

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
September 2015  
Volume 42  
Nummer 8

---

Welke medicamenteuze interventie bij tonisch-clonische aanvallen?

> **blz. 64**

---

Goed om te weten: medicinaal gebruik van cannabis bij spasticiteit door multiple sclerose

> **blz. 68**

---

Recente informatie juli - augustus 2015: empagliflozine, daclatasvir, tetravalente vaccins tegen influenza, peginterferon bèta-1a, anakinra, ibrutinib, ciclesonide, acetylsalicylzuur 80 mg, vaccins tegen hepatitis A

> **blz. 70**

---

Geneesmiddelenbewaking: risico van diabetische ketoacidose met de gliflozinen

> **blz. 72**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Wanneer iemand geconfronteerd wordt met een persoon die tonisch-clonische aanvallen heeft, maakt dit een diepe indruk zodat men dikwijls snel de hulpdiensten oproept. In vele gevallen is dit de correcte reflex, naast het verzekeren van een vrije luchtweg en het voorkomen dat de persoon zich kan verwonden. Iemand die vertrouwd is met dit type aanval bij een persoon die vroeger reeds dergelijke tonisch-clonische aanvallen heeft gehad, heeft soms andere opties. Dit wordt in deze Folia duidelijk gemaakt.

Medicinaal gebruik van cannabis, o.a. bij multiple sclerose, wordt door een aantal professionelen en gebruikers fel verdedigd. Door wijzigingen in de wetgeving is er opnieuw meer aandacht voor de mogelijke plaats van dergelijke producten; misschien komt binnenkort een specialiteit op basis van cannabis ter beschikking. De plaats van medicinale cannabis bij patiënten met multiple sclerose is momenteel moeilijk te bepalen, en men moet dit met de nodige kritische zin benaderen. In deze Folia wordt materiaal aangereikt om hierbij te helpen.

Voor recent op de markt gekomen geneesmiddelen zijn dikwijls een aantal ongewenste effecten nog niet gekend. Ze komen pas aan het licht als de middelen op een grotere schaal en in *real life* omstandigheden gebruikt worden. Dit is ook zo voor de gliflozinen, een nieuwe klasse van orale antidiabetica, waarbij het optreden van ketoacidose wordt beschreven. Hierover meer in deze Folia.

---

### 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 Gecomentarieerd 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 11  
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

## WELKE MEDICAMENTEUZE INTERVENTIE BIJ TONISCH-CLONISCHE AANVALLEN?

De meeste tonisch-clonische aanvallen stoppen spontaan binnen de 5 minuten. Wanneer de convulsies langer dan 5 minuten aanhouden of zich herhalen zonder tussentijdse terugkeer van het bewustzijn, moet men bedacht zijn op evolutie naar een convulsieve status epilepticus. In deze situatie is snelle medicamenteuze interventie aangewezen. De voorkeursbehandeling is toediening van een benzodiazepine, naast een eventuele aanpak van de oorzaak van de aanval. De medicamenteuze aanpak van de convulsies wordt in dit artikel besproken.

### Inleiding

De oorzaken van convulsies zijn talrijk: koorts, epilepsie, infectie ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, hypoglykemie, elektrolytenstoornissen, metabole aandoeningen, hypoxie, schedeltrauma, intoxicaties. De meeste tonisch-clonische aanvallen stoppen spontaan binnen de 5 minuten (gemiddeld één minuut). Een aantal niet-medicamenteuze maatregelen zijn van primordiaal belang<sup>1</sup>. Wanneer de convulsies langer dan 5 minuten aanhouden (“langdurige convulsies”) of wanneer de convulsies zich herhalen zonder tussentijdse terugkeer van het bewustzijn (“repetitieve convulsies”), moet men bedacht zijn op evolutie naar status epilepticus, een ernstige situatie. Hoe langer de convulsies aanhouden, hoe moeilijker ze te behandelen zijn en hoe slechter de prognose is. Wanneer de convulsies niet binnen de 30 minuten zijn gestopt, is er een belangrijk risico van morbiditeit (o.a. neurologische restverschijnselen) en mortaliteit. Meerdere aanbevelingen stellen dan ook dat, eens de convulsies langer dan 5 minuten aanhouden (langdurige convulsies) of wanneer ze zich herhalen zonder terugkeer van het bewustzijn (repetitieve

convulsies), medicamenteuze interventie zo snel mogelijk aangewezen is.

