

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2012
Volume 39
Nummer 9

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

> **blz. 73**

Recente informatie september 2012

> **blz. 75**

Terugbetaling van paracetamol bij chronische pijn

> **blz. 77**

5- α -reductase-inhibitoren en risico van prostaatkanker

> **blz. 79**

Goed om te weten: het Europese Geneesmiddelenagentschap schrapt osteoporose als indicatie voor calcitonine

> **blz. 80**

Geneesmiddelenbewaking: ernstige overgevoelighedsreacties met febuxostat

> **blz. 81**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De publicaties van het voorbije jaar bevestigen dat het belangrijk blijft antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn restrictief te gebruiken. Enerzijds hebben antibiotica slechts in een beperkt aantal gevallen een duidelijk positief effect op de *outcome*. Anderzijds zijn ze regelmatig de oorzaak van ongewenste effecten en dragen ze bij tot de ontwikkeling van resistentie. Als men toch besluit tot een behandeling met een antibioticum zijn zowel de keuze van het antibioticum als de posologie van groot belang. De nieuwe editie van de BAPCOC-antibioticagids die binnenkort ter beschikking komt, kan hierbij zeker helpen.

Paracetamol is in vele gevallen de eerste keuze voor de behandeling van pijn. Als paracetamol gebruikt wordt voor chronische pijn kan de financiële drempel voor de patiënt sterk verlaagd worden door gebruik te maken van de modaliteiten voor terugbetaling. De regelgeving is echter complex en daarom wordt in deze Folia uiteengezet wat deze mogelijkheden tot terugbetaling zijn.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

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 Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen 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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder 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:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

Zoals elk jaar wordt in dit oktobernummer van de Folia aandacht besteed aan het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties, gebaseerd op enkele recente publicaties. Ook de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” (update 2012, verder in deze tekst antibioticagids genoemd en binnenkort beschikbaar via www.health.belgium.be/antibiotics), gepubliceerd door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC), werd geraadpleegd. Noch de update van de antibioticagids, noch de recente publicaties wijzigen de basisaanbevelingen die tot op heden werden gepubliceerd in de Folia en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Toch lijkt het ons nuttig om nogmaals te benadrukken dat, om de ontwikkeling van resistentie tegen te gaan, het gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties zoveel mogelijk moet beperkt worden. De aandacht gaat vooral naar de pneumokok, de meest frequent voorkomende bacterie bij luchtweginfecties buiten het hospitaal waarvoor antibioticumbehandeling aangewezen is. Ondanks het aanvankelijke succes van de sensibilisatiecampagnes waarbij het percentage pneumokokken met verminderde gevoeligheid voor penicilline gedaald was van 15,1% in 2002 tot 7,4% in 2009, is dit percentage inderdaad opnieuw toegenomen. Volgens het nationale referentielaboratorium voor invasieve pneumokokkeninfecties, werd in België voor het jaar 2011 voor de pneumokok een graad van penicilline-resistentie gerapporteerd van 11,7%; het ging om

9,8% met intermediaire resistentie en slechts om 1,9% met volledige resistentie, wat betekent dat hoge doses amoxicilline bijna altijd doeltreffend blijven. Anderzijds wijzen meer en meer gegevens op soms ernstige ongewenste effecten van antibiotica; met de chinolonen gaat het o.a. om hepatotoxiciteit, huidrupties, tendinitis en peesruptuur, verlenging van het QT-interval met risico van *torsades de pointes*, hartfalen, en vooral bij ouderen stoornissen van het centrale zenuwstelsel. Om deze redenen en om het optreden van resistentie te beperken, hebben chinolonen slechts een zeer beperkte plaats bij de aanpak van acute luchtweginfecties, in het bijzonder bij acute rhinosinuitis en *community acquired pneumonia* (CAP).

In dit artikel worden ook de recente gegevens in verband met de plaats van Echinacea en zink bij banale verkoudheid besproken.

