

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2015
Volume 42
Nummer 10

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

Goed om te weten

- Aandacht in de pers voor paroxetine als antidepressivum bij adolescenten: heranalyse van "Study 329"
> **blz. 82**
- De EMPA-REG-studie: vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit door empagliflozine bij type 2-diabetes
> **blz. 84**
- Ezetimibe en simvastatine na acuut coronair syndroom: de IMPROVE-IT studie
> **blz. 86**
- Top 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2014
> **blz. 87**
- De *Food and Drug Administration* (FDA) vestigt de aandacht op een risico van gewrichtspijn met de DPP-4-inhibitoren (gliptinen)
> **blz. 88**
- Symbool ▽ (oranje driehoek op onze website) ter hoogte van de specialiteiten waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" vereist zijn
> **blz. 88**

Recente informatie oktober 2015: simoctocog alfa, dasabuvir, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, regorafenib

> **blz. 89**

Geneesmiddelenbewaking: ibuprofen aan hoge dosis: verhoogd cardiovasculair risico

> **blz. 90**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het BCFI tracht via haar informatie rationeel gebruik van geneesmiddelen te bevorderen en baseert zich daarom op bronnen die het principe van “op evidentie gebaseerde geneeskunde” (*evidence-based medicine of EBM*) onderschrijven. Een van de pijlers van EBM is gebruik maken van bewijsmateriaal uit klinisch onderzoek. Een essentiële voorwaarde voor een bijdrage aan EBM is dat dit bewijsmateriaal op een correcte manier is verwerkt en gepubliceerd. Jammer genoeg moet men vaststellen dat niet alle klinische studies en de daaruit voorkomende publicaties even betrouwbaar zijn. Zo is er met de publicatie over een studie met paroxetine bij adolescenten met depressie uit 2001 (“Study 329”) een en ander aan de hand, wat blijkt uit een recente heranalyse van alle studiegegevens. Dat, na publicatie van de resultaten van de heranalyse, de oorspronkelijke publicatie niet wordt teruggetrokken door de auteurs, de sponsorende firma en het tijdschrift, is onbegrijpelijk en niet goed voor het vertrouwen in de geneeskunde en EBM in het bijzonder. Anderzijds is het hoopvol dat er meer en meer initiatieven worden genomen om alle studiegegevens waarop publicaties zich baseren ter beschikking te stellen van onafhankelijke onderzoekers.

Recent werd een studie gepubliceerd die een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten aantoonde door empagliflozine, een antidiabeticum van de klasse van de gliflozinen. Het is voor het eerst sinds 1998 (toen met metformine) dat in een grote klinische studie doeltreffendheid van een antidiabeticum wordt aangetoond in termen van vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Dit is op zich bemoedigend, maar het lijkt wel voorbarig om empagliflozine op basis van deze ene studie als de eerstekeuzebehandeling bij type 2-diabetes naar voren te schuiven. In deze Folia wordt gepoogd om deze studie genuanceerd te situeren.

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 Gecommunarieerd

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 of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

AANDACHT IN DE PERS VOOR PAROXETINE ALS ANTIDEPRESSIVUM BIJ ADOLESCENTEN: HERANALYSE VAN “STUDY 329”

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/09/15, met bijkomende informatie op 16/10/15]

De conclusies van de auteurs van de publicatie van “Study 329” in 2001 over paroxetine bij adolescenten met depressie waren gunstig, maar blijken na heranalyse van alle studiegegevens onjuist. Toch blijkt er bij de auteurs, de sponsorende firma en het tijdschrift veel weerstand te bestaan om de oorspronkelijke publicatie terug te trekken.

Het “Goed om te weten”-bericht van 18/09/15

Er is aandacht in de pers voor het gebruik van paroxetine, een selectieve serotonine-heropnameremmer, als antidepressivum bij adolescenten. Aanleiding is de publicatie op de website van *The BMJ* van een heranalyse van een studie met paroxetine bij adolescenten met depressie [zie website van *The BMJ* voor de studie, een editoriaal en een commentaar]. De studie was gesponsord door de firma verantwoordelijk voor paroxetine, en werd oorspronkelijk gepubliceerd in 2001. In tegenstelling tot de originele publicatie toont de heranalyse geen gunstig therapeutisch effect van paroxetine ten opzichte van placebo, en is er een verhoogd risico van ernstige psychiatrische effecten (o.a. zelfmoordgedachten). Hetzelfde geldt trouwens voor imipramine dat eveneens in de studie werd onderzocht.

