

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Januari 2016
Volume 43
Nummer 1

Nieuwigheden 2010: stand van
zaken 5 jaar later

> **blz. 1**

Recente informatie december 2015:
turoctocog alfa, ledipasvir +
sofosbuvir, nintedanib, idelalisib,
olaparib

> **blz. 8**

Geneesmiddelenbewaking:
mirabegron en risico van verhoogde
bloeddruk

> **blz. 9**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Zoals vorige jaren blikken we in de Folia van januari terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, en dit in zoverre ze een impact hebben op de algemene praktijk. Er wordt voor deze geneesmiddelen in een kader samengevat wat er na vijf jaar vermeldenswaard is, en wat volgens het BCFI de plaats van die middelen is. Daarbij het op dat, in tegenstelling tot de positieve geluiden die vele bronnen over het innovatieve en de meerwaarde van deze nieuwe middelen laten horen, het BCFI er meestal slechts een beperkte plaats voor ziet binnen het gebruikelijk arsenaal. Wegens hun hogere kostprijs en het gebrek aan langetermijngegevens is het in de meeste gevallen beter recent geïntroduceerde geneesmiddelen slechts te gebruiken wanneer de tot nu toe beschikbare behandelingsmogelijkheden onvoldoende blijken.

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.

NIEUWIGHEDEN 2010: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2010 op de markt kwamen, 5 jaar na hun commercialisering. We hebben voor dit artikel een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk.

Dexketoprofen, fenticonazol en frovatriptan worden hier niet besproken; na 5 jaar blijven deze middelen respectievelijk een “*me too*” NSAID, een “*me too*” azoolderivaat en een “*me too*” triptaan, met dezelfde ongewenste effecten, voorzorgen en interacties als de andere middelen uit hun klasse.

Hoofdstuk 1.4.2. Eplerenon (Inspra®)

Eplerenon, een aldosteronantagonist en kaliumsparend diureticum, is in 2010 op de markt gekomen voor de behandeling van symptomatisch hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$) na een recent myocardinfarct. In 2014 werd de indicatie uitgebreid naar de behandeling van patiënten met geringe klachten van hartfalen (NYHA klasse II) met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 30\%$). Het BCFI is van oordeel dat aldosteronantagonisten (eplerenon en spironolacton) een plaats hebben in de aanpak van hartfalen bij patiënten met blijvende klachten ondanks optimale standaardbehandeling, behalve bij contra-indicaties. Bij gebrek aan vergelijkende gegevens kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor één van beide geneesmiddelen.

Zowel in de EPHESUS-studie¹ bij patiënten met symptomatisch hartfalen (ernst niet gespecificeerd) en linkerventrikeldisfunctie na een recent myocardinfarct, als in de EMPHASIS-HF-studie² bij patiënten met geringe klachten van hartfalen en linkerventrikeldisfunctie, werd een significante daling van de mortaliteit en morbiditeit vastgesteld bij de patiënten die naast de standaardbehandeling eplerenon toegediend kregen. Er zijn nog steeds geen vergelijkende studies tussen

spironolacton en eplerenon; evenmin zijn er rechtstreeks vergelijkende studies met andere middelen voor de aanpak van hartfalen [zie ook Folia maart 2014]. In vergelijking met spironolacton werkt eplerenon selectiever ter hoogte van de mineralocorticoïdreceptoren en zou het dus minder hormonale ongewenste effecten zoals gynaecomastie, amenorroe en impotentie veroorzaken; er zijn echter zeer weinig klinische gegevens die dit bevestigen.

Hoofdstuk 1.7.1. Zofenopril (Zopranol® en Zopranol Plus®)

In 2010 kwamen 2 preparaten op basis van de ACE-inhibitor zofenopril beschikbaar. Zofenopril in monotherapie is vergund voor de behandeling van hypertensie en voor de preventie van remodeling van het linkerventrikel na acuut myocardinfarct. Een vaste associatie van zofenopril en hydrochloorthiazide, een diureticum, is vergund voor de behandeling van hypertensie. Het BCFI is van oordeel dat zofenopril een plaats heeft in de eerste weken tot maanden na acuut myocardinfarct. Voor de langetermijnbehandeling van hypertensie en hartfalen gaat de voorkeur echter naar ACE-inhibitoren met bewezen werkzaamheid op morbiditeit en mortaliteit.