Acute rhinosinuitis

Een recente gerandomiseerde studie (uitgevoerd in de Verenigde Staten met amoxicilline 1,5 g p.d. gedurende 10 dagen) bevestigt nogmaals dat antibiotica niet nuttig zijn bij de aanpak van acute niet-gecompliceerde rhinosinuitis [*JAMA* 2012;307:685-92]. In deze studie bij 166 volwassen patiënten met acute niet-gecompliceerde rhinosinuitis (gediagnosticeerd op basis van klinische criteria), was er geen statistisch significant verschil tussen de groep behandeld met antibiotica en de placebogroep qua verbetering van de symptomen op dag 3 en dag 10. Hoewel bij meer patiënten een vluggere verbetering van de symptomen

gezien werd op dag 7 (74 % met antibiotica versus 56 % met placebo), lijkt dit gunstig effect te gering om klinisch significant te zijn. Er was ook geen statistisch significant verschil wat betreft de secundaire eindpunten, in het bijzonder het risico van recidieven op korte termijn.

Indien antibiotherapie noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij ernstige rhinosinusitis (hevige pijn, koorts, sterk verzwakte algemene toestand, roodheid en zwelling van het gezicht, of visuele, orbitale, meningeale of cerebrale symptomen), blijven volgens de BAPCOC-aanbevelingen 2012 volgende antibiotica de eerste keuze.

- Amoxicilline: volwassene: 3 g p.d. in 3 giften gedurende 5 tot 7 dagen; kind: 75-100 mg/kg per dag in 3 à 4 giften gedurende 5 tot 7 dagen.
- Cefuroxim axetil: in geval van niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie:
 - volwassene: 1,5 g p.d. in 3 giften gedurende 5 tot 7 dagen;
 - kind: 30-50 mg/kg per dag in 3 giften gedurende 5 tot 7 dagen.
- Moxifloxacin: om optreden van resistentie in de toekomst te vermijden, enkel te gebruiken in geval van IgE-gemedieerde penicilline-allergie bij volwassenen: 400 mg p.d. gedurende 5 tot 7 dagen; bij het kind is in dit geval, vooral bij sterk verzwakte algemene toestand, hospitalisatie met intraveneuze behandeling te verkiezen.

Community acquired pneumonia

Men is het erover eens dat *community acquired pneumonia* (CAP) met antibiotica dient behandeld te worden. In de BAPCOC-aanbevelingen 2012 wordt eraan herinnerd dat ambulante behandeling slechts mag

overwogen worden als er geen ernstig klinisch beeld of hoog letaal risico is. In geval van ernstige klinische tekenen (zoals ademhalingsfrequentie > 30 min., arteriële bloeddruk < 90/60 mmHg, temperatuur > 40° C of < 35°C, wijziging van het bewustzijn, cyanose, hartslag > 125/min.), moet hospitalisatie overwogen worden, zeker in aanwezigheid van verergerende omstandigheden (bv. leeftijd > 65 jaar) of comorbiditeit.

Indien de antibioticabehandeling ambulante gestart wordt, is de keuze van het antibioticum empirisch en dient rekening gehouden te worden met eventuele comorbiditeit. Volgens BAPCOC verstaat men onder comorbiditeit: chronisch obstructief longlijden (COPD), diabetes, nieraandoening, leveraandoening, neurologische aandoening, hartfalen, kanker. [N.v.d.r.: leeftijd boven 60 jaar zonder comorbiditeit wordt volgens BAPCOC niet beschouwd als een risicofactor]. Het eerstekeuzeantibioticum bij volwassenen volgens de BAPCOC-aanbevelingen 2012 is als volgt.

- Bij afwezigheid van comorbiditeit: amoxicilline 3 g per dag in 3 giften gedurende 7 dagen.
- Bij aanwezigheid van comorbiditeit: amoxicilline + clavulaanzuur 3 x 875/125 mg per dag gedurende 7 dagen (met respecteren van de intervallen tussen de doses), of 2 x 2 g (2 comprimés Retard à 1 g amoxicilline/62,5 mg clavulaanzuur) gedurende 7 dagen.
- Bij niet IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefuroxim axetil 1,5 g p.d. in 3 giften gedurende 7 dagen.
- Enkel bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie, dit om optreden van resistentie in

de toekomst te vermijden: moxifloxacin 400 mg p.d. gedurende 7 dagen.