Bij personen die een convulsie doormaken, is het aangewezen het noodnummer 112 te bellen. De huisarts kan beslissen dit niet te doen bij door hem/haar gekende epilepsiepatiënten en kinderen met koorts, die in het verleden zeer kortdurende convulsies (< 5 minuten) doormaakten. Ook bij epilepsiepatiënten met antecedenten van langdurige of repetitieve convulsies bij wie in samenspraak met de neuroloog een behandelingsplan is opgesteld en een persoon in de omgeving van de patiënt is opgeleid om een eerste dosis van de anticonvulsieve medicatie toe te dienen, kan in eerste instantie gewacht worden om het noodnummer 112 te bellen; wanneer bij deze patiënten met deze eerste dosis de convulsies niet gestopt zijn, dienen de hulpdiensten te worden gecontacteerd. De tijd tussen de oproep naar de 112 en het aankomen van de MUG bedraagt in België doorgaans gemiddeld 15 minuten, maar dit kan oplopen tot 30 minuten, en in de Ardennen bedraagt deze tijdsperiode gemiddeld 40 minuten. Ook voor een huisarts zal het in de regel niet mogelijk zijn om bin-

<sup>1</sup> De eerste te nemen maatregelen bij een persoon met convulsies zijn: zorgen voor een vrije luchtweg, persoon in buik- of zijligging leggen, met het hoofd omlaag, en ervoor zorgen dat de persoon zich niet kan verwonden. Zodra mogelijk dienen daarenboven hartfunctie en respiratoire functie te worden gevolgd, met eventuele verdere ondersteunende maatregelen (o.a. zuurstof), en dienen eventuele oorzakelijke factoren zoals hypoglykemie te worden aangepakt.

nen de 5 minuten na de aanvang van de convulsies ter plekke te zijn. Dit betekent dat het in de praktijk dus zeer zelden mogelijk is om een eerste dosis van de anti-convulsieve medicatie reeds binnen de 5 minuten toe te dienen.

In dit artikel wordt de medicamenteuze aanpak van langdurige of repetitieve convulsies besproken, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen

- epilepsiepatiënten met antecedenten van langdurige of repetitieve convulsies;
- personen - al dan niet met gekende epilepsie - die een eerste maal langdurige of repetitieve convulsies doormaken.

### **Epilepsiepatiënten met antecedenten van langdurige of repetitieve tonisch-clonische convulsies**

- Hieronder wordt een aanpak in drie fasen voorgesteld, gebaseerd op recente Belgische aanbevelingen die gesteund zijn op de aanbevelingen van het Britse *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en van de *European Federation of Neurological Sciences* (EFNS), en op expertenervaring.

- De voorkeursbehandeling is toediening van een benzodiazepine. In de tabel worden de doses en de toedieningswegen van de benzodiazepines vermeld.

#### *1. Eerste dosis van een benzodiazepine*

- Trage intraveneuze toediening van een benzodiazepine (over minstens 1 à 2 minuten; eerste keuze *lorazepam*, alternatieven: *diazepam*, *midazolam*) is in principe steeds de beste keuze als eerste behandeling om de convulsies te stoppen. Intraveneuze toediening mag echter alleen gebeuren wanneer

reanimatiemateriaal ter beschikking is, en wanneer het plaatsen van een intraveneus infuus geen kostbare tijd doet verloren gaan.

- Wanneer intraveneuze toediening niet mogelijk is, kunnen andere benzodiazepines en toedieningswegen gekozen worden. Er dient opgemerkt dat in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van deze benzodiazepines “convulsies” niet altijd als indicatie worden vermeld<sup>2</sup>.

- *Buccaal*: *lorazepam* (Temesta Expidet®), *midazolam* (Dormicum® en generieken; buccale toediening wordt niet als toedieningsweg vermeld in de SKP's).
- *Rectaal*: *diazepam* (Valium®, met behulp van rectiole).
- *Intramusculair*: *midazolam* (Dormicum® en generieken).