De resultaten van deze studie waren reeds van bij de oorspronkelijke publicatie onderwerp van discussie, en gedurende meerdere jaren werd er voor gepleit – zonder succes evenwel – om de oorspronkelijke publicatie in te trekken. De heranalyse gebeurde door een onafhankelijk onderzoeksteam dat bij de firma voor het vrijgeven van alle studiegegevens had gepleit. Het transparanter maken van gegevens van klinische studies wordt

reeds gedurende jaren bepleit door meerdere onderzoeksgroepen [zie Folia april 2015].

In verband met het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten verwijzen we naar de Folia van augustus 2006 en naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 10.3. Daar zeggen we het volgende:

“Bij kinderen en adolescenten is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen; er is daarenboven, vooral bij de start van de behandeling, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie gezien [zie Folia augustus 2006].”

Deze resultaten confronteren de wetenschappelijke en medische wereld met een enorm dilemma: meer en meer wenst men gezondheidszorg te baseren op gegevens uit studies via gecontroleerd onderzoek (*evidence based medicine*) maar deze studies worden soms bewust misleidend geïnterpreteerd. De resultaten van de heranalyse van deze studie, na het bestuderen van alle studiegegevens, bewijst ten volle het belang van toegang te hebben tot alle studiedata voor onafhankelijke onderzoekers. Een wereldwijde campagne, de *All-Trial* campagne (www.alltrials.net), vraagt om dit afdwingbaar te maken, uit respect voor de wetenschap maar ook voor de patiënten die vrijwillig deelnamen aan die studies.

Bijkomende informatie (16/10/15)

Zoals in bovenstaand “Goed om te weten”-bericht gemeld, is er een belangrijke discrepantie tussen de conclusies van de oorspronkelijke publicatie in 2001 “Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial”, de zogenaamde “Study 329”¹, en deze van de heranalyse: “Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescents.”². De heranalyse gebeurde in het kader van het *Restoring Irreversible and Abandoned Trials* (RIAT)-initiatief. De publicaties zijn beschikbaar via de website “www.study329.org”.

Inderdaad toont de heranalyse duidelijk andere resultaten dan de originele publicatie, zowel qua werkzaamheid als qua veiligheid. Door de auteurs van de heranalyse worden meerdere verklaringen naar voren geschoven voor deze discrepantie.

- *Werkzaamheid*. Voor “Study 329” werden in het studieprotocol twee primaire eindpunten vastgelegd. De auteurs van de originele publicatie stelden dat er ten opzichte van placebo, een statistisch significant verschil is ten gunste van paroxetine voor één van de primaire eindpunten. Bij het in detail bekijken van de publicatie blijkt echter dat er geen verschil is, en dus geen superioriteit van paroxetine boven placebo. Voor het tweede primaire eindpunt werden geen resultaten gegeven. De secundaire eindpunten die in de originele publicatie worden vermeld, komen niet volledig overeen met deze beschreven in het studieprotocol. De RIAT-onderzoekers konden geen verklaring vinden

waarom de secundaire eindpunten post hoc werden gewijzigd. Noch voor de primaire eindpunten, noch voor de secundaire eindpunten zoals beschreven in het studieprotocol, blijkt uit de heranalyse superioriteit van paroxetine.

- *Veiligheid*. In de originele publicatie werden de ongewenste effecten niet op een optimale manier gecodeerd en werden ze onvolledig gerapporteerd: ongewenste effecten met een incidentie van minder dan 5% werden bijvoorbeeld niet weergegeven. De huidige heranalyse gebeurde volgens een correcte methodologie en met meenemen van alle studiegegevens.

In de commentaar “No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility”³ wordt ook gewezen op het feit dat de oorspronkelijke publicatie niet geschreven werd door één van de 22 auteurs, maar door een “ghostwriter”, een professionele “schrijver” niet betrokken bij de studie. Ook financiële belangenconflicten van één van de auteurs werden in de originele publicatie niet vermeld.