- Bij falen van de therapie na 48 uur behandeling met een β -lactamantibioticum, en voor zover de klinische situatie het toelaat om de behandeling thuis voort te zetten, een neomacrolide toevoegen (azithromycine 500 mg p.d. in 1 gift gedurende 3 dagen, of clarithromycine 1 g p.d. in 2 giften of in 1 gift voor comprimés met vertraagde vrijstelling gedurende 7 dagen, of roxithromycine 300 mg p.d. in 2 giften gedurende 7 dagen) en opnieuw evalueren na 48 uur. Indien geen verbetering optreedt na 48 uur, is hospitalisatie vereist.

Banale verkoudheid

De plaats van Echinacea en zink bij banale verkoudheid werd reeds besproken in de Folia van oktober 2011. Er werd vermeld dat er onvoldoende evidentie is voor de doeltreffendheid en veiligheid van Echinacea. Volgens een *Cochrane*-review leek zink de duur en de ernst van de symptomen te verminderen, maar er kon geen conclusie getrokken worden omwille van de heterogeniteit van de studies.

- In verband met Echinacea heeft de Britse *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) onlangs gewaarschuwd om Echinacea niet te gebruiken bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens gebrek aan evidentie van doeltreffendheid en risico van soms ernstige allergische reacties (huideruptions, stevens-johnsonsyndroom, angioedeem, bronchospasme, anafylactische shock), vooral bij atopische patiënten (via www.mhra.gov.uk; bericht van 20/08/12).

- In verband met zink tonen de resultaten van een recente meta-analyse [*CMAJ* 2012; 184:E551-61 (doi:10.1503/cmaj.111990)] een gunstig effect van orale toediening van zink op de duur van de symptomen van banale verkoudheid bij volwassenen (- 1,65 dagen; 95%-betrouwbaarheidsinterval -2,50 tot -0,81) maar niet bij het kind. De gebruikte dosis en de formules verschilden echter volgens de studies. De met zink behandelde patiënten hadden een verhoogd risico van ongewenste effecten zoals nausea en slechte smaak. Verder onderzoek is nodig, onder andere om na te gaan of het effect dosisafhankelijk is. Op dit ogenblik is er nog steeds onvoldoende evidentie om inname van zink aan te bevelen voor de behandeling van banale verkoudheid.

Recente informatie september 2012

Voor de "Recente Informatie" van oktober 2012, zie de rubriek "Goed om te weten" op onze website en de Folia van november 2012.

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Linagliptine** (**Trajenta**®▼; hoofdstuk 5.1.6.2.) is een DPP-4-inhibitor (syn. gliptine) zoals saxagliptine, sitagliptine en

vildagliptine. Linagliptine wordt voorgesteld bij type 2-diabetes in monotherapie wanneer metformine gecontra-indiceerd

is, of in associatie met metformine (met of zonder hypoglykemiërend sulfamide) bij onvoldoende controle van de glykemie met deze geneesmiddelen. De doeltreffendheid en de ongewenste effecten van linagliptine lijken vergelijkbaar met deze van de andere gliptines, maar vergelijkende studies zijn niet beschikbaar. In tegenstelling tot de andere gliptines is er slechts een geringe uitscheiding van linagliptine via de nieren en is er geen aanpassing van de posologie nodig in geval van nierinsufficiëntie. Linagliptine is een substraat van P-glycoproteïne en een CYP3A4-inhibitor, met mogelijkheid van interacties [zie tabel in de Inleiding van het Repertorium]. Zoals voor de andere gliptines zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van linagliptine, of over de preventie van complicaties van diabetes. Linagliptine wordt onder bepaalde voorwaarden door het RIZIV terugbetaald (categorie a, hoofdstuk IV, met *a priori* controle).

- **Bilastine (Bellozal®▼**; hoofdstuk 12.4.1.) is een niet-sederend H₁-antihistaminicum dat voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis en urticaria. De doeltreffendheid en ongewenste effecten van bilastine lijken vergelijkbaar met deze van de andere niet-sederende antihistaminica. Verlenging van het QT-interval is niet beschreven met bilastine maar kan niet uitgesloten worden. Bilastine is een substraat van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties.

