

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juli-augustus 2016
Volume 43
Nummer 7

Profylaxe en behandeling van
postoperatieve nausea en braken
> **blz. 55**

Zwangerschap en borstvoeding:
de plaats van geneesmiddelen bij
rookstop
> **blz. 57**

Influenza 2016 – 2017
> **blz. 59**

Recente informatie juni 2016:
clevidipine, geconjugeerde
oestrogenen + bazedoxifeen,
liraglutide, sufentanil sublinguaal,
eliglustat, hydrochloorthiazide +
triamtereen, benazepril, fusafungine
> **blz. 61**

Geneesmiddelenbewaking: alopecia
en geneesmiddelen
> **blz. 63**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Dat roken schadelijk is voor de gezondheid staat vast. Dit geldt nog meer tijdens de zwangerschap. Voor het stoppen met roken worden soms geneesmiddelen gebruikt, maar de vraag is of deze veilig kunnen gebruikt worden door de zwangere vrouw of de vrouw die borstvoeding geeft. In dit Foli nummer wordt een overzicht gegeven van de plaats en de veiligheid van geneesmiddelen bij rookstop tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Ook dit jaar is er voor de vaccinatie tegen influenza, naast de klassieke geïnactiveerde trivalente vaccins die we al jaren gebruiken, ook een tetravalent vaccin beschikbaar met, ten opzichte van de trivalente vaccins, een bijkomende component tegen influenza B. In dit Foli nummer worden enkele overwegingen gegeven die kunnen helpen bij het maken van een keuze, en wordt uitgelegd wat er ten opzichte van het vorige influenzaseizoen is gewijzigd. Er wordt ook ingegaan op de beperkte plaats van neuraminidaseremmers bij influenza, gebaseerd op gegevens die hierover het laatste jaar verschenen.

Alopecia is op zich geen aandoening met groot risico, maar kan wel een zeer belangrijke psychologische impact hebben. Daarom wordt in dit Foli nummer ingegaan op de betrokkenheid van geneesmiddelen bij deze aandoening.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)
Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel
E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), H. Marsily, 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.

PROFYLAXE EN BEHANDELING VAN POSTOPERATIEVE NAUSEA EN BRAKEN

Postoperatief treden nausea en braken frequent op. Preventief worden vaak 5HT₃-antagonisten, corticosteroïden, metoclopramide of lage doses droperidol toegediend, al dan niet in associatie. De behandeling van postoperatieve nausea en braken is slechts beperkt onderzocht.

- Dit artikel is een update van het Folia-artikel van maart 2003. Sindsdien zijn nieuwe geneesmiddelen gecommmercialiseerd (aprepitant) en zijn andere middelen veel breder beschikbaar geworden (generieken van de 5HT₃-antagonisten).

- Nausea en braken in de postoperatieve periode (*postoperative nausea and vomiting* of PONV) komen frequent voor: zonder profylaxe treedt PONV op bij ongeveer 30% van de operaties onder algemene anesthesie. Niet alleen worden misselijkheid en braken als belastend ervaren door de patiënt, maar ze kunnen ook leiden tot complicaties zoals wondloslating, bloeding en aspiratie.

- De oorzaak van PONV is niet goed bekend en zowel patiëntgerelateerde (o.a. vrouwelijk geslacht, niet-rokers) als anesthesiegerelateerde factoren (o.a. gasvormige anesthetica, postoperatieve opiaten) kunnen het risico van PONV verhogen.

1. Profylaxe van postoperatieve nausea en braken

- Het is niet duidelijk welke aanpak de voorkeur verdient: gerichte profylaxe bij patiënten met hoog risico van PONV (berekend op basis van scoremodellen) of routinematige profylaxe bij alle patiënten.

- In de preventie van PONV worden diverse geneesmiddelenklassen gebruikt, die aangrijpen op verschillende receptoren. Verschillende anti-emetica zijn werkzaam gebleken dan placebo in de preventie van PONV: anti-emetica in monotherapie doen het relatieve risico van PONV met

ongeveer 25% dalen. De werkzaamheid van de profylaxe neemt toe bij het gebruik van meerdere anti-emetica met verschillend aangrijpingspunt.

- Tijdstip van toediening en posologie (zie SKP's van de verschillende producten) behoren tot de expertise van de anesthesist en vallen buiten het bestek van dit artikel.