Sinds jaren werd de terugtrekking van het artikel van 2001 gevraagd. Dit werd genegeerd door de auteurs en de academische en professionele instellingen waartoe ze behoren, door de sponsor en door het tijdschrift, niettegenstaande reeds in 2002 twijfels over de rapportering van deze studie waren geuit. Daarenboven was de sponsorende firma GSK reeds in 2012 in de Verenigde Staten veroordeeld tot een boete van 3 miljard dollar, ten dele omwille van “fraudulently promoting paroxetine”, waarbij de discrepantie tussen de door de auteurs geclaimde conclu-

1 *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72

2 *BMJ* 2015;351:h4320 (doi:10.1136/bmj.h4320)

3 *BMJ* 2015;351:h4629 (doi:10.1136/bmj.h4629)

sies van “Study 329” in 2001 en het oordeel van anderen over deze studie een belangrijk element in de veroordeling was.

Een editoriaal “Liberating the data from clinical trials”⁴ beklemtoont het belang maar ook de moeilijkheid van dergelijke heranalyses op basis van individuele data.

4 *BMJ* 2015; 351:h4601 (doi:10.1136/bmj.h4601)

Goed om te weten

DE EMPA-REG-STUDIE: VERMINDERING VAN DE CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT DOOR EMPAGLIFLOZINE BIJ TYPE 2-DIABETES

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 25/09/15]

De EMPA-REG-studie¹ is een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarvan het doel was de cardiovasculaire effecten van empagliflozine (Jardiance®▼), een anti-diabeticum van de klasse van de gliflozinen (syn. SGLT-2-inhibitoren), te evalueren. De gliflozinen (canagliflozine, empagliflozine) vormen een nieuwe klasse orale antidiabetica waarvan het hypoglykemiërende effect gebaseerd is op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese [zie Folia januari 2015 en september 2015]. De EMPA-REG-studie includeerde 7.020 diabetici met hoog cardiovasculair risico [d.w.z. met minstens één van de volgende risicofactoren: antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident (CVA) meer dan 2 maanden vóór de inclusie; bevozen coronairlijden; instabiele angor; perifere arterieel vaatlijden]. De patiënten werden gerandomiseerd naar drie groepen, en kregen bovenop een standaardbehandeling (antidiabeticum, hypolipemiërend middel, antihypertensivum, antitromboticum) ofwel empagliflozine (10 mg of 25 mg p.d.), ofwel placebo. De *follow-up* periode bedroeg gemiddeld 3,1 jaar. Het primaire eindpunt was een combinatie van

cardiovasculaire mortaliteit, en niet-fatale myocardinfarcten en CVA's. De resultaten bekomen met de twee doses empagliflozine waren vergelijkbaar en werden gepoold. De resultaten tonen een statistisch significante vermindering van het primaire eindpunt: empagliflozine (10,5%), placebo (12,1%). Deze resultaten worden vooral verklaard door een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit, en er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen wat betreft het aantal myocardinfarcten en CVA's. De resultaten over de secundaire eindpunten wijzen eveneens op een vermindering van de totale mortaliteit en van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de ziekenhuisopnames voor instabiele angor. Er werd berekend dat 39 patiënten gedurende 3 jaar moesten behandeld worden met empagliflozine om één bijkomend overlijden te voorkomen (NNT = 39).

Wat betreft de ongewenste effecten traden urogenitale infecties, een reeds gekend ongewenst effect, frequenter op bij de patiënten behandeld met empagliflozine; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft het risico van acute nierinsufficiëntie, diabetische

1 *NEJM* September 17, 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1504720)

ketoacidose [zie ook Folia september 2015], botbreuken, trombo-embolische accidenten of andere events door volumedepletie.

Commentaar van het BCFI

Het effect van de antidiabetica op de macrovasculaire complicaties is niet duidelijk, en er is tot op heden alleen met metformine een gunstig voordeel aangetoond, en dit bij obese patiënten (UKPDS 34-studie). Het is dus de eerste maal sinds 1998 dat in een grote klinische studie de doeltreffendheid van een antidiabeticum in termen van daling van cardiovasculaire events werd aangetoond. De cardiovasculaire mortaliteit is de voornaamste oorzaak van mortaliteit bij type 2-diabetes, en tot nu toe werd met geen enkel antidiabeticum, behalve metformine, een vermindering van de mortaliteit aangetoond. Deze positieve resultaten zijn dan ook bemoedigend maar doen een aantal vragen en commentaren rijzen.