- **Trafluprost (Safutan®▼**; hoofdstuk 16.5.4.) is een prostaglandine-analoog voorgesteld voor de lokale behandeling

van open-hoekglaucoom. De ongewenste effecten van trafluprost zijn vergelijkbaar met deze van de andere prostaglandine-analogen.

- **Rivaroxaban (Xarelto®▼**; hoofdstuk 2.1.2.3.) dat reeds beschikbaar was in comprimés à 10 mg voor de primaire preventie van diepe veneuze trombose bij orthopedische chirurgie, is nu ook beschikbaar in comprimés à 15 mg en 20 mg voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose. Beide doseringen worden terugbetaald (categorie b, hoofdstuk IV, met *a priori* controle) in het kader van voorkamerfibrillatie. De plaats van de nieuwe anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie werd besproken in de Folia van maart 2012.

- **Indometacine in intraveneuze vorm (Indocid I.V.®**; hoofdstuk 1.13.3.) dat gebruikt werd voor het sluiten van een persisterende open ductus arteriosus, is van de markt teruggetrokken.

- **Alemtuzumab (Mabcampath®**; hoofdstuk 13.6.), een monoklonaal antilichaam dat gebruikt werd bij bepaalde chronische lymfoïde leukemieën, is van de markt teruggetrokken. Een aangepast programma voor toegang tot dit geneesmiddel zal ingesteld worden voor de patiënten bij wie het voortzetten van de behandeling noodzakelijk is. Voor meer details verwijzen we naar het bericht van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) via www.fagg-afmps.be/nl/news (bericht van 27/08/12).

TERUGBETALING VAN PARACETAMOL BIJ CHRONISCHE PIJN

Voor de behandeling van pijn is in vele gevallen paracetamol het eerstekeuzegeneesmiddel. De overheid heeft een aantal maatregelen genomen om de financiële last voor de patiënt met chronische pijn te beperken. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de **drie verschillende mogelijkheden tot terugbetaling** van paracetamol bij patiënten met chronische pijn, en op de financiële weerslag (samengevat in tabel 1).

- Er is sinds lang een regeling voor terugbetaling van *magistrale bereidingen* met paracetamol (maar ook met acetylsalicylzuur, coffeïne en codeïne in monopreparaat of in associatie, zie eindnoot¹) voor de behandeling van chronische pijn. Hiertoe moet de behandelende arts een gemotiveerd verslag opstellen, dat de diagnose van de ziekte die de chronische pijn veroorzaakt, bevestigt; dit verslag moet bij de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling worden ingediend. De adviserend geneesheer kan dan voor maximaal 12 maanden, te verlengen met periodes van max. 12 maanden, een machtiging afleveren.

- Er is sinds 1 juli 2007, in het kader van maatregelen ter ondersteuning van *chronisch zieken*, een regeling voor terugbetaling van *sommige niet-terugbetaalbare specialiteiten* op basis van paracetamol of op basis van de associatie paracetamol + codeïne voor *bepaalde patiënten met chronische persisterende pijn* [zie Folia augustus 2007]. Het gaat enkel om bepaalde verpakkingen van vaste vormen voor oraal gebruik. Ze worden op de website van het BCFI aangeduid met “Chr”. De *tussenkost bedraagt 20% van de publieksprijs*. De patiënten die in aanmerking komen voor deze tussenkost zijn deze die reeds *langer dan 3 maand* pijn ondervinden, ondanks een

optimale curatieve behandeling, en dit in het kader van chronische aandoeningen zoals vermeld in de eindnoot². De aanvraag voor tussenkost (kennisgeving) moet ingediend worden bij de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling door middel van het formulier vermeld in bijlage 4 van het KB van 3 juni 2007, verschenen in het Belgisch Staatsblad van 22 juni 2007. Dit formulier kan gedownload worden via onze website www.bcfi.be (klikken op “Chr” en doorklikken op “Kennisgeving”). Een medisch verslag dat deze chronische pijn bevestigt moet ter beschikking van de adviserend geneesheer worden gehouden. De adviserend geneesheer reikt aan de rechthebbende de machtiging uit voor maximum 12 maanden, te verlengen voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden.

