospitalisatie, nood voor antibiotica of astma-exa-

2 Ongeveer 5% in het influenzaseizoen 2011-2012, ongeveer 50% in 2012-2013, ongeveer 1,5% in 2013-2014 en ongeveer 15% in 2014-2015 (bron: <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>)

3 <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>

4 *La Revue Prescrire* 2013 ;33 :250-55 ; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Find Medicine > zoekterm : « Fluenz tetra » en « Fluenz »

cerbaties. In de studies was het aantal kinderen met onderliggende chronische aandoeningen beperkt; één studie betrof kinderen met mild tot matig ernstig astma.

*Heeft het levend vaccin bijkomende contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen?*

Alle influenzavaccins zijn gecontra-indiceerd bij personen met allergie aan kippeneieren of kippenei-eiwitten [zie ook Folia april 2013]. Daarenboven is het levend influenzavaccin gecontra-indiceerd in volgende situaties.

- Immunodepressie als gevolg van een aandoening (o.a. symptomatische HIV-infectie, leukemie, lymfoom) of een immuunsuppressieve behandeling (bv. met hoge doses systemische corticosteroïden, TNF-remmers, methotrexaat, antitumorale middelen) [i.v.m. vaccinatie van patiënten met immunodepressie, zie Folia mei 2010 en april 2013].

- Behandeling met acetylsalicylzuur (gezien de theoretische mogelijkheid van optreden van Reye syndroom door gebruik van acetylsalicylzuur bij infectie met het influenzavirus). Gebruik van het levend vaccin wordt afgeraden bij kinderen en adolescenten met ernstig astma of wheezing, nochtans een belangrijke doelgroep voor griepvaccinatie.

Ongewenste effecten van het levend vaccin zijn vooral nasale congestie, rinorroe, verminderde eetlust, zwaktegevoel, hoofdpijn, spierpijn en koorts (in de studies met Fluenz® frequenter dan met een geïnactiveerd vaccin). Er is met het levend vaccin een theoretisch risico van overdracht van het vaccinvirus; daarom wordt aanbevolen om na vaccinatie met Fluenz Tetra® gedurende 1 à 2 weken nauw contact met personen met ernstige immunodepressie te vermijden; er zijn voor zover bekend nog geen gevallen van overdracht met klinische influenza gerapporteerd.

### **Besluit**

Met levende influenzavaccins worden minder influenzagevallen gezien dan met geïnactiveerde vaccins, maar er is op dit ogenblik geen bewijs dat de levende vaccins ook het risico van ernstige influenzacomplicaties meer verminderen. Er is nood aan vergelijkende studies met klinische eindpunten bij de doelgroep voor de vaccinatie met levende influenzavaccins, namelijk kinderen en adolescenten met risico van ernstige influenzacomplicaties. Juist bij een aantal van deze kinderen (bv. deze met immunodepressie of met ernstig astma) is het levend vaccin gecontra-indiceerd. De gebruiksvriendelijkheid van de nasale toediening wijzigt niets aan het feit dat het levend vaccin slechts een beperkte plaats heeft bij de hoogrisicokinderen.

## **2. Neuraminidase-inhibitoren**

Op basis van de *Cochrane Review* over de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®, niet meer beschikbaar in België) was het besluit in de Folia van juli 2014 dat het voordeel met deze middelen zeer gering is. De *Cochrane Review* toonde dat behandeling van volwassenen met oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur vermindert (wanneer gestart binnen de

48 uur na optreden van de symptomen), maar dit ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken); een effect op influenzacomplicaties werd niet aangetoond.

Een meta-analyse over oseltamivir die dit jaar verscheen in *The Lancet*<sup>5</sup> toont gunstigere resultaten dan de *Cochrane Review*, maar wordt ook bekritiseerd<sup>6</sup>. Deze meta-analyse wijzigt dan ook niets aan de plaats die het BCFI geeft aan de neuraminidase-inhibitoren.