- Deze studie werd uitgevoerd in verschillende fasen, en het eerste doel was om de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine (*non-inferiority*) te evalueren. Hoewel met empagliflozine superioriteit op het primaire eindpunt werd aangetoond, was het verschil met placebo maar nipt statistisch significant ($p=0,04$).
- In de studie werden enkel patiënten met hoog cardiovasculair risico opgenomen en deze resultaten kunnen dus niet worden geëxtrapoleerd tot de ganse populatie van diabetici.
- De mechanismen achter het optreden van de gunstige effecten van empagliflozine zijn nog niet duidelijk te verklaren. Het is verwonderlijk dat het effect op het primaire eindpunt en op de secundaire eindpunten zoals cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit en ziekenhuisopnames voor hartfalen zo vlug optrad, binnen de 3

maanden na opstarten van de behandeling. Er was echter geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en CVA's. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat de gunstige effecten van empagliflozine kunnen verklaard worden door een effect op de atherosclerose, de controle van de glykemie of de bloeddruk, of door gewichtsverlies. De daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen doet vermoeden dat de verhoging van de diurese als gevolg van de inname van een SGLT-2-inhibitor een rol zou kunnen spelen. Men weet niet in hoeverre het gaat om een klasse-effect van de SGLT-2-inhibitoren.

- Hoewel in deze studie geen ernstige ongewenste effecten gezien werden na een opvolgingsduur van ongeveer 3 jaar, is de veiligheid van SGLT-2-inhibitoren op langere termijn, vooral op de nierfunctie, nog niet bekend. Onlangs werd gewaarschuwd voor een risico van diabetische ketoacidose met gliflozinen [zie Folia september 2015] en botbreuken met canagliflozine [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf].

Als besluit kan gesteld worden dat de resultaten van de EMPA-REG-studie niet enkel de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine tonen, maar ook de superioriteit ten opzichte van placebo in termen van daling van de cardiovasculaire mortaliteit bij type 2-diabetes. Deze resultaten zijn veelbelovend aangezien de cardiovasculaire mortaliteit de belangrijkste doodsoorzaak blijft bij patiënten met type 2-diabetes. Een aantal vragen blijven echter onbeantwoord, vooral wat betreft de mechanismen van dit effect. De resultaten van andere studies moeten afgewacht worden om het effect van de SGLT-2-inhibitoren op de cardiovasculaire events bij type 2-diabetes beter te evalueren.

EZETIMIBE EN SIMVASTATINE NA ACUUT CORONAIR SYNDROOM: DE IMPROVE-IT STUDIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/06/15]

Het toevoegen van ezetimibe aan simvastatine 40 mg bij hoogrisicopatiënten met relatief lage LDL-cholesterolwaarden kan leiden tot een bescheiden winst in secundaire cardiovasculaire preventie. De IMPROVE-IT studie geeft echter geen antwoord over de plaats van ezetimibe in intensieve lipidenverlagende therapie aangezien het niet vergeleken werd met intensieve behandeling met een statine.

Recent verschenen in *The New England Journal of Medicine* de resultaten van de IMPROVE-IT studie¹ met bijbehorend editoriaal. Deze studie, die voorgesteld werd op het congres van de *American Heart Association* in november 2014, werd reeds besproken in een “Goed om te weten”-bericht in de *Folia* van april 2015 omwille van de ruime aandacht die ze kreeg in de medische wereld.

De volledige publicatie bevestigt de reeds eerder beschikbare gegevens: toevoegen van ezetimibe 10 mg daags aan simvastatine 40 mg daags leidt na 7 jaar behandeling tot een beperkte daling van het aantal cardiovasculaire events (32,7 versus 34,7%), maar verlaagt de mortaliteit niet.

Enkele commentaren

- De lagere incidentie van cardiovasculaire events met ezetimibe is, hoewel statistisch significant, vanuit klinisch oogpunt bescheiden. Het primaire eindpunt was een uitgebreid samengesteld eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardiinfarct, cerebrovasculair accident, instabiele angor met nood aan heropname en coronaire revascularisatie). De NNT bedraagt 50 over 7 jaar: 50 patiënten moesten gedurende 7 jaar behandeld worden met ezetimibe om één extra event te vermijden. Noch

de totale noch de cardiovasculaire mortaliteit was significant gedaald met ezetimibe. Ongewenste effecten, waaronder ook spierproblemen en kanker, verschilden niet significant.