• 5HT₃-antagonisten

De intraveneuze vorm van granisetron, ondansetron en tropisetron, evenals de orale vorm van ondansetron, zijn vergund voor de preventie van PONV. Ondansetron is het best onderzocht; er is weinig vergelijkend onderzoek tussen de verschillende 5HT₃-antagonisten. Hoofdpijn en obstipatie kunnen als ongewenste effecten optreden; vooral met ondansetron is er goede evidentie van een risico van QT-verlenging en *torsades de pointes*, vooral bij intraveneuze toediening van hoge doses.

• Corticosteroïden

Dexamethason intraveneus in monotherapie is werkzaam in de preventie van PONV, maar wordt meestal gegeven in associatie met andere anti-emetica. Ongewenste effecten treden bij dergelijke kortdurende behandeling zelden op (meest frequent hyperglykemie).

• Dopamine-antagonisten

In deze klasse zijn droperidol (een anti-psychoticum) en metoclopramide (een gastroprokineticum verwant aan de anti-psychotica) het best bestudeerd.

- Droperidol intraveneus blijkt even werkzaam als ondansetron en dexamethason.

Sedatie is het belangrijkste ongewenst effect. Er zijn meldingen van verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes* bij hoge doses; daarom wordt aangeraden enkel lage doses te gebruiken (maximum 1,25 mg).

- Metoclopramide intraveneus in monotherapie blijkt niet werkzaam in de preventie van PONV; de associatie van metoclopramide i.v. en dexamethason i.v. bleek werkzamer dan dexamethason i.v. alleen. Ernstige bradycardie kan optreden met metoclopramide intraveneus.

• Anticholinergica

Scopolamine onder vorm van een transdermaal systeem is werkzaam, maar deze vorm is in België niet beschikbaar; andere toedieningswegen zijn slechts zeer beperkt onderzocht. Andere anticholinergica worden niet gebruikt in de preventie van PONV.

• H₁-antihistaminica

Sommige antihistaminica voor intraveneuze toediening zoals promethazine of dimenhydrinaat zijn werkzaam gebleken, maar deze intraveneuze vormen zijn in België niet beschikbaar.

• NK₁-antagonisten

Aprepitant 40 mg per os is werkzaam gebleken in de preventie van PONV. Het middel is beperkter onderzocht dan de 5HT₃-antagonisten en is veel duurder dan andere anti-emetica. De 40 mg-sterkte is niet beschikbaar in België. De 80 mg- en 125 mg-sterktes hebben, net als fosaprepitant, alleen nausea en braken bij emetogene chemotherapie als indicatie.

• Associaties

Profylaxe met associaties van anti-emetica die op verschillende receptoren werken is werkzamer dan profylaxe met een anti-emeticum in monotherapie. Er worden diverse associaties van anti-emetica gebruikt,

meestal in lage doses om het risico van ongewenste effecten te reduceren. De associatie van ondansetron met droperidol of met dexamethason is het best onderzocht.

2. Behandeling van postoperatieve nausea en braken

- De behandeling van PONV is slechts beperkt onderzocht. Volgens de richtlijnen is een 5HT₃-antagonist aangewezen indien de patiënt geen profylaxe kreeg en is, in geval van falen van de profylaxe, behandeling aangewezen met een middel uit een andere farmacologische klasse dan deze die gebruikt werd voor de profylaxe.

- De behandeling van patiënten bij wie nausea of braken pas optreedt na ontslag uit het ziekenhuis, bijvoorbeeld na ambulante heelkunde, is niet onderzocht.

Enkele referenties

- Gan T.J. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118:85-113 (doi: 10.1213/ANE.0000000000000002)
- Carlisle J, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004125. (doi: 10.1002/14651858.CD004125.pub2.)
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn postoperatieve pijn 2012.
- Melton M, Klein, S, Gan T. Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2011;24:612-19.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING: DE PLAATS VAN GENEESMIDDELEN BIJ ROOKSTOP

Tijdens de zwangerschap worden in het kader van rookstop best niet-medicamenteuze maatregelen toegepast. Toch is, gezien het belang van het stoppen met roken bij de zwangere vrouw, medicamenteuze behandeling soms nodig. In dit geval is nicotinesubstitutie de eerstekeuzebehandeling. Varenicline en bupropion zijn niet aan te raden, gezien hun minder gunstige risico-batenverhouding. Gezien de nog beperkte gegevens over de veiligheid van de elektronische sigaret, wordt het gebruik ervan bij zwangere vrouwen niet aanbevolen. Tijdens de borstvoeding is het effect van blootstelling van het kind aan nicotine, varenicline of bupropion via de moedermelk niet gekend. Het gebruik van elektronische sigaretten tijdens de borstvoeding is niet aan te bevelen.