1 *N Engl J Med* 2003;348:1309-21

2 *N Engl J Med* 2011;364:11-21 (doi:10.1056/NEJMoa1009492)

- Na myocardinfarct is zofenopril werkzaam gebleken in de preventie van remodelering van het linkerventrikel op korte termijn (6 weken behandeling post-infarct, met daling van morbiditeit en mortaliteit) en op middel-lange termijn (6 maanden behandeling post-infarct, met daling van morbiditeit). Er zijn geen bewijzen dat zofenopril werkzaam is in de langetermijnbehandeling van hartfalen

buiten de context van myocardinfarct; deze indicatie wordt dan ook niet vermeld in de SKP.

- Voor hypertensie is de werkzaamheid van zofenopril enkel aangetoond op de intermediaire parameter 'bloeddrukdaling'. Er zijn geen bewijzen dat behandeling met zofenopril de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit doet dalen.

Hoofdstuk 1.12.4. Nicotinezuur + laropiprant (Tredaptive®)

De associatie van nicotinezuur en laropiprant, beschikbaar sinds 2010, werd in 2013 uit de markt genomen. Ondanks een gunstig effect op de cholesterolwaarden, bleek de associatie niet te leiden tot een significante vermindering van het aantal majeure cardiovasculaire events; daarenboven werd een verhoogde incidentie van ernstige niet-fatale ongewenste effecten (zoals bloeding en spierzwakte) gezien [zie Folia maart 2013].

Hoofdstuk 2.1.1.2. Prasugrel (Effient®)

Prasugrel, een anti-aggregans van de groep van de thiënoopyridines heeft, in associatie met acetylsalicylzuur, als indicatie de preventie van arteriële trombo-embolie bij patiënten met acuut coronair syndroom behandeld met percutane coronaire angioplastie. Een dubbele anti-aggregerende behandeling met acetylsalicylzuur en een thiënoopyridine vermindert het risico van trombose en cardiovasculaire events na coronaire stenting, en is de standaardbehandeling. Recente gegevens bevestigen dat bij patiënten met acuut coronair syndroom prasugrel (en ticagrelor, een ander antiaggregans) doeltreffender zijn dan clopidogrel, maar dat ze geassocieerd zijn aan een verhoogd bleedingsrisico. Er zijn geen vergelijkende studies tussen prasugrel (en ticagrelor). Het BCFI is van oordeel dat clopidogrel de eerste keuze blijft bij de aanpak van acuut coronair syndroom maar dat prasugrel een therapeutische optie is bij patiënten behandeld met percutane coronaire angioplastie die geen hoog bleedingsrisico vertonen.

- In de Triton-Timi 38-studie bij patiënten met acuut coronair syndroom die behandeld werden met percutane coronaire angioplastie, was prasugrel doeltreffender dan clopidogrel wat betreft het risico van myocardinfarct en stent-trombose, maar ten koste van een hoger risico van majeure bloedingen [zie Folia juli 2010].

- Een recent systematisch overzicht³ bevestigt het voordeel van een dubbele antiaggregeren-

de behandeling met acetylsalicylzuur en een thiënoopyridine (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor) na coronaire angioplastie met stenting.

- Bij patiënten met acuut coronair syndroom zijn prasugrel en ticagrelor doeltreffender dan clopidogrel maar ze zijn geassocieerd aan een verhoogd bleedingsrisico. Er zijn geen vergelijkende studies tussen prasugrel en ticagrelor^{4,5}.

3 *JAMA* 2013; 310: 189-98 (doi: 10.1001/jama.2013.7086)

4 *Australian Prescriber* 2014 ; 37 : 182-6

5 *Pharma Selecta* 2014; 30:75-80

- Bij coronaire angioplastie met stenting bij angor zonder acuut coronair syndroom blijft clopidogrel, in associatie met acetylsalicylzuur, de voorkeursbehandeling [zie Folia juni 2014].
- De dubbele antiaggregerende behandeling wordt voortgezet gedurende 12 maanden na een acuut coronair syndroom of na het plaatsen van een *drug eluting stent* (ook bij afwezigheid van acuut coronair syndroom). Na het plaatsen van een klassieke stent bij patiënten zonder acuut coronair syndroom wordt aangeraden de behandeling met de associatie acetylsalicylzuur-clopidogrel gedurende minstens één maand voort te zetten.

Hoofdstuk 3.5.5. Prucalopride (Resolor®)

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van bepaalde serotoninereceptoren (5-HT₄), kwam in 2010 beschikbaar voor de behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie laxeermiddelen tot onvoldoende verlichting leiden; in 2015 werd de indicatie uitgebreid naar alle volwassenen. Prucalopride is slechts onderzocht in kortetermijnstudies, werd nooit vergeleken met andere laxativa en is duur. In afwachting van de resultaten van een langetermijnstudie naar de cardiale veiligheid van prucalopride is voorzichtigheid geboden, zeker bij patiënten met antecedenten van ritmestoornissen of coronairlijden. Het BCFI is van oordeel dat prucalopride slechts een zeer beperkte plaats heeft in de aanpak van obstipatie.