- De studiepopulatie is een sterk geselecteerde populatie. Het betrof patiënten met gekend hoog cardiovasculair risico, bovendien een recent coronair syndroom en tevens relatief lage LDL-cholesterolwaarden bij de start van de studie (50-100 mg/dl in geval van voorafgaande lipidenverlagende behandeling en 50-125 mg/dl bij patiënten die tot dan geen hypolipemiërende middelen namen). De resultaten van deze studie zijn dus niet extrapol eerbaar naar patiënten met een lager cardiovasculair risico, noch naar patiënten met sterk verhoogde LDL-waarden.
- Bij aanvang van de studie bedroeg de LDL-cholesterol in beide behandelingsgroepen gemiddeld 94 mg/dl; na 7 jaar was het LDL-cholesterol gedaald tot 54 mg/dl met ezetimibe + simvastatine en tot 70 mg/dl met simvastatine alleen. De sterkere daling van het LDL-cholesterol bij patiënten behandeld met ezetimibe wordt door sommigen, ook door de auteurs van het editoriaal in *The N Engl J Med*, beschouwd als het definitieve bewijs voor de hypothese dat reductie in LDL-cholesterol

1 *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMoa1410489), met editoriaal (doi: 10.1056/NEJMe1507041), online publicatie op 03/06/2015.

een goede merker zou zijn voor daling van het cardiovasculaire risico. Een oorzakelijk verband tussen verminderd LDL-cholesterol en verminderd cardiovasculair risico is echter niet aangetoond, en evenmin kan zo maar gesteld worden dat (toekomstige) geneesmiddelen die het LDL-choleste-

rol verlagen een gunstige invloed zouden hebben op het cardiovasculaire risico.

- De studie vertoont een aantal methodologische beperkingen: de studie-uitval was hoog en in de loop van de studie werd het studieprotocol op een aantal punten (studie-duur, vereist aantal deelnemers) aangepast.

TOP 25 VAN DE RIZIV-UITGAVEN VOOR GENEESMIDDELEN IN DE AMBULANTE ZORG VOOR 2014

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 08/10/15]

Naar jaarlijkse gewoonte werden begin oktober de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt. Het betreft de top 25 van de terugbetaalde geneesmiddelen verkocht in de openbare apotheken in 2014. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel [zie ‘Infospot’: publicaties over geneesmiddelen (via www.riziv.fgov.be, zoekterm: “Infospot”)]. Deze lijst levert heel wat interessante informatie op.

De lijst bevat enerzijds dure geneesmiddelen die gebruikt worden door een eerder beperkt aantal patiënten, zoals bv. de TNF-remmers adalimumab en etanercept voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, of stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten. Anderzijds bevat de lijst minder dure geneesmiddelen, die echter gebruikt worden door zeer veel patiënten. Uit deze groep geneesmiddelen werden er enkele geselecteerd en hieronder wat meer in detail belicht.

In de top 25 vinden we 3 statines: atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine. In 2014 was er terugbetaling voor in totaal 1.363.761 patiënten behandeld met een van deze 3 statines, een aantal dat jaar na jaar toeneemt. Op de 3e plaats van de top 25 staat rosuvastatine, voorgeschreven aan 21% van de patiënten

behandeld met een statine. Rosuvastatine is ongeveer driemaal duurder dan andere statines en vertegenwoordigt de helft van het RIZIV-budget voor de statines. Het hoge gebruik van rosuvastatine staat in contrast met de wetenschappelijke gegevens die een beperkter toepassingsgebied van rosuvastatine verantwoorden [zie Folia juli 2015].

Andere geneesmiddelen die in de ambulante praktijk vaak voorgeschreven worden, zijn PPI's. In de top 25 vinden we 2 PPI's: pantoprazol en omeprazol. In 2014 was er terugbetaling voor in totaal 1.715.177 patiënten behandeld met een van deze PPI's, een aantal dat de laatste jaren stabiel blijft. Pantoprazol bevindt zich momenteel op de 5e plaats; het vroeger vaker gebruikte omeprazol is naar de 9e plaats verdrongen. Klinisch relevante verschillen tussen de PPI's qua werkzaamheid en veiligheid zijn nooit aangetoond. Omdat pantoprazol enkel een substraat, en geen inhibitor is van CYP2C19 (wel het geval voor omeprazol, esomeprazol en lansoprazol), is er met pantoprazol een lager risico van medicamenteuze interacties, wat een voordeel kan zijn bij een gepolymediceerde patiënt.