ZWANGERSCHAP

Zwangerschap is een gebeurtenis die een vrouw kan motiveren om te stoppen met roken. Roken tijdens de zwangerschap brengt heel wat risico's mee, zowel voor de zwangere vrouw (verhoogd risico van ectopische zwangerschap, *abruptio placentae*, *placenta praevia*, spontane abortus, voortijdig breken van de vruchtvlieszen...) als voor het ongeboren kind (verhoogd risico van laag geboortegewicht, van perinatale mortaliteit, van wiegendood, van ademhalings- en gedragsstoornissen bij het kind...).

Niet-medicamenteuze maatregelen, d.w.z. een psychologische aanpak zoals cognitieve gedragstherapie, zijn de eerstekeuzebehandeling tijdens de zwangerschap. De doeltreffendheid van dit type behandeling wordt in talrijke studies aangetoond. Wanneer deze niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende is of in geval van sterke afhankelijkheid, kan nicotinesubstitutie geassocieerd worden. Specifieke begeleiding door een tabakoloog dient overwogen te worden. Een verhoogde terugbetaling van de consultaties is voorzien voor zwangere vrouwen.

Nicotinesubstitutie

Nicotinesubstitutie is de eerste keuze wanneer medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk is. Nicotinesub-

stitutie wordt gebruikt om het optreden van symptomen die te wijten zijn aan de fysieke afhankelijkheid, en die het risico van herval verhogen, te voorkomen.

Doeltreffendheid

De doeltreffendheid van nicotinesubstitutie bij rookstop tijdens de zwangerschap blijft een controversieel onderwerp. Er bestaan weinig studies hierover. Buiten de zwangerschap verhoogt de combinatie van psychotherapie en nicotinesubstitutie de kans op rookstop.

Veiligheid

In dierstudies werd een verhoogd risico van congenitale afwijkingen met nicotine aangetoond. De resultaten van studies daaromtrent bij zwangere vrouwen zijn uiteenlopend; dit risico is niet duidelijk bewezen, en moet nog verder worden onderzocht. Voorzichtigheids-halve wordt, zoals voor elk ander geneesmiddel, door het BCFI aanbevolen om nicotinesubstitutie zoveel mogelijk te vermijden gedurende het eerste zwangerschapstrimester. Nicotine heeft een vasoconstrictorisch effect, met mogelijke gevolgen op de ontwikkeling van de foetus, en kan ook cardiovasculaire stoornissen uitlokken bij de foetus (veranderingen in hartritme) en de zwangere vrouw (tachycardie, arteriële hypertensie). Als nicotinesubstitutie

gebruikt wordt tot de periode van de bevaling, zou dit ontwenningverschijnselen kunnen uitlokken bij de pasgeborene.

Hoewel nicotinegebruik bepaalde risico's inhoudt, moet men voor ogen houden dat blijven roken schadelijker is dan het gebruik van nicotinesubstitutie tijdens de zwangerschap. Men dient wel te vermijden dat zwangere vrouwen blijven roken tijdens het gebruik van een nicotinevervangend middel. De vormen met discontinue afgifte (kauwgom, zuigtabletten, buccale spray, inhalatie-oplossing) zijn te verkiezen boven de transdermale pleisters die, gezien hun farmacokinetisch profiel, de foetus blootstellen aan een grotere totale hoeveelheid nicotine. Aangezien de orale vormen nausea kunnen veroorzaken, kan men toch kiezen voor een transdermale pleister bij zwangere vrouwen die reeds nausea of braken vertonen. Men raadt echter aan om de pleister te verwijderen vóór het slapengaan om de foetale impregnatie te verminderen.

Varenicline en bupropion

Doeltreffendheid

Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies over de doeltreffendheid van varenicline en bupropion bij de zwangere vrouw. De gegevens uit de beschikbare observationele studies over het gebruik van deze moleculen gedurende de zwangerschap laten niet toe hun werkzaamheid te staven.