Prucalopride is voornamelijk onderzocht bij vrouwen⁶, er is slechts 1 studie bij mannen⁷. Het betreft telkens placebogecontroleerde studies met een studieduur van 12 weken waaruit een beperkt gunstig effect bleek op de intestinale transit en de symptomen van chronische obstipatie. In een recentere studie met een duur van 24 weken bleek prucalopride niet werkzaam dan placebo⁸. Vergelijkend onderzoek met andere laxativa ontbreekt. Gezien de chemische verwantschap met cisapride dat enkele

jaren geleden uit de markt werd genomen omwille van het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes*, kunnen cardiale problemen met prucalopride niet uitgesloten worden. Vijf jaar na commercialisering lijken de gegevens qua cardiale veiligheid weliswaar bemoedigend; zolang de resultaten van een langetermijnstudie naar de cardiale veiligheid van prucalopride echter niet bekend zijn, blijft voorzichtigheid geboden, zeker bij patiënten met antecedenten van ritmestoornissen of coronairlijden.

Hoofdstuk 5.1. Liraglutide (Victoza®) en saxagliptine (Onglyza®, Komboglyze®)

Liraglutide en saxagliptine worden, zoals de andere antidiabetica die op het incretinesysteem inwerken, meestal gebruikt in associatie met andere antidiabetica, bij onvoldoende doeltreffendheid van of intolerantie aan metformine, in het bijzonder bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een grote bezorgdheid is. In een recente studie werd met saxagliptine noch een verhoging noch een vermindering van het aantal cardiovasculaire events gezien. Er zijn nog steeds geen bewijzen over het effect van geneesmiddelen die op het incretinesysteem inwerken in termen van mortaliteit en langetermijncomplicaties van diabetes. Het BCFI is van oordeel dat het niet bewezen is dat liraglutide en saxagliptine een meerwaarde hebben ten opzichte van de andere antidiabetica die op het incretinesysteem inwerken.

6 NICE 2010. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. NICE technology appraisal guidance 211

7 *Am J Gastroenterol* 2015 ;110 :741-8 (doi : 10.1038/ajg.2015.115)

8 *Neurogastroenterol Motil* 2015 ;27 :805-15 (doi: 10.1111/nmo.12553)

- Liraglutide (Victoza®) en saxagliptine (Onglyza®), in associatie met metformine (Komboglyze®) zijn antidiabetica die het effect van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) verhogen door DPP-4-inhibitie. GLP-1 is een intestinaal hormoon dat de insulinesecretie door de pancreas stimuleert, de glucagonvrijstelling vermindert, de maaglediging vertraagt en de eetlust remt en zo het lichaamsgewicht doet dalen.

- Het effect van liraglutide en saxagliptine op het HbA1c-gehalte is vergelijkbaar met dit van de andere orale antidiabetica, maar hun effect op de mortaliteit of langetermijncomplicaties van diabetes is niet bewezen. Een studie over de cardiovasculaire veiligheid van saxagliptine toonde noch een verhoging

noch een vermindering van het aantal cardiovasculaire events [zie Folia november 2013].

- Wat hun veiligheid betreft, kunnen geneesmiddelen die op het incretinesysteem inwerken vooral leiden tot gastro-intestinale stoornissen. De mogelijkheid van een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker met antidiabetica die op het incretinesysteem inwerken [zie Folia januari 2012], werd niet bevestigd door latere gegevens [zie Folia september 2013 en november 2013]; voorzichtigheid blijft echter geboden bij patiënten met antecedenten van pancreatitis of overdreven alcoholgebruik. Met saxagliptine werden eveneens leveraandoeningen, lymfopenie, verhoogd risico van botfracturen en hartfalen beschreven⁹.

Hoofdstuk 7.1.1. Propiverine (Mictonorm® en Mictonet®)

Propiverine, een anticholinergicum, kwam in 2010 beschikbaar voor de behandeling van urge-incontinentie door overactieve blaas; in oktober 2015 kwam een pediatrie dosering op de markt. Het BCFI is van oordeel dat propiverine geen meerwaarde heeft boven andere anticholinergica in de aanpak van urge-incontinentie door overactieve blaas.