- Met diazepam rectaal is de ervaring buiten het ziekenhuis groter dan met de andere benzodiazepines en toedieningswegen, maar rectale toediening stelt soms praktische en maatschappelijke bezwaren. Diazepam rectaal blijft een goede optie bij baby's en kleine kinderen of wanneer de andere geneesmiddelen niet ter beschikking zijn.

- De buccale toedieningsweg kan een voordeel zijn boven de rectale toedieningsweg, maar er moet op gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratie-pneumonie.

- Bij epilepsiepatiënten met antecedenten van langdurige of repetitieve convulsies kan ook een niet-professionele, maar getrainde zorgverlener in de omgeving van de patiënt (bv. ouder, grootouder, begeleider) een eerste dosis van lorazepam buccaal, midazolam buccaal of diazepam rectaal toedienen, na-

2 In de SKP van Temesta Expidet®, Dormicum®, Midazol Accord Healthcare®, Midazolam B Braun® en Midazolam Mylan® worden convulsies niet als indicatie vermeld. In de SKP van Valium® wordt “status epilepticus, en febriële convulsies bij het kind” als indicatie vermeld.

dat in samenspraak met de neuroloog een individueel behandelingsplan is opgesteld (nota: toediening door niet-professionelen wordt niet voorzien in de SKP's).

### 2. Tweede dosis van een benzodiazepine

Wanneer de eerste dosis van een benzodiazepine niet werkzaam is, kan na minstens 10 minuten een tweede dosis worden toegediend. Opnieuw is *trage intraveneuze toediening van een benzodiazepine (lorazepam; alternatief: diazepam, midazolam)* de eerste keuze. Wanneer echter geen reanimatiemateriaal ter beschikking is of wanneer kostbare tijd zou verloren gaan, kan ook voor de tweede dosis gekozen worden voor *midazolam intramusculair of buccaal*, voor *lorazepam buccaal* of voor *diazepam rectaal*. Deze tweede dosis van een benzodiazepine dient steeds toegediend te worden door een medisch geschoolde zorgverlener (huisarts, arts van de MUG of eventueel PIT-verpleegkundige<sup>3</sup>, of arts van de spoedgevallendienst).

### 3. Wanneer twee doses van een benzodiazepine de aanval niet stoppen

Wanneer twee doses van een benzodiazepine de aanval niet stoppen of snel een nieuwe aanval optreedt, is opname in een intensivereafdeling noodzakelijk, met toediening van anti-epileptica onder intensieve monitoring.

## Personen – al dan niet met gekende epilepsie – die een eerste maal langdurige of repetitieve tonisch-clonische convulsies doormaken

Bij epilepsiepatiënten en personen zonder epilepsie-diagnose die een eerste maal langdurige of repetitieve tonisch-clonische convulsies doormaken, is er vanzelfsprekend geen individueel behandelingsplan, en beschikken de personen in de omgeving niet over een eventueel door hen zelf toe te dienen benzodiazepine. Zoals vermeld in het begin van dit artikel dient het noodnummer 112 te worden gebeld. Voor de keuze van de anticonvulsieve medicatie, de toedieningsweg en de dosis verwijzen we naar de aanpak hierboven uitgelegd.

## Koorts

Koorts is een belangrijke oorzaak van tonisch-clonische convulsies bij kinderen tussen de leeftijd van 3 maanden en 6 jaar [zie ook Folia maart 2010]. Bij kinderen met koorts en tonisch-clonische convulsies dient men alert te zijn op meningitis (let op nekstijfheid, braken, petechieën).

- Bij 70 tot 80% van de kinderen met koortsstuipen gaat het om “typische” koortsstuipen<sup>4</sup>; in 20 tot 30% van de gevallen gaat het om “complexe” koortsstuipen<sup>5</sup>. Ook hier geldt de aanbeveling dat wanneer de convulsies langer dan 5 minuten duren of zich herhalen zonder terugkeer van het bewustzijn, medicamenteuze interventie

3 Een PIT (Paramedisch Interventieteam) is een hulpteam dat het midden houdt tussen een ambulance en een MUG. Een PIT wordt bemand door een ambulancier en een PIT-verpleegkundige, dit is een speciaal opgeleide verpleegkundige die, indien toegestaan via het protocol, ook intraveneuze medicatie mag toedienen.

