

ARTIKEL

Influenza 2017 - 2018

Voor het seizoen 2017 – 2018 geldt, zoals vorig seizoen, dat er enkel voor jonge kinderen klinisch relevante argumenten zijn om een tetravalent influenzavaccin te verkiezen boven een trivalent influenzavaccin. Er zijn geen betrouwbare studiegegevens om de impact van vaccinatie van personen werkzaam in de gezondheidssector correct te kunnen evalueren. Studiegegevens uit Nederland helpen om de doeltreffendheid van het influenzavaccin beter in te schatten.

GOED OM TE WETEN

Canagliflozine bij type 2- diabetes: gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire eindpunten maar verhoogd risico van amputatie t.h.v. de onderste ledematen

RECENTE INFORMATIE: juli 2017



Nieuwigheden in de oncologie:

- alectinib (Alecensa®)
- ramucirumab (Cyramza®)



Schrappingen:

- aliskiren (Rasilez®, Rasilez HCT®)
- zafirlukast (Accolate®)
- retigabine (Trobalt®)
- promethazine (Phenergan®)
- difterie-tetanusvaccin (Tedivax pro Adulto®)

Deze maand in de Folia

In dit nummer van de Folia verschijnt het jaarlijks artikel over influenzavaccinatie. Een belangrijke vraag daarbij is hoe te kiezen tussen een trivalent en een tetravalent vaccin. De Vlaamse overheid heeft gekozen om het trivalent vaccin gratis ter beschikking te stellen aan residenten van erkende woonzorgcentra in Vlaanderen. De argumenten voor deze keuze worden niet gecommuniceerd aan de artsen die instaan voor de vaccinatie van hun eigen patiënten. Ter info, door de Federatie Wallonië-Brussel wordt er geen influenzavaccin via een apart circuit gratis ter beschikking gesteld aan residenten van woonzorgcentra.

Een wetenschappelijk onderbouwde evaluatie van de eventuele klinische relevantie van een verschil in doeltreffendheid draagt nochtans bij tot de keuze voor een specifiek influenzavaccin voor de individuele patiënt. Ook de argumenten om influenzavaccinatie bij personen werkzaam in de gezondheidssector aan te bevelen, worden dikwijls onvoldoende kritisch besproken wanneer hierover gecommuniceerd wordt. Het is inderdaad niet gemakkelijk om onzekerheden te erkennen en hierover te communiceren, zeker wanneer een aanvoelen en indirecte argumenten soms tot een vaste overtuiging hebben geleid.

Influenza 2017 - 2018

- Voor het seizoen 2017 – 2018 zullen twee tetravalente influenzavaccins en één trivalent influenzavaccin beschikbaar zijn; het zijn alle “geïnactiveerde” vaccins. Bij adolescenten en volwassenen zijn er geen klinisch relevante argumenten om een voorkeur te geven aan een trivalent of een tetravalent vaccin; bij kinderen verdient een tetravalent vaccin de voorkeur. Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de personen met risico van complicaties.

- In België en elders wordt vaccinatie tegen influenza van personen werkzaam in de gezondheidssector aanbevolen, met als belangrijkste verwachting kwetsbare patiënten te beschermen. Volgens twee recente analyses is de onderbouwing voor deze aanbeveling niet sterk, en is de beschikbare evidentie enerzijds onvoldoende om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar laat ze anderzijds niet toe om initiatieven te verwerpen die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen.

- Een Nederlands onderzoek concludeert dat het dominant-circulerende virustype en de matching met de vaccinstammen bepalende factoren zijn voor de doeltreffendheid van het influenzavaccin. In slechts 4 van de in deze studie 11 onderzochte seizoenen was er matching, met in die seizoenen een doeltreffendheid van 40%.

Samenstelling en specialiteiten van de influenzavaccins 2017-2018

Voor het influenzaseizoen 2017-2018 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) volgende samenstelling aanbevolen.

Trivalente influenzavaccins

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 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”).

Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2016-2017 een aanpassing van de stam van de H1N1-component; de andere componenten zijn ongewijzigd. Alle specialiteiten (op basis van geïnactiveerd influenzavirus) beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2017-2018. Het gaat over de volgende specialiteiten.