5 *The Lancet* 2015 ;385 :1729-37 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)), met commentaar 1700-02 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60074-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60074-5)) (online publicatie op 29/01/15)

6 *The BMJ* 2015;350:h537 (doi: [10.1136/bmj.h537](https://doi.org/10.1136/bmj.h537)) en *The BMJ* 2015;350:h658 (doi: [10.1136/bmj.h658](https://doi.org/10.1136/bmj.h658))

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

- **Hepatyrix®** (hoofdstuk 12.1.3.10.) is een **gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en buiktyfus**. Dit vaccin kan overwogen worden bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 15 jaar die zowel tegen hepatitis A als tegen buiktyfus beschermd moeten worden, bv. bij reizen naar landen waar deze twee ziekten endemisch zijn. Dit gecombineerd vaccin is niet doeltreffender dan de toediening van de twee monovalente vaccins; het vertoont een belangrijk risico van lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats. Dit gecombineerd vaccin laat geen volledige vaccinatie tegen hepatitis A toe, en moet voorafgegaan of gevolgd worden door één dosis van het monovalente vaccin tegen hepatitis A binnen een periode van 6 tot 12 maanden. Voor de bescherming tegen buiktyfus bestaat er ook een oraal levend vaccin, met vergelijkbare doeltreffendheid en werkingsduur als het injecteerbare vaccin.<sup>1</sup>

- De **Motilium suppo's®** (hoofdstuk 3.4.1.) zijn uit de markt genomen, en er is geen specialiteit meer op basis van **domperidon** voor rectaal gebruik. In 2014 werden, omwille van het risico van verlenging van het QT-interval en aritmieën, beperkende maatregelen genomen betreffende het gebruik van domperidon; deze maatregelen beperkten onder andere het gebruik van suppo's op basis van domperidon [zie Folia april 2014].

- De specialiteit **Theolair®** (hoofdstuk

4.1.7.) op basis van **theofylline met vertraagde vrijstelling** is uit de markt genomen. Theofylline is nog steeds beschikbaar als capsules met vertraagde vrijstelling (Xanthium®). Theofylline heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge, en overschakelen van de ene specialiteit naar de andere dient daarom met voorzichtigheid te gebeuren. De plaats van theofylline in de onderhoudsbehandeling van astma en COPD is beperkt.

- De specialiteit **Hibitane®** als **vaginale crème** (hoofdstuk 6.1.3.) is uit de markt genomen, en er is geen specialiteit meer op basis van **chloorhexidine** voor vaginaal gebruik. Een vaginale oplossing op basis van joodpovidon kan een alternatief zijn binnen het beperkte indicatiegebied van een vaginaal antisepticum.

- De specialiteit **Laburide®** op basis van het anti-epilepticum **feneturide** (hoofdstuk 10.7.2.4.) is uit de markt genomen. Gezien zijn toxiciteit is feneturide zeker geen eerstekeuzemiddel bij de aanpak van epilepsie.

- De specialiteit **Protamine 1000®** (5.000IE/5 ml) is uit de markt genomen (hoofdstuk 20.1.1.2.). Protamine wordt gebruikt als antidoot van heparine, en is nog steeds beschikbaar onder de specialiteitsnaam Protamine Sulfaat Leo® (let op, de sterkte is verschillend: voor Protamine Sulfaat Leo® 7.000 IE/5ml).