4 Typische koortsstuipen zijn veralgemeend, duren korter dan 10 minuten (minder dan 5 minuten in 80% van de gevallen) en er is geen recidief binnen de 24 uur of binnen dezelfde koortsepisode. Typische koortsstuipen zijn in principe goedaardig, met een normale cognitieve uitkomst.

5 Complexe koortsstuipen zijn koortsstuipen met een focale oorsprong, met een duur langer dan 10 tot 15 minuten, of met een recidief binnen dezelfde koortsepisode. Kinderen met complexe koortsstuipen hebben een hoger risico van epilepsie. Bij complexe koortsstuipen is steeds doorverwijzing aangewezen.

aangewezen is; dit zal echter zelden nodig zijn bij typische koortsstuipen.

- Bij kinderen met recidiverende langdurige koortsstuipen kan men overwegen om een persoon in de omgeving van het kind (bv. een ouder) op te leiden om de eerste dosis van een benzodiazepine (buccaal, rectaal) toe te dienen (cfr. supra).
- Antipyretica kunnen toegediend worden om het comfort van het kind met

koortsstuipen te verbeteren, maar ze hebben geen invloed op het optreden of het verloop van koortsstuipen. Afkoelen van het kind door het te ontkleden of af te spoelen met koel water wordt niet aanbevolen ter behandeling van koorts, en we vonden nergens informatie dat een dergelijke maatregel invloed zou hebben op het optreden of het verloop van koortsstuipen.

**Tabel. Dosis en toedieningsweg van de benzodiazepines bij langdurige of repetitieve tonisch-clonische convulsies**

	Route	Specialiteitsnaam	Kinderen	Volw.
Diazepam	Rectaal met behulp van rectiole	Valium® 10 mg/2 ml	0,5 mg/kg (max. 10 mg) • < 2 jaar: 2,5 mg • 2 – 5 jaar: 5 mg • > 5 jaar: 10 mg	10 mg
	Traag i.v.	Valium® 10 mg/2 ml	0,1 – 0,3 mg/kg (max. 5 mg)	10 mg
Lorazepam	Buccaal	Temesta Expidet® compr. orodisp.(1 mg, 2,5 mg)	0,05 – 0,1 mg/kg (max. 5 mg) • 0 – 2 jaar: 1 mg • > 2 jaar: 2,5 mg	2,5 mg
	Traag i.v.	Temesta® 4 mg/ ml	0,05 – 0,1 mg/kg (max. 2 mg)	5 – 10 mg
Midazolam	Buccaal	Dormicum® en generieken <sup>1,2</sup>	0,2 – 0,5 mg/kg (max. 10 mg) • 3 maand – 1 jaar: 2,5 mg • 1 – 5 jaar: 5 mg • 5 – 10 jaar: 7,5 mg • 10 – 18 jaar: 10 mg	10 mg
	I.m.	Dormicum® en generieken <sup>2</sup>	0,1 – 0,2 mg/kg (max. 10 mg) • 13 – 40 kg: 5 mg • > 40 kg: 10 mg	10 mg
	Traag i.v.	Dormicum® en generieken <sup>2</sup>	0,1 – 0,3 mg/kg (max. 10 mg)	10 mg

<sup>1</sup> Buccale toediening wordt voor geen enkele specialiteit als toedieningsweg vermeld in de SKP

<sup>2</sup> Bij voorkeur gebruik van de 15 mg/3 ml vorm.

## Nota

- Een specialiteit op basis van midazolam voor buccale toediening (Buccolam®) voor de behandeling van langdurige convulsies bij kinderen en adolescenten, is in

België vergund, maar niet gecommercialiseerd (situatie op 1 september 2015).

- De referenties worden vermeld bij het artikel op onze website.

### MEDICINAAL GEBRUIK VAN CANNABIS BIJ SPASTICITEIT DOOR MULTIPLE SCLEROSE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 26/06/15]

Er was recent aandacht in de media voor het medicinale gebruik van cannabis bij spasticiteit door multiple sclerose (MS), en er werd aangekondigd dat de specialiteit Sativex®, een geneesmiddel op basis van cannabisextracten, binnenkort in België beschikbaar zou zijn. Hieronder een huidige stand van zaken.