- Er is sinds vorig jaar een regeling voor terugbetaling van *sommige specialiteiten* op basis van paracetamol volgens *categorie Bf in hoofdstuk IV*. Ze worden op de website van het BCFI aangeduid met ‘b!’.

De specialiteit wordt vergoed als ze wordt gebruikt in het kader van een behandeling van chronische pijn (pijn die na een optimale curatieve behandeling aanhoudt *gedurende minstens zes maanden* of die aanhoudt na de curatieve behandeling van een ziektebeeld van *maligne chronische pijn*) veroorzaakt door een chronische aandoening (zie eindnoot²). De machtiging tot vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend geneesheer op basis van een specifiek aanvraagformulier (hoofdstuk IV § 5460000). Dit formulier kan gedownload worden via onze website www.bcfi.be (klikken op ‘b!’ en doorklikken op “aanvraagformulier” linksboven op de pagina). In dit specifiek aanvraagformulier

wordt verklaard dat de patiënt lijdt aan chronische pijn zoals hierboven beschreven. Een medisch verslag dat deze chronische pijn bevestigt moet ter beschikking worden gehouden van de adviserend geneesheer. De maximale terugbetaalbare dagdosering is 3 gram. De adviserend geneesheer reikt aan de rechthebbende de machtiging uit voor een periode van maximum 12 maanden, te verlengen met nieuwe periodes van maximum 60 maanden.

De prijs die de patiënt bij de apotheker moet betalen voor eenzelfde hoeveelheid paracetamol kan sterk verschillen naargelang het systeem van terugbetaling. Tabel 2 toont, als voorbeeld, de prijs voor elk van de drie systemen; de voor de patiënt voordeligste regeling in ons voorbeeld is “Bf hoofdstuk IV”. Voor alle bovenstaande regelingen komt het bedrag dat de patiënt zelf nog moet betalen in aanmerking voor de maximumfactuur.

Tabel 1: Paracetamolterugbetaling: specifieke voorwaarden voor de verschillende modaliteiten

	Voorwaarden	Aanvraagformulier	Max. duur bij 1 ^{ste} aanvraag	Max. duur per verlenging
Magistraal	Chronische pijn Evt. in associatie ¹	Diagnose ziekte	12 maanden	12 maanden
Chronisch zieken	Chronische pijn ² > 3 maanden Evt. in associatie met codeïne	Kennisgeving “chronische pijn”	12 maanden	12 maanden
Bf hoofdstuk IV	Chronische pijn ² > 6 maanden Max. 3 g per dag	Specifiek aanvraagformulier § 5460000	12 maanden	60 maanden

Tabel 2: Paracetamolterugbetaling: remgelden bij een willekeurig gekozen voorbeeld volgens de verschillende modaliteiten

	Voorbeeld	Remgeld gewoon	Remgeld OMNIO ³	Remgeld gewoon per eenheid	Remgeld OMNIO ³ per eenheid
Magistraal	1 g, 60 gel.	€ 6,90	€ 1,86	€ 0,115	€ 0,031
Chronisch zieken	Paracetamol Teva 1g, 60 compr.	€ 8,52	€ 8,52	€ 0,142	€ 0,142
Bf hoofdstuk IV	Paracetamol Teva 1g, 120 compr.	€ 3,05	€ 1,83	€ 0,0254	€ 0,0152

¹ Associatie kan met acetylsalicylzuur, coffeïne en codeïne

² Kankerpijn; chronische artritis/artrosepijn; neuropatische pijn van centrale of perifere oorsprong (met inbegrip van multiple sclerose); perifere vasculaire pijn; postchirurgische pijn (met inbegrip van fantoompijn); fibromyalgie

³ Voor informatie betreffende het OMNIO-statuut, zie riziv.fgov.be/citizen/nl/medical-cost/index.htm

5 α -REDUCTASE-INHIBITOREN EN RISICO VAN PROSTAATKANKER

De resultaten van twee grote gerandomiseerde gecontroleerde studies pleiten niet voor een gunstig effect van de 5 α -reductase-inhibitoren (finasteride, dutasteride) in de preventie van prostaatkanker. De studies tonen wel een daling van ongeveer 25 % van de globale incidentie van prostaatkanker bij patiënten behandeld met een 5 α -reductase-inhibitor, maar dit geringe voordeel wordt teniet gedaan door een lichte verhoging van de incidentie van hooggradige prostaatkanker. Bij patiënten die voor benigne prostaathypertrofie langdurig behandeld worden met een 5 α -reductase-inhibitor, moet met dit risico rekening worden gehouden en moet men aandacht hebben voor elke stijging van het PSA-gehalte.