<sup>1</sup> La Revue Prescrire 2005;25:10

### COMMENTAAR: BEOORDELING DOOR HET BCFI VAN GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 04/05/15]

Onze tekst in de Recente informatie van september 2014 [zie Folia oktober 2014] omtrent ‘Donnafyta meno®’, een geneesmiddel op basis van een droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars), werd geciteerd in het *Apothekersblad* van december 2014. In het *Apothekersblad* wordt de conclusie van het BCFI, met name dat “dit product niet aan te bevelen is omwille van de risico-batenverhouding en de mogelijke alternatieven”, betwist. De auteurs van het artikel in het *Apothekersblad* verwijzen daarbij naar de goedkeuring van Donnafyta Meno® door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA), dit op basis van de Europese registratieprocedure voor geneesmiddelen op basis van planten [zie daaromtrent Folia april 2011]. Het EMA baseert zich daarbij op de gegarandeerde kwaliteit van de plantenbereiding, op de veiligheid gedurende de jarenlange ervaring, en - voor geneesmiddelen op basis van planten met *well-established use* zoals zilverkaars - , op studies die de doeltreffendheid en veiligheid aantonen. De beschikbare studies met zilverkaars zijn volgens het BCFI onvoldoende overtuigend om het product aan te bevelen (informatie over de studies met zilverkaars via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > *Search for medicine* > zoekterm: “cimicifuga”).

Het resultaat van de beoordeling van een geneesmiddel door een registratie-organ (nationaal of Europees), kan verschillen van dit door de redactie van een onafhan-

kelijk geneesmiddelentijdschrift zoals de Folia. De beoordeling door de BCFI-redactie berust in de eerste plaats op de beschikbare evidentie omtrent *doeltreffendheid* en *veiligheid*, en er wordt daarbij geen specifieke benadering gehanteerd voor geneesmiddelen op basis van planten [zie Folia april 2011] of voor homeopathische geneesmiddelen [zie Folia november 2010]. In verband met de doeltreffendheid wordt onder andere rekening gehouden met de kwaliteit van de studies, de mogelijke foutenbronnen, de onderzochte populatie en de klinische relevantie van de eindpunten. Voor de veiligheid wordt gekeken naar de studies uitgevoerd in het kader van de vraag voor vergunning (registratie) van het geneesmiddel, en naar de gegevens die eventueel reeds verzameld zijn in het kader van de geneesmiddelenbewaking na de commercialisering. *Prijs* en *gebruiksgemak* zijn andere criteria. Hoewel ook de *galenische kwaliteit van de samenstelling* belangrijk is, doet het BCFI daarover niet routinematig een uitspraak: voor de preparaten die in België als geneesmiddel zijn vergund, mag men aannemen dat hun kwaliteit gegarandeerd is; een goede kwaliteit staat echter niet garant voor een gunstige kosten-batenverhouding. Ten slotte wordt bij de plaatsbepaling van een geneesmiddel ook rekening gehouden met de therapeutische alternatieven (hun risico-batenverhouding, prijs en gebruiksgemak).

### RECENTE MEDIA-AANDACHT VOOR ROSUVASTATINE (CRESTOR®): WELKE PLAATS BINNEN DE STATINES?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 02/04/15]

- Recent verscheen in *The BMJ* een opiniestuk waarin de plaats van rosuvastatine wordt in vraag gesteld.
- De absolute winst met statines in de primaire preventie van cardiovasculaire events is beperkt, en er is in dit geval geen reden voor een intensieve lipidenverlagende behandeling zoals het gebruik van rosuvastatine vanaf een dagdosis van 10 mg.
- In secundaire preventie kan een intensieve lipidenverlagende behandeling aange-  
wezen zijn, maar dit vraagt strikte selectie en opvolging van de patiënt. Rosuva-  
statine werd echter nooit onderzocht in secundaire preventie.
- Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies, is het momenteel niet duidelijk  
of rosuvastatine vaker diabetes en spiertoxiciteit veroorzaakt dan andere statines.  
Met intensieve lipidenverlagende therapie, is in het algemeen wel een hoger risico  
van ongewenste effecten aangetoond.
- De hoge kostprijs van rosuvastatine ten opzichte van andere, beter onderzochte  
statines, beperkt nog meer het toepassingsgebied van deze molecule.