Veiligheid

In dierstudies werden er voor varenicline geen teratogene effecten aangetoond, terwijl er voor bupropion wel bepaalde toxische effecten zijn beschreven. Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies over de gebruiksveiligheid van varenicline en bupropion bij de zwangere vrouw. De beschikbare observationele studies met bupropion laten niet toe de veiligheid er-

van te staven: bupropion is, zoals elk antidepressivum, af te raden tijdens de zwangerschap. Ontwenningverschijnselen kunnen optreden bij pasgeborenen die blootgesteld waren aan bupropion op het einde van de zwangerschap. Volgens *La Revue Prescrire* hebben varenicline en bupropion buiten de zwangerschap een ongunstige risico-batenverhouding, en zijn ze dus af te raden tijdens de zwangerschap. Volgens het handboek "*Drugs in pregnancy and lactation*" (Briggs) kan gebruik van deze moleculen tijdens de zwangerschap overwogen worden, op voorwaarde dat de zwangere vrouw goed geïnformeerd wordt over hun veiligheidsprofiel.

De elektronische sigaret

Gezien het gebrek aan gegevens over de gebruiksveiligheid van elektronische sigaretten en gezien het gebrek aan kennis omtrent hun samenstelling, wordt hun gebruik best vermeden gedurende de zwangerschap.

BORSTVOEDING

Nicotinesubstitutie

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nicotinesubstitutie tijdens de periode van borstvoeding. Nicotine wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar het risico van blootstelling aan nicotine via de moedermelk is niet gekend. Indien nicotinesubstitutie nodig is, zijn orale vormen te verkiezen boven de pleisters. Ze moeten direct na de borstvoeding ingenomen worden, en innamen binnen de twee uur vóór de volgende borstvoeding dient vermeden te worden.

Varenicline en bupropion

Voor varenicline zijn er geen gegevens beschikbaar in verband met excretie in de moedermelk. Bupropion gaat over in de moedermelk, maar het effect van deze blootstelling op het kind dat borstvoeding krijgt, is niet gekend.

De elektronische sigaret

Gezien het gebrek aan gegevens over de gebruiksveiligheid van elektronische sigaretten en gezien het gebrek aan kennis omtrent hun samenstelling, wordt hun gebruik best vermeden gedurende de periode van borstvoeding.

Enkele referenties

- *La Revue Prescrire* 2015;35:20409
- *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk:*

- Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs GG en Freeman RK, 10^{de} editie), elektronische versie
- Leung LW en Davies GA. Smoking cessation strategies in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2015;37:791-7
- *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 24; 3. (doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3)
- *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 22; 12. (doi:10.1002/14651858.CD010078.pub2)

INFLUENZA 2016 - 2017

1. De influenzavaccins

Samenstelling en specialiteiten van de influenzavaccins 2016-2017

Voor het influenzaseizoen 2016-2017 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) volgende samenstelling aanbevolen.

Trivalente influenzavaccins:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”).

Tetravalente influenzavaccins:

de drie bestanddelen van de trivalente vaccins en daarenboven

- B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”).

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2016-2017 zijn de volgende (situatie op 01/06/16).

- Trivalente vaccins: Vaxigrip®, Influvac S®.
- Tetravalent vaccin: Alpharix Tetra®.

De influenzavaccins voor 2016-2017 zijn alle geïnactiveerde vaccins. Het levende vaccin dat beschikbaar was voor het sei-

zoen 2015-2016 (Fluenz Tetra®), zal niet beschikbaar zijn voor het seizoen 2016-2017. De influenzavaccins voor het seizoen 2016-2017 zullen op onze website vermeld worden met de update van augustus 2016. Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, kan de apotheker zowel één van de trivalente vaccins als het tetravalente vaccin afleveren.

Wijzigingen in de samenstelling t.o.v. het influenzaseizoen 2015-2016

- Voor de *trivalente vaccins* zijn de influenza A/H3N2-component en de influenza B-component gewijzigd. Voor de influenza A/H3N2-component is de stam A/Switzerland/9715293/2013 vervangen door de stam A/Hong Kong/4801/2014. De wijziging van de influenza-B-component (van B-Yamagata-lijn naar B-Victoria-lijn) heeft te maken met het feit dat tijdens het influenzaseizoen 2015-2016 de circulerende influenza B-virussen vooral behoorden tot de Victorialijn (bron voor België: WIV: https://influenza.wiv-isp.be/nl/Documents/Influenza_2016_23.pdf).