- Trivalent vaccin: Influvac S®.

- Tetravalente vaccins: α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®.

Deze vaccins zullen op onze website vermeld worden met de update van augustus 2017.

Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker zowel één van de tetravalente vaccins als het trivalente vaccin afleveren.

Een trivalent of een tetravalent vaccin ?

- Bij *adolescenten* en *volwassenen* zijn er geen klinisch relevante argumenten om een voorkeur te geven aan een trivalent dan wel een tetravalent vaccin. Beide types vaccins bieden gelijkwaardige bescherming tegen influenza A, het gevaarlijkste type bij volwassenen.
- Bij *kinderen* 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 jonge kinderen hebben nog weinig of geen contact gehad met influenza B, en hebben dus nog geen immuniteit tegen influenza B opgebouwd.
- De Hoge Gezondheidsraad geeft in haar [advies voor het influenzaseizoen 2017-2018](#) geen duidelijke voorkeur voor de keuze tussen een trivalent en een tetravalent vaccin, behalve dat een tetravalent vaccin wordt aanbevolen voor kinderen ouder dan 3 jaar die behoren tot de risicogroepen en voor zwangere vrouwen.

- De aanbeveling van de HGR om de tetravalente vaccins pas te gebruiken vanaf de leeftijd van 3 jaar, is gebaseerd op de informatie in de SKP's van α-Rix-Tetra® en Vaxigrip Tetra®: daarin wordt vermeld dat doeltreffendheid en veiligheid niet zijn vastgesteld bij kinderen jonger dan 3 jaar. In de SKP's van het trivalent vaccin wordt vermeld dat het kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden, en dat “de klinische gegevens bij kinderen van 6 tot 35 maanden beperkt zijn.” Er zijn wetenschappelijk gezien geen voor de hand liggende argumenten om te denken dat de tetravalente vaccins bij de zeer jonge kinderen minder veilig zouden zijn dan de trivalente vaccins. In studies met andere, in België niet-gespecialiseerde tetravalente vaccins (waarvan sommige volgens de SKP kunnen gebruikt worden vanaf 6 maanden) bleken er, ten opzichte van trivalente vaccins, weinig verschillen in het veiligheidsprofiel, tenzij dat er met het tetravalente vaccin een geringe toename in reacties ter hoogte van de injectieplaats was (Bron: Centers for Disease Control and Prevention, Verenigde Staten, via www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm).

- De aanbeveling om ook bij zwangere vrouwen bij voorkeur het tetravalente vaccin te gebruiken, heeft te maken met de hypothese dat vaccinatie van de zwangere vrouw leidt tot bescherming van de pasgeborene (zie daaromtrent ook [Folia november 2013 “Vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen”](#)).

Prioritaire vaccinatie van de risicogroepen

Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen zoals vastgelegd door de [Hoge Gezondheidsraad voor het seizoen 2017-2018](#) zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen, en zijn te

vinden in het [Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium \(hoofdstuk 12.1.1.5\)](#). De belangrijkste doelgroep voor vaccinatie zijn de personen met risico van influenzacomPLICATIES.

De Hoge Gezondheidsraad heeft voor seizoensgebonden influenza de risicogroepen gedefinieerd, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen. Het gaat om volgende groepen.

- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.

- zwangere vrouwen in het tweede of derde zwangerschapstrimester;
- patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen of aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);

- personen vanaf 65 jaar;
- personen die in een instelling opgenomen zijn;
- kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.

- Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector.

- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als

- de risicopersonen van groep 1;
- kinderen jonger dan 6 maanden.

- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie onder andere ook aan bij "personen werkzaam in de gezondheidssector".