Rivaroxaban, een nieuw oraal anticoagulans, beschikbaar sinds 2009, bevindt zich op de

6e plaats van de top 25. Het geneesmiddel dook in 2013 voor het eerst op in de top 25 en ondertussen worden ongeveer 65.000 patiënten behandeld met rivaroxaban. Voor de plaatsbepaling van rivaroxaban verwijzen we naar de Folia van januari 2015.

Deze top 25 geneesmiddelen vertegenwoordigen een uitgave van iets meer dan 913 miljoen euro; de totale RIZIV-uitga-

ven voor geneesmiddelen in de ambulante praktijk bedroegen in 2014 circa 2.600 miljoen euro. Deze som includeert niet de persoonlijke bijdrage van de patiënt (het zogenaamde remgeld, vaak geschat op 20%) en de kost van niet-terugbetaalde geneesmiddelen: de totale uitgave voor geneesmiddelen in België is dan ook substantieel groter dan het RIZIV-budget voor geneesmiddelen.

DE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) VESTIGT DE AANDACHT OP EEN RISICO VAN GEWRICHTSPIJN MET DE DPP-4-INHIBITOREN (GLIPTINEN)

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 10/09/15]

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) publiceerde op 28 augustus 2015 een waarschuwing in verband met een risico van soms ernstige gewrichtspijn met de antidiabetica van de klasse van de DPP-4-inhibitoren (syn. gliptinen; in België: alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine).¹ Deze waarschuwing gebeurde naar aanleiding van de melding van meerdere gevallen van ernstige gewrichtspijn, optredend binnen een periode van één dag tot meerdere jaren na starten van een DPP-4-inhibitor. Dit ongewenst effect werd gerapporteerd met alle DPP-4-inhibitoren. In de

meeste gevallen verdween de gewrichtspijn na stoppen van de behandeling.

Bij diabetici behandeld met een DPP-4-inhibitor dient dus, in geval van optreden van gewrichtspijn, de DPP-4-inhibitor beschouwd te worden als mogelijke oorzaak, en moet het stoppen van de behandeling overwogen worden. Er wordt echter aan de patiënten aangeraden de behandeling niet te stoppen zonder medisch advies. Het is belangrijk vermoedens van ongewenste effecten te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Dit kan online gebeuren via de website www.geleefiche.be of via de gedrukte gele fiche.

1 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM460038.pdf>

SYMBOOL ▽ (ORANJE DRIEHOEK OP ONZE WEBSITE) TER HOOGTE VAN DE SPECIALITEITEN WAARVOOR BIJKOMENDE “RISICOBEPERKENDE ACTIVITEITEN” VEREIST ZIJN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 20/08/15]

Voor bepaalde geneesmiddelen worden, naast de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter, een aantal bijkomende “risicobeperkende activiteiten” (*Risk Minimization Activities*” of RMA’s) ge-

eist om een zo veilig mogelijk gebruik te garanderen [zie Folia van maart 2015]. Dit kan onder andere gaan om educatief materiaal en brochures. Vanaf heden wordt het symbool ▽ (oranje driehoek op onze website) getoond

ter hoogte van de specialiteiten waarvoor bijkomende risicobeperkende activiteiten vereist zijn (bv. Abilify®, Rilatine® en generieken, Roaccutane® en generieken). Bij klikken op het symbool ∇ komt u op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), waar de betreffende documenten voor de res-

pectieveelike specialiteiten kunnen gedownload worden.

Het symbool ∇ (oranje driehoek) is niet te verwarren met het symbool ▼ (zwarte driehoek) dat op onze website gebruikt wordt om de specialiteiten aan te duiden waarvoor aanvullende monitoring inzake ongewenste effecten is vereist.

Recente informatie oktober 2015

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

- **Simoctocog alfa** (Nuwiq®▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoog van de stollingsfactor “factor VIII” met als indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A.

- **Dasabuvir** (Exviera®▼; hoofdstuk 11.4.4.) en de associatie **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (Viekirax®▼; hoofdstuk 11.4.4.) zijn antivirale middelen met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met andere geneesmiddelen. Dasabuvir moet steeds gebruikt worden in associatie met ombitasvir + paritaprevir + ritonavir. Dasabuvir is een non-nucleoside inhibitor van het RNA-polymerase van het hepatitis C-virus; ombitasvir en paritaprevir zijn inhibitoren van proteïnen betrokken bij de replicatie van het hepatitis C-virus. Ritonavir, een protease-inhibitor die reeds lang gebruikt wordt tegen HIV (zie hoofdstuk 11.4.3.2.) is niet actief tegen hepatitis C-virus; het wordt aan lage doses gebruikt om de plasmaconcentratie van paritaprevir te verhogen. De ongewenste effecten van deze geneesmiddelen zijn vooral vermoeidheid, slapeloosheid, gastro-intestinale last, pruritus en verhoging van de leverenzymen. Gezien het risico van hepato-