#### Beschikbaarheid van geneesmiddelen op basis van cannabis in België<sup>1</sup>

- Tot op heden konden specialiteiten op basis van cannabis niet gecommercialiseerd worden in België omdat het niet toegelaten was om dergelijke geneesmiddelen af te leveren buiten het gecontroleerde kader van klinische studies. De minister die volksgezondheid onder haar bevoegdheid heeft, heeft recent een koninklijk besluit (KB) ondertekend waardoor het mogelijk wordt om vergunde specialiteiten met actieve bestanddelen van cannabis (cannabinoiden) af te leveren in een Belgische apotheek. Het KB werd eind juni 2015 gepubliceerd.

- Er is in België één geneesmiddelen-specialiteit op basis van cannabinoiden vergund: Sativex® (vergund sinds 2012).

- Het KB betekent niet dat Sativex® zeer binnenkort op de Belgische markt beschikbaar zal zijn, en het is momenteel onmogelijk om een datum daarvoor te voorspellen.

- Met dit KB is het wel mogelijk om Sativex® in te voeren uit het buitenland. Voor de invoer heeft de apotheker volgende documenten nodig.

(1) Een voorschrift op naam van de patiënt.

(2) Een artsenverklaring [zie daaromtrent Folia september 2013].

(3) Een invoervergunning die door de apotheker moet worden aangevraagd bij de “Dienst der Verdovende Middelen” van het FAGG, aangezien Sativex® is onderworpen aan de reglementering van de verdovende middelen; bij de aanvraag moet een kopie van de artsenverklaring worden voorgelegd.

- Het verbod om magistrale bereidingen op basis van actieve bestanddelen van cannabis af te leveren, blijft van toepassing.

#### Enkele details over de specialiteit Sativex®

- Sativex® is een spray voor oromucosaal gebruik op basis van twee extracten van *Cannabis sativa* L. Eén verstuiving (100 µl) bevat 2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + 2,5 mg cannabidiol (CBD).

- De indicatie van Sativex® in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is de symptomatische behandeling van matige tot ernstige spasticiteit ten gevolge van multiple sclerose (MS) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op andere geneesmiddelen tegen spasticiteit, en die tijdens een proefperiode van 4 weken een klinisch significante verbetering van de spasticiteit ondervonden met Sativex®. Sativex® dient volgens de SKP “gestart en begeleid te worden door een arts-specialist met vakkenis in de behandeling van deze patiëntenpopulatie”.

- De dosis is individueel vast te leggen: er wordt gestart met één verstuiving per dag, en de dosis kan over een tweetal weken verhoogd worden tot maximum 12 verstuivingen per dag.

1 Zie ook bericht van 17/07/15 in de rubriek 'News' op de website van het FAGG ([www.fagg.be](http://www.fagg.be)).

## Wat is de risico-batenverhouding van medicinale cannabis en van Sativex® in de aanpak van spasticiteit bij multiple sclerose?<sup>2</sup>

- In de Folia van maart 2009 was de conclusie dat de evidentie rond het gebruik van cannabis bij patiënten met pijn en spasticiteit door MS zeer zwak is.

- Met Sativex® zijn een aantal placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarbij Sativex® werd toegevoegd aan de bestaande behandeling tegen spasticiteit. Globaal gezien trad een klinisch significante verbetering van de spasticiteit op bij gemiddeld 35% van de patiënten op Sativex® ten opzichte van ongeveer 25% op placebo; dit betekent dus dat in de studies gemiddeld 10 patiënten moesten behandeld worden met Sativex® om bij 1 extra patiënt verbetering te zien ten opzichte van placebo (*Number Needed to Treat* of *NNT* = 10). De studies hebben evenwel een aantal beperkingen: o.a. korte duur (maximum 4 maanden); gebruik in sommige studies van doses die hoger zijn dan deze vermeld in de SKP; geen klinisch significant voordeel in drie van de vier studies, maar enkel bij meta-analyse van deze studies; specifieke opzet van de vierde studie (“*enrichment design*”, d.w.z. dat de studie werd uitgevoerd bij patiënten waarvan men wist dat ze goed reageerden op Sativex®, wat kan leiden tot overschatting van de grootte van het effect en beperking van de extrapoleerbaarheid van de resultaten).