Vaccinatie tegen influenza van personen werkzaam in de gezondheidssector

In België, zoals in vele andere landen, wordt aan personeel werkzaam in de gezondheidssector aanbevolen om zich te laten vaccineren tegen influenza, met als belangrijkste verwachting kwetsbare patiënten te beschermen. De studies die meestal worden geciteerd om deze aanbeveling te onderbouwen, zijn vier cluster-gerandomiseerde studies, d.w.z. studies waarbij de randomisatie niet gebeurt per individu, maar wel per groep individuen, waar bijvoorbeeld in sommige instellingen wel, en in andere niet wordt gevaccineerd. De vier dergelijke studies die hierover werden gepubliceerd waren geïncorporeerd in een *Cochrane Review*¹ (laatste update 2016) over het effect van influenzavaccinatie van personen werkzaam in zorginstellingen voor 60-plussers op het optreden van influenza of de complicaties ervan bij de residenten; ze worden ook besproken in een kritische analyse in *PLoS ONE*² (2017). Het besluit van zowel de *Cochrane Review* als de *PLoS ONE*-analyse is dat er geen overtuigend bewijs van bescherming is, en dat de vier studies belangrijke methodologische beperkingen vertonen (hoog risico van bias, onvoldoende statistische power voor de klinische eindpunten). Op basis van deze studies is een gefundeerd advies over het effect van vaccinatie van het gezondheids personeel op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt niet mogelijk. Er is nood aan kwaliteitsvolle studies die toelaten het effect van de vaccinatie beter in te schatten. De auteurs

van het artikel in *PLoS ONE* besluiten dat de evidentie onvoldoende is om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar evenmin toelaat om initiatieven te verwerpen die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen.

- De *Cochrane Review*¹ toonde geen statistisch significant effect van influenzavaccinatie van gezondheids personeel op het optreden van laboratorium-bevestigde influenza-infectie of de complicaties ervan bij de residenten (lage luchtweginfectie, hospitalisatie omwille van luchtwegaandoening, sterfte door luchtwegaandoening, globale sterfte). De auteurs van de *Cochrane Review* wijzen op het hoge risico van bias in de studies (vooral door twijfel over de blindering, hoge studie-uitval en de onvolledige vaccinatie in de interventiegroep) en lage "power" voor de klinische eindpunten, waardoor de kwaliteit van de evidentie werd geklasseerd als "matig", "laag" of "zeer laag". De auteurs van de *Cochrane Review* besluiten dan ook dat er nood is aan evidentie van goede kwaliteit over het voordeel van vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel. Er is ook nood aan evidentie van goede kwaliteit over de werkzaamheid van de combinatie ervan met andere maatregelen die in mindere of meerdere mate de incidentie van influenza kunnen beïnvloeden: vaccinatie van de residenten, handen wassen, masker dragen, vroegtijdige detectie van laboratorium-bevestigde influenza, quarantaine van een afdeling of instelling bij een influenza-uitbraak, dadelijk opstarten van antivirale middelen, gezondheidswerkers met een influenza-achtig beeld vragen om thuis te blijven, en opname van nieuwe residenten vermijden tijdens een uitbraak.

- Volgens de auteurs van de analyse in *PLoS ONE*² is in de vier betrokken studies het beschermend effect op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de residenten door vaccinatie van het gezondheids personeel sterk overschat, wat te maken heeft met de opzet van de studies. Er blijft volgens de auteurs van de analyse nog veel onduidelijkheid over de fractie van de morbiditeit en mortaliteit bij residenten die kan voorkomen worden door influenzavaccinatie van het personeel. De auteurs besluiten dat de huidige evidentie onvoldoende is om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar evenmin toelaat om initiatieven die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen te verwerpen.

Onderzoek naar de doeltreffendheid van influenzavaccinatie in Nederland

In een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd op basis van gegevens verzameld in de eerste lijn in Nederland over 11 influenzaseizoenen (2003/2004 tot 2013/2014), werd onderzocht wat de relatie is tussen de circulerende influenzavirussen, de "match" met het vaccin en de doeltreffendheid van het influenzavaccin (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza-infectie).³ Ondanks de beperkingen inherent aan observationeel onderzoek, zijn een aantal bevindingen interessant. In 7 van de 11 seizoenen was er "mismatch", d.w.z. dat er geen overeenkomst was tussen de circulerende influenzavirussen en de influenzastammen in het vaccin. In de seizoenen met mismatch was de bescherming beperkt: slechts 20% (statistisch niet significant); in de seizoenen met volledige of gedeeltelijke match was de bescherming 40% (statistisch significant). Het influenzavaccin had globaal gezien een grotere doeltreffendheid tegen de influenzavirussen A/H1N1 en

A/H1N1/pdm09 en de twee influenza B-viruslijnen, en een lagere doeltreffendheid tegen de influenzavirussen A/H3N2. De bescherming van het influenzavaccin was vooral laag in de seizoenen waarin de A/H3N2-virussen de dominant circulerende virussen waren. De onderzoekers besluiten dat de procedures voor vaccinproductie dringend moeten verbeterd worden, en dat meer inzicht nodig is in de factoren die de bescherming van het vaccin tegen infecties door het A/H3N2-virus bepalen.