-Voor het *tetravalente vaccin* is, zoals voor de trivalente vaccins, de influenza A/H3N2-component gewijzigd.

Is een trivalent of tetravalent vaccin te verkiezen? [zie ook bericht van 6 juni 2016 in de rubriek “Goed om te weten”]

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat de risicopopulaties vorig griepseizoen beter beschermd waren tegen ernstige morbiditeit en mortaliteit met een tetravalent vaccin dan met een trivalent vaccin.

-Voor de *volwassenen die behoren tot de risicogroepen* blijft ons oordeel, zoals vermeld in de Folia van juli 2015 en maart 2016, dat er weinig argumenten zijn om een voorkeur te geven aan een trivalent dan wel een tetravalent vaccin.

-Voor de *kleine groep kinderen die tot de risicogroepen behoren* (bv. kinderen onder immunosuppressiva) zijn er wel argumenten om te kiezen voor een tetravalent vaccin: bij kinderen is de ziektelast door influenza B-virusinfectie groter dan bij volwassenen, en kinderen hebben nog (bijna) geen contact gehad met influenza B, en hebben dus nog geen enkele immuniteit tegen influenza B opgebouwd.

De risicogroepen

Prioriteit dient te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad voor het seizoen 2015–2016 zijn te vinden in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 12.1.1.5): o.a. personen vanaf de leeftijd van 6 maanden met een onderliggende chronische aandoening ter hoogte van longen, hart, lever, nieren, of met immuniteitsstoornissen; zwangere vrouwen in het 2de of 3de trimester; personen ouder dan 65 jaar; personen die in een instelling verblijven. Op het ogenblik van het ter perse gaan van dit artikel was er nog geen informa-

tie of de risicogroepen voor het influenza-seizoen 2016–2017, zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad, dezelfde blijven dan wel gewijzigd worden (situatie op 15/06/16).

2.De neuraminidase-inhibitoren

Op basis van een *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, wanneer gestart binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, behandeling van volwassenen met oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur vermindert, dit echter ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken); een effect op de influenzacomPLICATIES werd niet aangetoond. Een nieuwe meta-analyse van gerandomiseerde studies door dezelfde groep van onderzoekers leidt tot dezelfde conclusie.

De onderzoekers evalueerden daarenboven, op basis van observationele gegevens verzameld tijdens de H1N1-pandemie van 2009, het effect van oseltamivir op de mortaliteit door H1N1-virusinfectie. De resultaten tonen geen daling van de mortaliteit, dit in tegenstelling tot eerdere meta-analyses van observationele studies, die wel een daling toonden. Deze tegengestelde conclusies hebben blijkbaar alles te maken met de manier waarop de data statistisch worden geanalyseerd. De controverse over het effect van oseltamivir op de mortaliteit tijdens de H1N1-pandemie blijft dus bestaan. [www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-42#hometab0; *BMJ* 2016;353:i3077 (doi: 10.1136/bmj.i3077); *BMJ* 2016;353:i3064 (doi:10.1136/bmj.i3064)]

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

- **Clevidipine (Cleviprex®▼;** hoofdstuk 1.6.1.) is een dihydropyridinecalciumantagonist voor intraveneus gebruik met als indicatie het verlagen van de bloeddruk in de perioperatieve periode. De ongewenste effecten van clevidipine zijn deze van de andere dihydropyridines (vooral perifere vasodilatatie, hypotensie en reflextachycardie). Er is geen bewijs dat clevidipine doeltreffender is dan nicardipine, een andere dihydropyridine voor intraveneus gebruik, om postoperatieve mortaliteit en klinische complicaties als gevolg van visceraal lijden, te verminderen¹.

- De associatie van **geconjugeerde oestrogenen 0,45 mg + bazedoxifeen 20 mg (Duavive®;** hoofdstuk 6.3.5.) heeft als indicatie de behandeling van symptomen te wijten aan oestrogeentekort bij postmenopauzale vrouwen met baarmoeder bij wie de associatie van progestagenen aan oestrogenen niet geschikt is (bv. vrouwen met dens borstweefsel en bijgevolg een verhoogd risico van borstkanker). Bazedoxifeen, een selectieve oestrogeenreceptormodulator, werkt als agonist ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en wordt reeds gebruikt bij postmenopauzale osteoporose (Conbriza®, zie 9.5.4.1.). Ter hoogte van het borstweefsel en het endometrium heeft bazedoxifeen een antagonistische werking ter hoogte van de oestrogeenreceptoren. Bazedoxifeen zou door zijn werking op het endometrium het risico van endometriumhyperplasie verminderen. De ongewenste effecten en