- De meest frequente ongewenste effecten met Sativex® zijn duizeligheid, vermoeidheid, desoriëntatie, euforie, geheugenstoornissen en gastro-intestinale effecten; ook syncope en psychiatrische effecten zoals hallucinaties, wanen en zelfmoordgedachten zijn gerapporteerd. Verder dient rekening te worden gehouden met de contra-indicaties (o.a. persoonlijke of familiale antecedenten van schizofrenie; borstvoeding), met bijzondere voorzorgen (o.a. ernstig

cardiovasculair lijden; epilepsie; zwangerschap) en met mogelijke interacties (versterkt sedatief effect bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol).

- In de *JAMA* verscheen recent een systematische review van gerandomiseerde studies over het medicinale gebruik van cannabinoïden (allerlei preparaten waaronder ook Sativex®, en verschillende toedieningswegen) in allerlei indicaties<sup>3</sup>. De conclusie in verband met het gebruik in het kader van spasticiteit door MS is dat de evidentie van “matige kwaliteit” is. Hoewel in meerdere studies een verbetering wordt gezien met de cannabinoïden, was het verschil ten opzichte van placebo in de meeste studies statistisch gezien niet significant. De ongewenste effecten op korte termijn komen overeen met de hierboven vermelde ongewenste effecten. De risico's op lange termijn van mediceel gebruik van cannabis zijn niet onderzocht.

## Besluit

De plaats van medicinale cannabis (met Sativex® als enig vergunde geneesmiddel, situatie op 01/09/2015) bij patiënten met MS is in de klinische praktijk op dit ogenblik moeilijk te bepalen. De beschikbare klinische studies hebben beperkingen, en waarschijnlijk zal bij hooguit een minderheid van de patiënten een klinisch significante verbetering van de spasticiteit optreden. Men kan verwachten, op basis van de kostprijs van Sativex® in andere landen<sup>4</sup>, dat ook in België de kostprijs hoog zal zijn ten opzichte van de kostprijs van andere geneesmiddelen gebruikt bij spasticiteit door MS [zie Repertorium, hoofdstuk 10.14.]. In de Britse NICE-aanbeveling wordt het potentiële voordeel van Sativex® bij een beperkt aantal patiënten wel erkend, maar de kosten-batenverhouding wordt als “negatief” beoordeeld.

2 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2012;50:141-4 (doi:10.1136/dtb.2012.11.0150); *La Revue Prescrire* 2014;34 :246-50 ; NICE guidelines: Multiple sclerosis (CG186; via [www.nice.org.uk/guidance/cg186](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186); volledige richtlijn via <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/cg186-multiple-sclerosis-full-guideline3>), oktober 2014

3 *JAMA* 2015;313:2456-73 (doi:10.1001/jama.2015.6358), met editoriaal 2431-2

4 In het Verenigd Koninkrijk bedraagt de kostprijs 375 pond (± 522 euro) voor 3 flacons van 10 ml (90 verstuivingen per flacon) [*British National Formulary*, elektronische versie, geraadpleegd op 22/06/15]. Bij een dosis van 9 verstuivingen per dag, komt dit neer op een kostprijs van ongeveer 17,5 euro per dag.



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

- **Empagliflozine (Jardiance®▼**; hoofdstuk 5.1.9.) is een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren, zoals canagliflozine (Invokana®, zie Folia januari 2015). Hun hypoglykemiërend effect berust op een vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie. Gliflozinen worden gebruikt bij type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica. Hun effect op de complicaties van diabetes is niet bekend. De ongewenste effecten van gliflozinen zijn vooral urinaire infecties, vulvovaginale candidose, gastro-intestinale stoornissen, polyurie met risico van dehydratie en hypotensie. Gevallen van diabetische ketoacidose werden recent gerapporteerd bij patiënten behandeld met gliflozinen [zie blz. 72 in dit Foliannummer], wat nog meer aanmaant tot voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie of met verminderde nierfunctie. Rekening houdend met de beperkte doeltreffendheid van gliflozinen op de HbA1c-waarden, de onzekerheden in verband met de veiligheid, en de nog beperkte ervaring zijn gliflozinen geen eerstekeuze-antidiabetica.<sup>1</sup>