- De gegevens voor dit onderzoek werden verzameld in peilstations van NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn. "Patiënten" in dit patiënt-controle onderzoek (*case-control* studie) waren personen met een influenza-achtig beeld of acute luchtweginfectie bij wie een neus- en keelmonster positief was voor influenza A- of B-virus (n = 1.422). "Controles" waren personen met een influenza-achtig beeld of acute luchtweginfectie bij wie het monster negatief was (n = 3.410).
- De doeltreffendheid van de vaccinatie werd uitgedrukt als IVE (*influenza vaccine effectiveness*), d.w.z. $(1 - \text{odds ratio}) \times 100\%$, waarbij de *odds ratio* (OR) de ratio is tussen de kans op influenzavaccinatie tussen "patiënten" en "controles".
- De IVE over alle seizoenen was 29% (95%-BI: 11-43).
- De IVE was 40% (95%-BI: 18 tot 56) voor de seizoenen waarin er een volledige of gedeeltelijke vaccinmatch was (4 van de 11 seizoenen).
- De IVE was 20% (95%-BI: -5 tot 38) voor de seizoenen met een mismatch (7 van de 11 seizoenen).

- De IVE over alle seizoenen voor de verschillende subtypes was als volgt (onafhankelijk van match of mismatch).
 - Tegen influenza A/H1N1 (tot en met seizoen 2008-2009): 77% (95%-BI: 37 tot 92),
 - Tegen influenza A/H1N1/pdm09 (vanaf seizoen 2009-1010): 47% (95%-BI: 22 tot 64)
 - Tegen influenza A/H3N2: 20% (95%-BI: -4 tot 38)
 - Tegen influenza B: 64% (95%-BI: 50 tot 74).

Specifieke bronnen

- 1 Thomas RE, Jefferson T en Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187. (doi: [10.1002/14651858.CD005187.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005187.pub5).)
- 2 De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, Gardam M, Lemieux C, Yassi A, et al. (2017) Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement. PLoS ONE 12(1): e0163586. (doi:[10.1371/journal.pone.0163586](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163586)); via <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163586>
- 3 van Doorn E, Darvishian M, Dijkstra F, Bijlsma MJ et al. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland*. Dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend. Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1648
Eveneens verschenen als: Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, Bijlsma MJ et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: The Importance of Circulating Influenza Virus Types and Subtypes. PLoS ONE 2017;12(1):e0169528 (via <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169528>)

Canagliflozine bij type 2- diabetes: gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire eindpunten maar verhoogd risico van amputatie t.h.v. de onderste ledematen

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 27/06/17]

De resultaten van het CANVAS Program, een groepering van de CANVAS-studie en de CANVAS-R-studie, uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico tonen met canagliflozine een vermindering van het primaire, gecombineerd cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA), maar dit ten koste van ongewenste effecten waaronder een verdubbeling van het risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen. De resultaten tonen echter geen statistisch significante vermindering van de afzonderlijke eindpunten: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Er kan geen conclusie worden getrokken wat betreft de eventuele effecten van canagliflozine op de progressie van nierlijden.

Canagliflozine is, zoals dapagliflozine en empagliflozine, een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glycosurie. Recent werd een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit met empagliflozine vastgesteld in de EMPA-REG-studie [zie Folia november 2015 en februari 2017].

Het CANVAS Program

De resultaten van het CANVAS Program met canagliflozine zijn onlangs gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*¹. Het CANVAS Program heeft als doel het effect van canagliflozine op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes, en de cardiovasculaire en renale veiligheid van canagliflozine te evalueren bij diabetici met een hoog cardiovasculair risico. Om te komen tot een voldoende hoog aantal events en een voldoende hoge statistische power, werden in het CANVAS Program de gegevens gegroepeerd van twee gerandomiseerde studies met verschillende duur (CANVAS en CANVAS-R)², wat geen conventionele werkwijze is.