Finasteride en dutasteride, twee 5 α -reductase-inhibitoren, zijn geregistreerd voor de behandeling van benigne prostaathypertrofie. De rol van androgenen in de ontwikkeling van prostaatkanker is duidelijk aangetoond, en er is gesuggereerd dat inhibitie van 5 α -reductase, het enzym verantwoordelijk voor de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron, het androgeengehalte in de prostaat zou kunnen verminderen en zo het risico van prostaatkanker zou kunnen verminderen.

In twee grote gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies werd het effect van een behandeling met een 5 α -reductase-inhibitor ter preventie van prostaatkanker onderzocht bij patiënten met een hoog risico van prostaatkanker (leeftijd > 50 jaar, hoog PSA (Prostaat Specifiek Antigeen)-gehalte) maar bij wie prostaatkanker niet was gediagnosticeerd. In de eerste studie (REDUCE) werd dutasteride geëvalueerd over een periode van 4 jaar [*N Engl J Med* 2010;362:1192-202 (doi:10.1056/NEJMoa0908127)]; in de tweede studie (PCPT) werd finasteride geëvalueerd over een periode van 7 jaar [*N Engl J Med* 2003;349:215-24 (doi:10.1056/NEJMoa030660)]. Beide studies tonen een statistisch significante daling van

ongeveer 25 % van de globale incidentie van prostaatkanker bij patiënten behandeld met een 5 α -reductase-inhibitor, maar dit geringe voordeel wordt tenietgedaan door een geringe, statistisch significante verhoging van de incidentie van hooggradige prostaatkanker (Gleason score \geq 7) gediagnosticeerd door echografie en biopsie. Er waren geen gegevens over het effect van dutasteride en finasteride op de incidentie van gemetastaseerd prostaatcarcinoom of op de morbiditeit of mortaliteit door prostaatkanker. Deze resultaten pleiten dus niet voor een gunstig effect van 5 α -reductase-inhibitoren op het risico van prostaatkanker in het algemeen. De preventie van prostaatkanker wordt ten andere niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de specialiteiten op basis van finasteride en dutasteride.

Er verscheen een commentaar bij deze twee studies [*N Engl J Med* 2011; 365: 97-9 (doi:10.1056/NEJMp1106783)]. Volgens de auteurs van dit commentaar illustreren de resultaten van deze studies – die op het eerste zicht bemoedigend zijn – dat een kritische analyse noodzakelijk is

wanneer men de doeltreffendheid van een geneesmiddel wenst te evalueren, zeker wanneer het gaat om een geneesmiddel dat preventief gebruikt wordt.

In verband met deze studies en de mogelijkheid van een verhoogd risico van hooggradige prostaatkanker bij patiënten met benigne prostaathypertrofie die langdurig behandeld worden met een 5 α -reductase-inhibitor (dutasteride, finasteride), publiceerde de Amerikaanse *Food and Drug Association* (FDA) in september 2011 een waarschuwing [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm]. In deze waarschuwing wordt onder andere aanbevolen om prostaatkanker uit te sluiten vooraleer een

behandeling met een 5 α -reductase-inhibitor te starten voor benigne prostaathypertrofie en aandacht te hebben voor elke stijging van het PSA-gehalte gedurende de behandeling. Aangezien 5 α -reductase-inhibitoren het PSA-gehalte doen dalen, kan elke PSA-stijging (ook als het gehalte binnen de normaalwaarden blijft) een signaal zijn voor prostaatkanker, en moet worden onderzocht.