- Bij volwassenen lijkt de doeltreffendheid van anticholinergica bij de behandeling van overactieve blaas vergelijkbaar maar beperkt, en er is geen evidentie dat propiverine doeltreffender is dan de andere anticholinergica¹⁰. In een meta-analyse werd een vergelijkbaar profiel van (vooral anticholinerge) ongewenste effecten gezien met propiverine als met de an-

dere anticholinergica, met de uitzondering dat oxybutynine in tabletten met normale vrijstelling vaker leidde tot monddroogte¹¹.

- Bij kinderen bleek in beperkt onderzoek propiverine werkzamer dan placebo voor de aanpak van incontinentie ten gevolge van overactieve blaas¹². Er zijn geen vergelijkende studies met andere geneesmiddelen.

Hoofdstuk 7.2.4. Associatie op basis van extracten van *Pygeum africanum* en van brandnetel (Prostatonin®)

Een associatie op basis van extracten van *Pygeum africanum* en van brandnetel (Prostatonin®) kwam in 2010 beschikbaar voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie. Dit geneesmiddel werd geregistreerd volgens de vereenvoudigde procedure met betrekking tot het traditionele gebruik van bepaalde planten. Er bestaat weinig evidentie over de doeltreffendheid van dit preparaat. Deze associatie werd eind 2013 uit de markt genomen .

9 La Revue Prescrire 2014 ; 34 :191-4

10 NICE 2013. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline 171

11 PLoS ONE 2011 6(2):e16718 (doi: 10.1371/journal.pone.0016718)

12 Eur Urol 2009;55:729-36

Hoofdstuk 9.4. Suspensie van autologe kraakbeencellen (ChondroCelect®)

ChondroCelect® bevat een suspensie van autologe kraakbeencellen die vooraf bij de patiënt werden geoogst uit gezond kraakbeenweefsel ter hoogte van de knie, en nadien *in vitro* werden vermenigvuldigd; de chondrocyten worden nadien geïmplanterd ter hoogte van het knieletsel. Sinds de commercialisering in 2010 zijn er geen nieuwe gerandomiseerde studies verschenen. ChondroCelect® is duur, en wordt op dit ogenblik in België niet terugbetaald; dit is evenmin het geval in Frankrijk en Nederland waar de terugbetaling werd geweigerd omwille van onvoldoende bewezen therapeutische waarde. Ook volgens het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) zijn er nog onvoldoende gegevens over de werkzaamheid op lange termijn en over de kosten-batenverhouding.¹³

Hoofdstuk 10.3.4.1. Agomelatine (Valdoxan®)

Ook 5 jaar na commercialisering zijn er geen overtuigende gegevens die een klinisch voordeel van het antidepressivum agomelatine aantonen; rapporten van levertoxiciteit hebben daarenboven geleid tot een aantal contra-indicaties en voorzorgen. Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van agomelatine ongunstig is (“Posol. –“ in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Ook is de kostprijs van agomelatine hoger dan deze van de meeste andere antidepressiva. Er zijn voor Valdoxan® bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist in verband met levertoxiciteit en in verband met interacties met CYP1A2-inhibitoren (symbool ∇ ter hoogte van de specialiteit).

Agomelatine is sinds zijn commercialisering onderwerp van discussie geweest, zowel qua doeltreffendheid als qua ongewenste effecten.¹⁴

– Er zijn sinds de commercialisering van dit antidepressivum geen nieuwe overtuigende gegevens over doeltreffendheid beschikbaar gekomen. De beschikbare gegevens zijn van zwakke methodologische kwaliteit, en er zijn twijfels over de klinische meerwaarde van agomelatine ten opzichte van placebo. In een meta-analyse van kortetermijnstudies (6 tot 12 weken), gepubliceerd in *The BMJ* in 2014¹⁴, werd geen verschil in doeltreffendheid gevonden ten opzichte van andere antidepressiva; er waren duidelijke aanwijzingen voor

het bestaan van publicatiebias voor agomelatine (d.w.z. dat positieve resultaten een grotere kans hebben van publicatie dan negatieve of niet-significante resultaten, zie Folia september 2012). Hierbij dient wel de kanttekening te worden gemaakt dat voor geen enkel antidepressivum de bewijskracht optimaal is; antidepressiva hebben in principe slechts een plaats bij de ernstige vormen van majeure depressie, maar ook in deze gevallen is hun reële meerwaarde moeilijk in te schatten [zie ook bericht van 08/05/15 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website].