Recent verscheen in *The BMJ* (het vroegere *British Medical Journal*) een artikel dat ook in de algemene pers aandacht kreeg<sup>1</sup>. Het betreft een opiniestuk van de Amerikaanse consumentenorganisatie *Public Citizen*, dat pleit tegen het frequente gebruik van rosuvastatine (Crestor®) omwille van een ongunstige risico-batenverhouding van het product. De auteurs stellen dat de werkzaamheid van het middel onvoldoende onderbouwd is en dat er toenemend bewijs is van ongewenste effecten zoals diabetes en spiertoxiciteit.

#### Enkele commentaren

##### *Werkzaamheid*

De onderbouwing van het cardioprotectieve effect van rosuvastatine is inderdaad beperkter dan deze van de andere statines. De enige studie met cardiovasculaire eindpunten is de JUPITER-studie waarin een beschermend effect gevonden werd van rosuvastatine in

primaire preventie, d.w.z. bij personen zonder een eerder cardiovasculair event; deze studie was het onderwerp van veel discussie [zie Folia februari 2011]. Rosuvastatine werd niet onderzocht in secundaire preventie, d.w.z. bij personen met een eerder cardiovasculair event.

##### *Veiligheid*

- Behandeling met een statine kan, op basis van de bereikte LDL-cholesteroldaling in de klinische studies, onderscheiden worden in intensieve en minder intensieve behandeling. Rosuvastatine  $\geq 10$  mg/dag, atorvastatine  $\geq 20$  mg/dag en simvastatine  $\geq 40$  mg/dag worden beschouwd als intensieve behandeling (daling van het LDL-cholesterol met ongeveer 50%); lagere doses van deze moleculen en de andere statines in de aanbevolen doses (fluvastatine 40 mg/dag, pravastatine 10-40 mg/dag) worden beschouwd als minder intensieve behandeling<sup>2,3,4</sup>.

1 *The BMJ* 2015;350:h1388 (doi: 10.1136/bmj.h1388)

2 [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm)

3 *The BMJ* 2014;348:g3244 (doi: 10.1136/bmj.g3244)

4 [www.bnf.org](http://www.bnf.org) en [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) >lipid modification guideline 2014



- Het is bekend dat statines (alle moleculen en doses) ongewenste effecten kunnen veroorzaken zoals diabetes en spiertoxiciteit; deze risico's worden groter bij toenemende intensiteit van de behandeling<sup>5</sup> [zie ook Folia september 2011]. Of dit risico groter is met rosuvastatine dan met andere intensieve lipidenverlagende therapie is, bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek, niet duidelijk<sup>6</sup>.

#### *Risico-batenverhouding*

- In primaire preventie is de absolute winst van behandeling met een statine (alle moleculen en doses) beperkt [zie Folia november 2012]. In geval van intensieve statinebehandeling, zoals met rosuvastatine vanaf een dagdosis van 10 mg, worden de risico's zoals diabetes en spiertoxiciteit bij deze personen mogelijk groter dan de te behalen winst. In primaire preventie is er dan ook geen bewijs dat een intensieve lipidenverlagende therapie extra winst geeft.

5 *JAMA* 2011;305:2556-64 (doi: 10.1001/jama.2011.860)

6 *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-3 (doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037)

7 [www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot-2014-03-nl.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot-2014-03-nl.pdf)

- In secundaire preventie echter, d.w.z. bij personen met een eerder cardiovasculair event, is de winst met gelijk welk statine en gelijk welke dosis veel groter, en weegt duidelijk op tegen het risico van ongewenste effecten. Bij sommige van deze hoogrisicopatiënten kan een intensieve lipidenverlagende behandeling aangewezen zijn, maar ook hier moet de mogelijke winst afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's en moet de patiënt van nabij opgevolgd wat betreft mogelijke spiertoxiciteit en diabetes.

#### *Kostprijs*

Rosuvastatine is 2 tot 5 maal duurder dan behandeling met andere, beter onderzochte statines. Vergoeding van rosuvastatine was in 2013, wat betreft de ambulante sector, in absolute cijfers de tweede uitgavenpost wat betreft geneesmiddelen voor het RIZIV<sup>7</sup>.