Nota

Finasteride wordt ook *off-label* gebruikt bij de behandeling van alopecia androgenetica maar gezien de ongewenste effecten, kan men zich vragen stellen over de risicobatenverhouding van finasteride in deze indicatie [zie Folia april 2009].

Goed om te weten

HET EUROPESE GENEESMIDDELENAGENTSCHAP SCHRAPT OSTEOPOROSE ALS INDICATIE VOOR CALCITONINE

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 10/08/12]

Het Europese Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency*, EMA) heeft beslist dat calcitonine niet meer mag gebruikt worden als behandeling van osteoporose. De neusspray op basis van calcitonine (Miacalcic® neusspray) zal bijgevolg van de markt verdwijnen. Aanleiding voor deze beslissing is het beschikbaar komen van nieuwe evidentie van een verhoogd risico van kanker, zij het gering, bij langdurig gebruik van calcitonine. De plaats van calcitonine in de aanpak van osteoporose was in ieder geval reeds heel beperkt: zie ook Gecommentarieerd

Geneesmiddelenrepertorium, Folia juli 2007 en Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose".

Voor de andere indicaties (bv. ziekte van Paget) van de specialiteiten op basis van calcitonine (Miacalcic® amp. en spuitamp., Steocalcin® spuitamp.) raadt het EMA aan om de behandelingsduur zo kort mogelijk te houden.

Voor meer details, zie www.ema.europa.eu (klikken op "News and events", bericht van 20/07/12).

ERNSTIGE OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES MET FEBUXOSTAT

Sinds zijn commercialisering zijn met febuxostat (Adenuric®) ernstige overgevoeligheidsreacties (o.a. stevens-johnsonsyndroom, anafylactische shock) gerapporteerd. Een aantal van de patiënten had een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op allopurinol.

Febuxostat (Adenuric®) wordt volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) gebruikt bij volwassenen ter “behandeling van chronische hyperuricemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jichtartritis)” [zie ook Folia februari 2012]. In België komt febuxostat in aanmerking voor terugbetaling bij ernstige intolerantie (bv. stevens-johnsonsyndroom of maculopapulaire rash) of contra-indicatie voor allopurinol.

Het middel is sinds januari 2012 in België beschikbaar, in sommige andere landen van de Europese Unie sinds 2009. Na commercialisering zijn met febuxostat ernstige overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van stevens-johnsonsyndroom en anafylactische shock, gerapporteerd; de incidentie wordt geschat tussen 1/1.000 en 1/10.000. In sommige van deze gevallen werden bijkomende systemische symptomen zoals trombocytopenie en interstitiële nefritis, beschreven. Bij de meeste patiënten trad de reactie op in de eerste maand na starten van behandeling. Een aantal van de patiënten die een ernstige overgevoeligheidsreactie op febuxostat ontwikkelden, had reeds een verminderde nierfunctie en/of een voorgeschiedenis

van overgevoeligheidsreacties op allopurinol. Ook met allopurinol zijn overgevoeligheidsreacties zoals stevens-johnsonsyndroom, lyellsyndroom en DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)-syndroom, beschreven [zie “Ongewenste effecten” in de Inleiding van het Repertorium, en Folia oktober 2009].

Febuxostat komt volgens de terugbetalingscriteria in aanmerking als tweede keuze bij jicht, met name wanneer allopurinol niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is. De ervaring met febuxostat bij dergelijke patiënten is echter gering, en in de vergelijkende studies tussen febuxostat en allopurinol waren patiënten met ernstige intolerantie voor allopurinol uitgesloten. Febuxostat kan niet zomaar als een veilig alternatief voor allopurinol beschouwd worden bij patiënten met antecedenten van overgevoeligheidsreacties op allopurinol.

Wanneer symptomen die wijzen op overgevoeligheidsreacties optreden, moet febuxostat onmiddellijk worden gestopt, en het mag niet meer herstart worden.

[*Drug Safety Update* 2012;5:A3; website EMA www.ema.europa.eu, zoekterm “Adenuric” in *Search for medicines*; *Drug Ther Bull* 2010;48:78-82 (doi: 10.1136/dtb.2010.02.0017); *J Rheumatol* 2011;38:1957-9 (doi: 10.3899/jrheum.110092)]