Het CANVAS Program groepeerde de gegevens van twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies: de CANVAS-studie (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) met een duur van 6 jaar die de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine evalueerde, en de CANVAS-R-studie (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study- Renal*) met een duur van 2 jaar die de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine en de effecten van canagliflozine op de progressie van nierlijden evalueerde. In totaal waren er 10.142 patiënten geïncludeerd waaronder 65% met antecedenten van cardiovasculaire events en 35% met minstens 2 cardiovasculaire risicofactoren; de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 63,3 jaar. In de CANVAS-studie werden de patiënten gerandomiseerd naar 3 groepen (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg of

placebo), in de CANVAS-R-studie naar 2 groepen (canagliflozine 100 mg of placebo). De mediane follow-up in CANVAS Program bedroeg 126 weken (296 weken in CANVAS; 108 weken in CANVAS R).

Effecten van canagliflozine op de cardiovasculaire eindpunten

Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident (CVA). De resultaten wijzen met canagliflozine op een statistisch significante vermindering van 14% van het gecombineerd eindpunt [26,9 events/1.000 patiënten per jaar (canagliflozine) versus 31,5 events/1.000 patiënten/jaar (placebo); *hazard ratio* 0,86 (95%-BI 0,75 tot 0,97)]. De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 217 voor 1 jaar behandeling, d.w.z. dat 217 patiënten moesten behandeld worden gedurende 1 jaar om één bijkomend cardiovasculair event te vermijden. De resultaten tonen echter geen statistisch significante vermindering van de afzonderlijke eindpunten cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA (secundaire eindpunten). De resultaten wijzen op een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen [*hazard ratio* 0,67 (95%-BI 0,52 tot 0,87)] maar, zoals de onderzoekers zelf signaleren, moeten deze resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd, gezien het geringe aantal events.

Effecten van canagliflozine op de renale eindpunten

De resultaten in verband met de renale eindpunten (secundaire eindpunten) wijzen op een vermindering van de progressie van albuminurie [*hazard ratio* 0,73 (95%-BI 0,67 tot 0,79)] en van verslechtering van de nierfunctie [*hazard ratio* 0,60 (95%-BI 0,47 tot 0,77)]. Zoals de onderzoekers zelf signaleren, moeten deze resultaten echter eveneens voorzichtig worden geïnterpreteerd, gezien het geringe aantal events.

Veiligheid van canagliflozine

Naast de bekende ongewenste effecten van de gliflozinen (vooral gastro-intestinale last, polyurie, dysurie, urogenitale infecties, dehydratie, hypotensie), tonen de resultaten met canagliflozine een verdubbeling van het risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen. De toename werd gezien met de 100 mg-dosis en de 300 mg-dosis; er was geen dosis-afhankelijk effect. Het aantal amputaties bedroeg 6,3 amputaties/1.000 patiënten/jaar (canagliflozine) versus 3,4 amputaties/1.000 patiënten/jaar (placebo), wat overeenkomt met een *hazard ratio* van 1,97 (95%-BI 1,41 tot 2,75) en een *Number Needed to Harm* (NNH) van 345 voor 1 jaar behandeling; dit betekent dat op 345 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld werden met canagliflozine, er 1 bijkomend geval van amputatie was ten opzichte van placebo. Het risico was het hoogst bij patiënten met antecedenten van amputatie of perifere arteriopathie. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)

en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) publiceerden een waarschuwing in dit verband [zie verder bij de commentaren van het BCFI].