contra-indicaties van de associatie zijn deze van de bestanddelen (zie 6.3.1. en 9.5.4. in het Repertorium). Het risico van veneuze trombo-embolie is verhoogd, gezien zowel de oestrogenen als bazedoxifeen dit risico verhogen. In de klinische studies was er met de associatie van geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen een significante daling van de frequentie en de ernst van de warmteopwellingen ten opzichte van placebo (74% versus 50%), en amenorroe werd gezien bij 97% van de vrouwen. De associatie had weinig effect op de klachten te wijten aan vaginale atrofie. Het positief effect van de associatie op de botdensiteit was gelijkaardig aan dit bekomen met bazedoxifeen alleen. Het effect op het risico van borstkanker of ovariumkanker is niet bekend. De gegevens bij vrouwen ouder dan 65 jaar zijn beperkt. Er zijn geen vergelijkende studies met andere substitutiebehandelingen tijdens de menopauze. Bij gebrek aan beschikbare gegevens en gezien de onzekerheden in verband met de risicobatenverhouding, lijkt de plaats van de associatie van geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen gering. De kostprijs ervan is daarenboven veel hoger dan deze van de andere menopauzale substitutietherapieën, en Duavive® wordt niet terugbetaald (situatie op 15/06/16).²

- De specialiteit **Saxenda®▼** (hoofdstuk 20.2.), op basis van **liraglutide**, heeft als indicatie de behandeling van overgewicht bij personen met obesitas (BMI > 30 kg/m²), of met overgewicht (BMI > 27 kg/m²)

1 *La Revue Prescrire* 2014;34:498

2 *Pharma Sel* 2015 ;31 :39-42 ; www.vidal.fr/actualites

geassocieerd aan minstens één comorbiditeitsfactor. Deze nieuwe indicatie van liraglutide werd reeds besproken in de Folia van maart 2015. Liraglutide is een GLP-1-analoog die ook gebruikt wordt bij type 2-diabetes (Victoza®; zie 5.1.6.). De aanbevolen dosis bij de aanpak van obesitas is hoger (3 mg p.d.) dan deze gebruikt bij diabetes (0,6 à 1,8 mg p.d.). De meest frequente ongewenste effecten van hooggedoseerd liraglutide zijn gastro-intestinale last en galstenen; pancreatitis en schildklierstoornissen werden eveneens gerapporteerd. In klinische studies leidde inname van liraglutide tot een gering gewichtsverlies (gemiddeld 5% na één jaar); het effect van liraglutide op de complicaties van obesitas is niet bekend. Zoals met de andere geneesmiddelen gebruikt bij obesitas is er een progressieve gewichtstoename bij stoppen van de behandeling. Bij gebrek aan bewijs van doeltreffendheid op lange termijn en gezien het mogelijk ernstig risico van ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, lijkt de plaats van liraglutide bij de aanpak van obesitas gering.³

- **Zalviso®** (hoofdstuk 18.1.2.), op basis van het narcotische analgeticum **sufentanil in een vorm voor sublinguaal gebruik**, heeft als indicatie de behandeling van acute postoperatieve pijn. Sufentanil bestaat reeds in inspuitsbare vorm voor gebruik in de anesthesie. De tabletten van Zalviso® worden in het ziekenhuis door de patiënt zelf toegediend door middel van het daarvoor voorziene toedieningssysteem, dit gedurende een maximale duur van 72 uur. Er is

geen bewijs dat sufentanil superieur is aan de andere narcotische analgetica die gebruikt worden bij acute postoperatieve pijn en er dient rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van deze specialiteit.

- **Eliglustat (Cerdelga®▼)**; hoofdstuk 20.3.) is, zoals miglustaat (Zavesca®), een inhibitor van het glucosylceramidesynthase die langs orale weg gebruikt wordt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher type 1. Er zijn geen vergelijkende studies met miglustaat, en het is niet aangetoond dat eliglustat of miglustaat langs orale weg doeltreffender is dan imiglucerase langs intraveneuze weg. Eliglustat is een weesgeneesmiddel.⁴

- De specialiteit **Dytenzide®** (hoofdstuk 1.4.3.), op basis van **hydrochloorthiazide** en **triamteren**, is uit de markt genomen. Er bestaat dan ook geen specialiteit meer op basis van het kaliumsparend diureticum triamteren.