## Goed om te weten

### ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD IN VERBAND MET JODIUMPROFYLAXE IN GEVAL VAN EEN NUCLEAIR ONGEVAL

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 21/04/15]

In geval van een nucleair ongeval beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) aan om stabiel jodium (onder vorm van kaliumjodide) toe te dienen aan de personen behorend tot de risicogroepen (kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven) die verblijven binnen een straal van 100 km van de nucleaire installaties; binnen een straal van 20 km geldt nog steeds de aanbeveling om aan alle personen jodium toe te dienen, tenzij bij contra-indicatie. Allergische reacties op jodium zijn zeldzaam, en antecedenten van allergische reacties op joodhoudende contraststoffen of na lokale applicatie van povidon-jood zijn geen contra-indicaties. Bij patiënten ouder dan 40 jaar moet men bedacht zijn op mogelijke schildklierandoeningen waarbij toediening van een hoge dosis jodium kan gecontra-indiceerd zijn.

Ter gelegenheid van de vierde verjaardag van het ongeval van Fukushima heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) recent een advies gegeven over de bescherming van de schildklier in geval van een nucleair ongeval.<sup>1</sup>

De bescherming van de schildklier tegen radio-actieve jodiumisotopen is belangrijk om de ontwikkeling van schildklierkankers te voorkomen. Naast de schuilmaatregelen, eventueel zelfs evacuatie, wordt snelle toediening van stabiel jodium, met als doel de schildklier te verzadigen, aanbevolen in de blootgestelde zone, in het bijzonder bij (vooral jonge) kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. In de Folia van april 2011 werd reeds aandacht besteed aan de praktische modaliteiten van jodiumprofylaxe in geval van een nucleair ongeval. Dit artikel vestigt de aandacht op de voornaamste geactualiseerde punten in het advies van de HGR.

- Het huidige nationale noodplan voorziet de verdeling van stabiel jodium in de huishoudens en de gemeenschappen die gelegen zijn in de zogenoemde “planificatiezones”, d.w.z. binnen een straal van 20 km rond een kerncentrale en binnen een straal van 10 km voor de nucleaire installaties van Fleurus. Volgens de Europese instanties inzake stralingsbescherming zouden in geval van een nucleair accident schuilmaatregelen en toediening van kaliumjodide kunnen nodig zijn binnen een straal gaande tot 100 km van de nucleaire installaties voor de personen die behoren tot de risicogroepen, d.w.z. kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven; binnen een straal van 20 km geldt nog steeds de aanbeveling om aan alle personen jodium toe te dienen, tenzij bij contra-indicatie. Comprimés aan

65 mg kaliumjodide worden gebruikt (overeenkomend met 50 mg jodium). De aanbevolen posologie is als volgt: tot 1 maand: ¼ comprimé; van 1 tot 36 maanden: ½ comprimé; van 3 tot 12 jaar: 1 comprimé; van 13 tot 40 jaar: 2 comprimés in één dosis; bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (ook bij vrouwen ouder dan 40 jaar): 2 comprimés in één dosis.

- In verband met het risico van jodiumallergie bevestigt de HGR dat een risico van anafylactische reacties na inname van jodium niet kan uitgesloten worden maar dat dit risico zeer zeldzaam is. Huidovergevoeligheidsreacties treden frequenter op, maar zijn niet ernstig. Antecedenten van allergische reacties op joodhoudende contraststoffen (op basis van organisch jood) gebruikt bij medische beeldvorming, van contactdermatitis en irritatiereacties na applicatie van lokale antiseptica op basis van povidon-jood wijzen niet op jodiumallergie en zijn dus geen contra-indicaties voor toediening van kaliumjodide in geval van een nucleair ongeval.
- Bij personen ouder dan 40 jaar is voorzichtigheid geboden bij toediening van hoge doses jodium omwille van het hoge risico van miskende schildklieraandoeningen die kunnen voorbeschikken tot ernstige hyperthyreïdie met ernstige gevolgen. De HGR beveelt daarom aan bij om personen ouder dan 40 jaar die in de zogenoemde “planificatiezones” rond de nucleaire installaties verblijven, attent te zijn op de eventuele aanwezigheid van een schildklieraandoening waarbij profylactische inname van een hoge dosis jodium kan gecontra-indiceerd zijn. Dit moet actief gespoord worden door palpatie van de schildklier tijdens een consultatie of