Commentaren van het BCFI

- De resultaten van het CANVAS *Program* wijzen op een gunstig effect van canagliflozine op bepaalde cardiovasculaire eindpunten, een effect dat ook met empagliflozine werd gezien in de EMPA-REG-studie. De resultaten van het CANVAS *Program* moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat ze niet toelaten duidelijke conclusies te trekken in verband met het effect op de cardiovasculaire mortaliteit.
- De aandacht dient gevestigd worden op het feit dat de patiënten in het CANVAS *Program* gemiddeld een minder hoog cardiovasculair risico hadden dan de patiënten in de EMPA-REG-studie. In het CANVAS *Program* had 65% van de patiënten cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie) en 35% van de patiënten vertoonde cardiovasculaire risicofactoren (primaire preventie); in de EMPA-REG-studie waren daarentegen enkel patiënten met cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie) geïnccludeerd.
- In verband met de mogelijke effecten van canagliflozine op de evolutie van nierlijden kunnen geen conclusies worden getrokken omwille van het geringe aantal patiënten met nieraantasting en het geringe aantal gerapporteerde events.
- Het mechanisme van de verhoging van het risico van amputatie van de onderste ledematen dat gezien werd met canagliflozine, is niet bekend en het is niet duidelijk in hoeverre het zou kunnen gaan om een ongewenst effect van de klasse van de gliflozinen. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)³ en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ publiceerden een waarschuwing in verband met de mogelijke verhoging van het risico van amputatie bij patiënten behandeld met gliflozinen.

In verband met canagliflozine (en de andere gliflozinen) en risico van amputatie van de onderste ledematen meldt het **Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** het volgende.

- Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)³ en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ vestigen de aandacht, op basis van de CANVAS- en de CANVAS-R-studie, op een mogelijke verdubbeling van het risico van amputatie van de onderste ledematen bij diabetici behandeld met canagliflozine. Het mechanisme achter dit risico (misschien door volumedepletie) is niet duidelijk. Naast de algemene risicofactoren (slecht gecontroleerde diabetes, cardiovasculaire aandoening, perifere neuropathie) werden geen andere risicofactoren vastgesteld.

- Analyse van de gegevens met de andere gliflozinen (met inbegrip van de EMPA-REG-studie met empagliflozine) toont geen signaal van verhoogd risico van teen- of voetamputatie, maar de gegevens zijn beperkt en deze gegevens werden in de studies niet systematisch geregistreerd. In afwachting van meer gegevens, concludeert het EMA dat een klasse-effect niet kan uitgesloten worden. Het risico van amputatie zal dan

ook in de SKP's en bijsluiters van alle gliflozinen opgenomen worden.

- In afwachting van bijkomende gegevens lijken een aantal voorzorgsmaatregelen voor canagliflozine en de andere gliflozinen aangewezen.

• Patiënten behandeld met een gliflozine moeten extra aandacht besteden aan preventieve voetverzorging, en elk probleem ter hoogte van de voeten (ulceratie, verwonding, infectie, pijn, ontkleuring) zo snel mogelijk melden.

• Voor canagliflozine wordt bijkomend aanbevolen om patiënten met risicofactoren voor teenamputatie (antecedenten van amputatie, perifere vasculaire aandoeningen, perifere neuropathie) extra op te volgen en hen te wijzen op het belang van een adequate hydratatie. Daarenboven dient overwogen te worden om inname van canagliflozine te stoppen bij patiënten die complicaties zoals ulcus, infectie, osteomyelitis en gangreen ontwikkelen ter hoogte van de extremiteiten.

- Als **besluit** kan gesteld worden dat de resultaten van het CANVAS *Program* wijzen op een gunstig effect van canagliflozine op bepaalde cardiovasculaire eindpunten, een effect dat ook met empagliflozine werd gezien in de EMPA-REG-studie. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, laten ze niet toe conclusies te trekken betreffende een vermindering van de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes. Deze studies laten enkel toe te besluiten dat gliflozinen veilig zijn bij patiënten met hoog cardiovasculair risico.

Specifieke bronnen

1 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* June 12, 2017 (doi : 10.1056/NEJMoa1611925)

2 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017 ; 1-10 (doi: 10.1111/dom.12924)

3 EMA. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines. Via www.ema.europa.eu > Advanced document search > zoekterm: "SGLT2 inhibitors" (documenten van 08/05/2017)

4 FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). bericht van 16/05/17. Via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm

Recente informatie juli 2017



Nieuwigheden in de oncologie:

- alectinib (Alecensa®)
- ramucirumab (Cyramza®)



Schrappingen:

- aliskiren (Rasilez®, Rasilez HCT®)
- zafirlukast (Accolate®)
- retigabine (Trobalt®)
- promethazine (Phenergan®)
- difterie-tetanusvaccin (Tedivax pro Adulto®)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen)



Nieuwigheden in de oncologie

alectinib

Alectinib (**Alecensa**®▼; hoofdstuk 13.7.) is, zoals crizotinib en ceritinib, een ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)-tyrosinekinaseremmer. Deze middelen hebben als indicatie de behandeling van gevorderde, ALK-positieve niet-kleincellige longkanker; alectinib is enkel vergund voor gebruik bij patiënten die eerder zijn behandeld met crizotinib. Dit geneesmiddel werd door het EMA vergund onder "*conditional approval*", d.w.z. op basis van beperkte gegevens en mits jaarlijkse evaluatie door het EMA van de nieuwe gegevens betreffende zijn doeltreffendheid op lange termijn. De voornaamste ongewenste effecten van alectinib zijn: hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, bradycardie, myalgie, visusstoornissen, rash; in tegenstelling tot ceritinib en crizotinib zijn er voor alectinib geen aanwijzingen van een QT-verlengend effect. Alectinib is een substraat van CYP3A4. Eén verpakking van 224 tabletten (kostprijs € 5.787) volstaat voor 4 weken behandeling. De specialiteit wordt niet terugbetaald (situatie op 01/07/17).¹

ramucirumab

Ramucirumab (**Cyramza**®▼; hoofdstuk 13.6), een monoklonaal antilichaam gericht tegen de VEGF-receptor, heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde maagkanker, colorectale kanker en niet-kleincellige longkanker, na falen van chemotherapie (o.a. een platinumderivaat). De voornaamste ongewenste effecten van ramucirumab zijn: gastro-intestinale problemen zoals fistels en perforatie, bloedingen, trombo-embolische events, arteriële hypertensie, stomatitis. In klinische studies leidde ramucirumab slechts tot een geringe toename in overleving (< 2 maanden). De kostprijs

bedraagt € 400 voor een flacon van 100 mg/10 ml en € 2.002 voor een flacon van 500 mg/50 ml (dosering: 8 mg/kg om de 2 weken of 10 mg/kg om de 3 weken, afhankelijk van de indicatie). De specialiteit wordt terugbetaald onder specifieke voorwaarden (situatie op 01/07/17).²



Schrappingen

aliskiren

De specialiteiten op basis van aliskiren (**Rasilez**®, hoofdstuk 1.7.3., en in associatie met het hydrochloorthiazide **Rasilez HCT**®, hoofdstuk 1.1.4.) zijn in België uit de markt genomen, en er zijn geen specialiteiten meer op basis van aliskiren. Aliskiren was de enige vertegenwoordiger van de klasse van de renine-inhibitoren en had als indicatie de behandeling van essentiële arteriële hypertensie. In tegenstelling tot de andere middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren, sartanen) was er voor aliskiren geen evidentie van een gunstig effect in termen van morbiditeit en mortaliteit; er was geen voordeel van aliskiren ten opzichte van de andere antihypertensiva [zie ook [Folia januari 2014](#)].

zafirlukast

De specialiteit **Accolate**®, op basis van zafirlukast (hoofdstuk 4.1.6.) is om commerciële redenen wereldwijd uit de markt genomen, en er bestaan geen specialiteiten meer op basis van zafirlukast. Zafirlukast is, zoals montelukast, een leukotriënenreceptorantagonist gebruikt bij de onderhoudsbehandeling van astma; montelukast is een alternatief.

retigabine


De specialiteit **Trobalt**®, een anti-epilepticum op basis van retigabine (hoofdstuk 10.7.2.8.) is wereldwijd uit de markt genomen. Het gebruik van retigabine was zeer beperkt omwille van de beperkte indicaties en ongewenste effecten (o.a. pigmentafzetting ter hoogte van de retina).