- De specialiteit **Cibacen®** (hoofdstuk 1.7.1.), op basis van **benazepril**, een angiotensineconversie-enzym-inhibitor, is uit de markt genomen. Er bestaat in België geen specialiteit meer op basis van benazepril.

- De specialiteit **Locabiotol®** (hoofdstuk 17.4.2.) op basis van **fusafungine**, die gebruikt werd als spray bij bovenste luchtweginfecties, werd uit de markt genomen op vraag van het Europees *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*. Het PRAC stelt dat de risico-batenverhouding van fusafungine ongunstig is, vooral omwille van ernstige allergische reacties.⁵

3 La Revue Prescrire 2015;35:486-90; Folia maart 2015; Folia juni 2016 « De Transparantiefiche: een update »

4 La Revue Prescrire 2016;36:256-7

5 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "fusafungine"; www.fagg.be > zoekterm "fusafungine" (bericht van 04/05/16)

ALOPECIA EN GENEESMIDDELEN

Alopecia is een partiële of totale, tijdelijke of definitieve uitval van het hoofdhaar en/of het haar elders op het lichaam. Dit kan één of meerdere zones treffen of diffuus zijn. Alopecia kan plotseling optreden of een traag progressief beloop kennen. Er zijn diverse oorzaken gekend: hormonale stoornissen (bv. hyperandrogenie, schildklierstoornissen), voedingstekorten (bv. ijzertekort), auto-immuunziekten (bv. lupus, sclerodermie), infecties, ontstekingen, tumoren, fysiek of emotioneel trauma, evenals sommige intoxicaties (bv. met kwik of arseen) en inname van geneesmiddelen. Haaruitval kan belangrijke psychologische gevolgen hebben.

In een recent artikel uit *La Revue Prescrire* [2016;36:20-9] wordt de stand van zaken gegeven over de geneesmiddelen waarvan het vermoeden van betrokkenheid bij alopecia het grootst is. Het causale verband tussen alopecia en inname van een geneesmiddel is soms moeilijk vast te stellen: het mechanisme achter de haaruitval is dikwijls onbekend; andere oorzaken kunnen een rol spelen; de incidentie van dit ongewenste effect is soms laag.

Alopecia werd vooral beschreven met volgende geneesmiddelen.

- Antitumorale middelen.
- De azoolantimycotica (vooral bij langdurige behandeling met hoge doses).
- De interferonen.
- Vele immunosuppressiva: o.a. leflunomide en teriflunomide, ciclosporine, tacrolimus, TNF-remmers.
- Lithium.

Alopecia werd, waarschijnlijk met een lagere incidentie, ook beschreven met

onder andere volgende geneesmiddelen.

- Hormonale behandelingen: testosteron, danazol en tibolon (alopecia gerelateerd aan de androgene eigenschappen van deze geneesmiddelen), bicalutamide, progestagenen, clomifeen, tamoxifen, aromatase-inhibitoren, thyreostatica.
- Vitamine A (teken van chronische intoxicatie) en de retinoïden acetreteine, isotretinoïne en tretinoïne.
- Antihypertensiva: calciumantagonisten (o.a. verapamil, nifedipine), β -blokkers (ook bij toediening via het oog), ACE-inhibitoren.
- Amiodaron.
- Heparines (vooral bij langdurig gebruik), vitamine K-antagonisten.
- Hypolipemiërende middelen (o.a. statines).
- Selectieve serotonine-heropnameremmers (o.a. fluoxetine), noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers (o.a. venlafaxine), agomelatine.
- Valproïnezuur.
- Diverse antivirale middelen (o.a. boceprevir, daclatasvir, antiretrovirale middelen), antibiotica (o.a. nitrofurantoïne) en antiparasitaire middelen (o.a. chloroquine, mefloquine).

Wanneer de kans groot is dat een behandeling alopecia zal veroorzaken (zoals dit het geval is met antitumorale middelen) dient de patiënt vooraf ingelicht te worden opdat deze zich zou kunnen voorbereiden op dit ongewenste effect, en kan de patiënt gerustgesteld worden dat dergelijke alopecia dikwijls reversibel is.