- **Daclatasvir (Daklinza®▼**; hoofdstuk 11.4.4.) is een nieuw antiviraal middel, voorgesteld voor de behandeling van hepatitis C. Het gaat om een inhibitor van het virale NS5A-eiwit voor gebruik in associatie met andere antivirale middelen (bv. peginterferon alfa, ribavirine, sofosbuvir). De

ongewenste effecten van daclatasvir zijn vooral moeheid, hoofdpijn en nausea. Daclatasvir is een substraat van CYP4A4 en van P-gp, en een inhibitor van P-gp, wat kan leiden tot interacties (zie tabel Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium). Zoals met de andere specifieke antivirale middelen tegen hepatitis C, werden in de klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virologische respons (eradicatiegraad van > 90% in associatie met sofosbuvir), maar de ongewenste effecten op lange termijn van dergelijke antivirale associaties zijn nog niet goed bekend. Gezien de nog beperkte ervaring en de zeer hoge kostprijs is de plaats van daclatasvir, zoals deze van de andere antivirale middelen tegen hepatitis C, nog zeer beperkt.<sup>2</sup> [Zie ook Folia september 2014]

- **α-Rix-Tetra®** en **Fluenz Tetra®▼** (hoofdstuk 12.1.1.5.) zijn twee nieuwe **tetravalente vaccins tegen influenza**, d.w.z. dat ze een tweede component bevatten van het type B influenzavirus. α-Rix-Tetra® is een geïnactiveerd vaccin voor intramusculaire injectie. Fluenz tetra® is een levend verzwakt vaccin voor intranasale toediening bij kinderen die tot de risicogroepen behoren. Er zijn in de Belgische situatie weinig argumenten om een tetravalent vaccin te verkiezen, zeker bij volwassenen. In verband met de samenstelling van de influenzavaccins voor het seizoen 2015-2016, en de plaats van tetravalente vaccins ten opzichte van trivalente vaccins, ver-

1 *Pharma Selecta* 2015, 5 (via [www.pharmaselecta.nl](http://www.pharmaselecta.nl))

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:757-765

wijzen we naar het artikel over influenza verschenen in de Folia van juli 2015.

- **Peginterferon bèta-1a (Plegridy®▼**; hoofdstuk 12.3.2.9.) is een gepegyleerde vorm van interferon bèta-1a, voorgesteld voor de basisbehandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose. Ten opzichte van niet-gepegyleerde interferon bèta-1a heeft de gepegyleerde vorm (d.w.z. geconjugeerd aan een polyethyleenglycol-molecule) een langere halfwaardetijd. Dit laat een minder frequente toediening - één subcutane injectie om de twee weken - toe. De ongewenste effecten van peginterferon bèta-1a zijn vergelijkbaar met deze van de andere interferonen en zijn vooral verhoogde gevoeligheid voor infecties, algemene stoornissen (griepaal syndroom, vermoeidheid), reacties ter hoogte van de injectieplaats, neurologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, musculo-skeletale pijn. De doeltreffendheid van peginterferon bèta-1a op het aantal opstoten werd aangetoond in placebogecontroleerde studies, maar er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar ten opzichte van niet-gepegyleerd interferon bèta. Zoals met de andere immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose, werd met peginterferon bèta-1a geen effect gezien op de ziekteprogressie.<sup>3</sup> [Zie ook hoofdstuk 10.14. in het Repertorium].