1 Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9275 via [www.HGR-CSS.be](http://www.HGR-CSS.be), of directe link: [www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19101670\\_nl.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19101670_nl.pdf)

door meting van de TSH-spiegels tijdens een eventuele bloedafname. De HGR raadt geen systematische screening aan door echografie, aangezien deze zeer gevoelig is en vele vals-positieve resultaten kan geven.

- Het risico van schildkliercarcinoom in geval van een nucleair accident is hoger bij jodiumtekort, en er wordt dus aanbevolen toe te zien op een voldoende jodiuminname.

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### AMBROXOL EN BROOMHEXINE: RISICO VAN ERNSTIGE REACTIES

Ambroxol wordt gebruikt als expectorans (Surbronc®) en bij keelpijn (Mucoangin®). Broomhexine, met ambroxol als één van zijn metabolieten, wordt gebruikt als expectorans (Bisolvon®, Bromhexine EG® en Toularynx Bromhexine®). Deze geneesmiddelen zijn vrij te verkrijgen (OTC).

Anafylactische reacties zoals anafylactische shock, Quincke-oedeem, rash, urticaria, maar ook ernstige huidreacties (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) zoals polymorf erytheem en syndroom van Stevens-Johnson, werden gerapporteerd met ambroxol en broomhexine. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beschikbare gegevens geëvalueerd, en kwam tot het besluit dat er inderdaad een risico bestaat van dergelijke ongewenste effecten met ambroxol en broomhexine, maar dat dit risico gering lijkt en dat de exacte incidentie van deze ongewenste effecten niet bekend is<sup>1</sup>. Informatie over deze ongewenste effecten zal in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiters voor het publiek worden toegevoegd of

beklemd. Bij optreden van rash of van mucosaletsels ter hoogte van de mond, de keel, de neus, de ogen en de geslachtsdelen, dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden. Bij optreden van een anafylactische reactie kan toediening van adrenaline, een H<sub>1</sub>-antihistaminicum, een corticosteroïd of een β<sub>2</sub>-mimeticum noodzakelijk zijn (zie ook Inl.7.3. in het Repertorium).

#### Commentaar van het BCFI

Er is een gebrek aan degelijke studies naar de doeltreffendheid van oraal toegediende mucolytica en expectorantia. Bij aandoeningen zoals acute of chronische bronchitis, COPD of bronchiëctasieën is een klinisch relevant effect niet aangetoond<sup>2</sup>. Zoals hierboven besproken, bestaat er daarenboven voor ambroxol en broomhexine een risico, zij het gering, van ernstige ongewenste effecten. Bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn alle mucolytica en expectorantia gecontra-indiceerd [zie Folia september 2013], maar er is ook bij oudere kinderen en volwassenen onvoldoende evidentie om dergelijke producten aan te bevelen. Toediening van mucolytica via aërosol wordt wel soms toegepast bij patiënten met mucoviscidose.

1 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search document library > zoekterm: "ambroxol" ou "bromhexine"

2 *Clinical Evidence* 2011;06:1508 ; 2015;02:1507 ; 2011;06:1502; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.:CD001287 (doi:10.1002/14651858.CD001287.pub4) ; 2014, Issue 5. Art.No.:CD001289 (doi:10.1002/14651858.CD001289.pub2) ; 2014, Issue 3. Art.No.:CD006088 (doi:10.1002/14651858.CD006088.pub4)