toxiciteit is gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen op basis van ethynylestradiol zoals de meeste oestroprogestagene anticonceptiva, gecontra-indiceerd. Dasabuvir is een substraat van CYP2C8, en paritaprevir is een substraat van CYP3C4; het zijn ook substraten en inhibitoren 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 klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virologische respons (eradicatiegraad van > 90 %) maar de ongewenste effecten op lange termijn van dergelijke antivirale associaties zijn nog niet goed bekend. Gezien de nog beperkte ervaring en hun hoge kostprijs is de plaats van deze geneesmiddelen nog zeer beperkt [zie ook Folia september 2014].

- **Regorafenib** (Stivarga®▼; hoofdstuk 13.7.) is een inhibitor van meerdere proteïnekinasen die onder andere betrokken zijn bij de tumor-angiogenese en tumorale groei. Regorafenib heeft als indicatie de behandeling van gevorderde en/of gemetastaseerde vormen van colorectale kanker en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST).

Regorafenib kan, in bepaalde gevallen, de overlevingsduur verlengen met maximum enkele weken, maar ten koste van ernstige (cutane, digestieve, hemorragische, hema-

tologische, hepatische, cardiovasculaire en neurologische) ongewenste effecten die optreden bij ongeveer de helft van de patiënten.¹

1 Australian Prescriber 2014 ; 37 : 1-2 ; La Revue Prescrire 2013 ; 33 : 736 ; La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 413

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

IBUPROFEN AAN HOGE DOSIS: VERHOOGD CARDIOVASCULAIR RISICO

Na herevaluatie van het cardiovasculaire risico van diclofenac en aceclofenac [zie Folia september 2014 en juni 2015] heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) ook het cardiovasculaire risico van ibuprofen opnieuw geëvalueerd¹. Deze herevaluatie gebeurde vooral naar aanleiding van de resultaten van de meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* (in verband met deze meta-analyse, zie Folia september 2014). Uit de evaluatie van het EMA blijkt dat er met ibuprofen een dosisafhankelijk cardiovasculair risico is.

- Aan een **hoge dosis (2,4 g/d of meer)** is dit risico vergelijkbaar met dit van de COX-2-selectieve NSAID's (coxibs) en met dit van diclofenac en aceclofenac.
- Aan een **dosis van 1,2 g/d of lager** (wat overeenkomt met de in de SKP's en bijsluiters aanbevolen maximale dagdosis bij *over the counter* (OTC)-gebruik) is er volgens het EMA geen verhoogd cardiovasculair risico.
- Voor de **intermediaire doses** is het risico waarschijnlijk geringer dan met de hoge dosis, maar de grootte van het risico is met de beschikbare gegevens moeilijk te preciseren. Naar aanleiding van deze herevaluatie van het EMA zullen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van de geneesmiddelen die ibuprofen bevat-

ten, de waarschuwingen in verband met het cardiovasculaire risico versterkt worden, en zal het gebruik van hoge doses ibuprofen ($\geq 2,4$ g/d) gecontra-indiceerd worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident. Het EMA raadt aan om de cardiovasculaire risicofactoren te evalueren (o.a. roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie) vooraleer een chronische behandeling met ibuprofen te starten, vooral wanneer hoge doses vereist zijn.

Commentaar van het BCFI

De COX-2-selectieve NSAID's, alsook diclofenac, aceclofenac en hoge doses ibuprofen zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Gezien een risico van cardiovasculaire events voor geen enkel NSAID uit te sluiten is, dient men bij deze patiënten voor alle NSAID's zeer terughoudend te zijn; wanneer een NSAID toch nodig is, krijgen - zoals vermeld in de Folia van september 2014 - naproxen of lage doses ibuprofen de voorkeur. Naast de cardiovasculaire risico's dient men bij de keuze van een NSAID vanzelfsprekend ook rekening te houden met de andere ongewenste effecten, vooral de renale en gastro-intestinale ongewenste effecten.

1 Meer info via www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm: « ibuprofen »).