- **Anakinra (Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.16.), een inhibitor van de interleukine 1-receptor, is een immunosuppressivum voorgesteld voor de behandeling van reumatoïde artritis in associatie met methotrexaat bij patiënten die niet voldoende

reageren op methotrexaat alleen. Anakinra is reeds meerdere jaren gecommmercialiseerd in andere Europese landen. Anakinra wordt subcutaan toegediend aan één injectie per dag. Reacties op de injectieplaats zijn zeer frequent. Anakinra heeft daarenboven dezelfde ongewenste effecten en contra-indicaties als de andere immunosuppressiva. De immunosuppressiva kunnen nuttig zijn bij bepaalde patiënten die niet voldoende reageren op de DMARD's (*disease modifying antirheumatic drugs*). Het is echter niet bewezen dat anakinra een meerwaarde heeft in termen van doeltreffendheid, veiligheid of gebruiksgemak ten opzichte van andere antireumatica zoals de TNF-remmers.<sup>4</sup>

- **Ibrutinib (Imbruvica®▼**; hoofdstuk 13.7.) is een inhibitor van Bruton's tyrosinekinase (BTK), een enzym dat tussenkomt in de groei van normale en abnormale B-cellen. Ibrutinib wordt gebruikt bij bepaalde vormen van chronische lymfatische leukemie en mantelcellymfoom. De voornaamste ongewenste effecten van ibrutinib zijn verlenging van het QT-interval, pneumonie, bloedingen, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen en musculo-skeletale pijn.<sup>5</sup>

- De specialiteit **Alvesco®** is uit de markt genomen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **ciclesonide**. Ciclesonide is een corticosteroïd dat, via inhalatie, voorgesteld wordt bij de behandeling van persisterend astma.

- De specialiteit **Cardiphar®**, een niet-maagsapresistent preparaat op basis van **80 mg acetylsalicylzuur**, is uit de markt genomen. Acetylsalicylzuur 80 mg is nog

3 [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093\\_PLEGRIDY\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT14093.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf)

4 *Australian Prescriber* 2004;27:160-1; *La Revue Prescrire* 2003;23:577; *Pharma Selecta* 2002;18:105-7

5 *Pharma Selecta* 2015 (mei) nr 6; *Australian Prescriber* 26 juni 2015

beschikbaar onder vorm van maagsapresistente comprimés (Asaflow®).

- In de Folia van maart 2015 berichtten we over een mogelijk bevoorradingstekort van de **hepatitis A-vaccins Havrix®**

en **Havrix Junior®**. De firma GSK laat weten dat Havrix® opnieuw beschikbaar is; Havrix Junior® blijft op dit ogenblik slechts beperkt beschikbaar.

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### RISICO VAN DIABETISCHE KETOACIDOSE MET DE GLIFLOZINEN

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 19/06/15]

De gliflozinen (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine; syn. inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 of SGLT2), behoren tot een nieuwe klasse orale anti-diabetica. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese. Canagliflozine (Invokana®) en empagliflozine (Jardiance®) zijn op dit ogenblik in België gecommmercialiseerd is [zie deze Folia onder "Recente Informatie", Folia januari 2015 en hoofdstuk 5.1.9. in het Repertorium].

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is begonnen met een herevaluatie van de gliflozinen naar aanleiding van een honderdtal rapporten van ketoacidose bij patiënten behandeld met een gliflozine, die sedert hun commercialisering zijn gemeld in de Europese Unie<sup>1</sup>. De Amerikaanse *Food and Drug Administration (FDA)* had een maand geleden reeds gewaarschuwd in dit verband<sup>2</sup>.

Ketoacidose is een ernstige complicatie van type 1-diabetes, minder vaak van type 2-diabetes, die bijna altijd een dringende hospitalisatie vereist. Ketoacidose treedt op in geval van insulinetekort en de productie van ketonen ten gevolge van de afbraak van vetten. Het risico van ketoacidose is verhoogd in geval van hypovolemie en vermindering van de nierfunctie. De symptomen van ketoacidose zijn ademhalingsproblemen, verwardheid, nausea, braken, abdominale pijn, vermindering van de eetlust en ongewone vermoeidheid. Hoewel diabetische ketoacidose gewoonlijk gepaard gaat met sterk verhoogde bloedsuikerwaarden, was de glykemie in een aantal van de gevallen gerapporteerd met de gliflozinen, slechts matig verhoogd; hierdoor kan de diagnose en de aanpak van de ketoacidose vertraagd zijn.

De artsen hebben een *Dear Doctor Letter* van de firma's die de producten commercialiseren, ontvangen, met informatie over het risico en de aanpak van diabetische ketoacidose.

1 EMA/390062/2015 via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

2 [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm)