promethazine

De specialiteit **Phenergan**®, op basis van promethazine (hoofdstuk 12.4.1.2.), is in België uit de markt genomen om commerciële redenen. Promethazine was het enige injecteerbare H₁-antihistaminicum en was vaak aanwezig in de urgentietrouse. Promethazine wordt onder andere gebruikt in geval van ernstige allergische reacties gepaard gaande met urticaria, oedeem of jeuk (zie [Inl. 7.3.](#)). Het wordt ook, omwille van zijn uitgesproken anticholinerge eigenschappen, gebruikt bij de behandeling van acute dystonie veroorzaakt door antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide [zie ook [Folia augustus 2000](#)]. Promethazine kan ingevoerd worden uit het buitenland, bv. uit Nederland.

difterie-tetanusvaccin

Het vaccin tegen difterie-tetanus **Tedivax Pro Adulto**® (hoofdstuk 12.1.3.4.) is wereldwijd uit de markt genomen. Het vaccin tegen difterie-tetanus werd onder andere gebruikt voor de primovaccinatie en de herhalingsinertingen bij volwassenen, bv. in het kader van



vaccinatie tegen tetanus bij wonden. Het vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (Boostrix®) is een alternatief en wordt onder andere reeds aanbevolen voor de herhalingsinenting tegen difterie en tetanus vanaf de leeftijd van 14 jaar (zie [Tabel 12a](#) en [Tabel 12b](#) in het Repertorium). De kostprijs van Boostrix® is echter duidelijk hoger dan deze van Tedivax Pro Adulto® (€ 23,51 versus € 8,31).

Specifieke bronnen

1 [European public assessment report Alecensa](#)

2 [European public assessment report Cyramza](#) ; Ramucirumab. Cancers gastriques: très peu efficace. La Revue Prescrire 2015; 35: 810-813 ; Ramucirumab et cancer colorectal metastases. Peu de bénéfice sur la durée de vie et des effets indésirables. La Revue Prescrire 2016; 36: 815-817 ; Ramucirumab et cancer bronchique en 2e ligne. La Revue Prescrire 2017; 37: 337

Canagliflozine (en de andere gliflozinen) en risico van amputatie van de onderste ledematen

In verband met canagliflozine (en de andere gliflozinen) en risico van amputatie van de onderste ledematen meldt het **Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** het volgende.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)³ en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ vestigen de aandacht, op basis van de CANVAS- en de CANVAS-R-studie, op een mogelijke verdubbeling van het risico van amputatie van de onderste ledematen bij diabetici behandeld met canagliflozine. Het mechanisme achter dit risico (misschien door volumedepletie) is niet duidelijk. Naast de algemene risicofactoren (slecht gecontroleerde diabetes, cardiovasculaire aandoening, perifere neuropathie) werden geen andere risicofactoren vastgesteld.

Analyse van de gegevens met de andere gliflozines (met inbegrip van de EMPA-REG-studie met empagliflozine) toont geen signaal van verhoogd risico van teen- of voetamputatie, maar de gegevens zijn beperkt en deze gegevens werden in de studies niet systematisch geregistreerd. In afwachting van meer gegevens, concludeert het EMA dat een klasse-effect niet kan uitgesloten worden. Het risico van amputatie zal dan ook in de SKP's en bijsluiters van alle gliflozinen opgenomen worden.

In afwachting van bijkomende gegevens lijken een aantal voorzorgsmaatregelen voor canagliflozine en de andere

gliflozinen aangewezen.

- Patiënten behandeld met een gliflozine moeten extra aandacht besteden aan preventieve voetverzorging, en elk probleem ter hoogte van de voeten (ulceratie, verwonding, infectie, pijn, ontkleuring) zo snel mogelijk melden.
- Voor canagliflozine wordt bijkomend aanbevolen om patiënten met risicofactoren voor teenamputatie (antecedenten van amputatie, perifere vasculaire aandoeningen, perifere neuropathie) extra op te volgen en hen te wijzen op het belang van een adequate hydratatie. Daarenboven dient overwogen te worden om inname van canagliflozine te stoppen bij patiënten die complicaties zoals ulcus, infectie, osteomyelitis en gangreen ontwikkelen ter hoogte van de extremiteiten.

Specifieke bronnen

1 EMA. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines). Via www.ema.europa.eu > Advanced document search > zoekterm: "SGLT2 inhibitors" (documenten van 08/05/2017)

2 FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). bericht van 16/05/17. Via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm

Colofon

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)

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Alle informatie en volledig colofon:

www.bcfi.be

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.