– Wat betreft de veiligheid hebben rapporten van levertoxiciteit geleid tot een aantal con-

13 NICE via www.nice.org.uk > zoekterm 'ChondroCelect' (*draft guidance*, 12 maart 2015); http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615035/en/chondrocelect-chondrocytes-autologues (2013); <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2011/1104-chondrocelect/ChondroCelect.pdf> (2011)

14 *La Revue Prescrire* 2014;34:143; *Geneesmiddelenbulletin* 2013;47:73-4 en 2015;49:58-9; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.:CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2. ; *BMJ* 2014;348:g1888 (doi:10.1136/bmj.g1888), met editoriaal g2157(doi:10.1136/bmj.g2157)

tra-indicaties en voorzorgen. Agomelatine is onder andere gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (cirrose, actieve le-

verziekte), en de leverfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd [voor meer details, zie Folia mei 2014].

Hoofdstuk 12.1.2.6. Geconjugeerde polysaccharidevaccins tegen 10 types pneumokokken (PCV10, Synflorix®) en tegen 13 types pneumokokken (PCV13; Prevenar13®)

In 2010 kwamen twee geconjugeerde polysaccharidevaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar voor de immunisatie van kinderen en zuigelingen: een vaccin tegen 10 types pneumokokken (PCV10, Synflorix®) en een vaccin tegen 13 types pneumokokken (PCV13, Prevenar13®, met bijkomend de pneumokokkenstammen 3, 6A en 19A). Sindsdien werd PCV13 ook vergund voor gebruik bij volwassenen. Het BCFI is van oordeel dat vaccinatie van zuigelingen en kinderen met PCV10 of PCV13 en van volwassenen met PCV13 bescherming kan bieden tegen bepaalde pneumokokkeninfecties, maar de bescherming is slechts partieel en enkel gericht tegen de serotypes in het vaccin. Ook bij gevaccineerde personen moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, dan ook zonder uitstel adequaat worden behandeld.

- Geconjugeerde vaccins zoals PCV10 en PCV13, lokken een sterkere immuunrespons uit dan niet-geconjugeerde vaccins zoals het 23-valente pneumokokkenvaccin Pneumovax23®.

- **Gebruik bij zuigelingen en kinderen.** Bij zuigelingen worden enkel de geconjugeerde vaccins gebruikt; bij kinderen vanaf 2 jaar met hoog risico van invasieve pneumokokkeninfecties (bv. kinderen met chronische long-, nier- of hartaandoeningen) wordt ook het niet-geconjugerd vaccin gebruikt. Vaccinatie tegen pneumokokken is opgenomen in het basisvaccinatieschema voor zuigelingen en kinderen, aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) [zie Tabel 12a in het Repertorium]. De vaccins worden gratis ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen: Prevenar13® in de Franse Gemeenschap, Synflorix® in de Vlaamse Gemeenschap. Voor de commentaar van het BCFI naar aanleiding van de omschakeling van Prevenar13® naar Synflorix® in de Vlaamse Gemeenschap op 01/07/15: zie het bericht van 29/06/15 in de

rubriek “Goed om te weten” op onze website, waarin ook het herziene advies (mei 2015) van de HGR over pneumokokkenvaccinatie bij kinderen en adolescenten aan bod komt¹⁵.

- **Gebruik bij volwassenen.** Naar aanleiding van de publicatie van de CAPITA-studie in 2015, beveelt de HGR vaccinatie met PCV13 aan bij alle doelgroepen die in aanmerking komen voor pneumokokkenvaccinatie¹⁶ [zie Folia oktober 2015]. Gezien de mogelijke ernst van pneumokokkeninfecties bij hoogrisicopatiënten zoals patiënten met immunodepressie of met asplenie, weegt ook een kleine winst door de vaccinatie op tegen de risico's en kosten. De winst is in deze populatie evenwel moeilijk in te schatten: er zijn weinig gegevens inzake werkzaamheid, en het immunologisch antwoord en de beschermingsduur kunnen verminderd zijn. Bij de andere doelgroepen voor vaccinatie dienen de winst, de risico's en de kosten per geval te worden afgewogen, maar deze elementen zijn ook hier niet altijd beschikbaar.

15 http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103438_nl.pdf

16 Advies « HGR 9210”, via <http://tinyurl.com/HGR-9210-vacc-pneumo-volv>

Hoofdstuk 12.3.2.13. Golimumab (Simponi®) en certolizumab (Cimzia®)

Golimumab en certolizumab zijn TNF-remmers. Golimumab had in 2010 als oorspronkelijke indicaties reumatoïde artritis, psoriatische artritis en *spondylitis ankylosans*; sindsdien heeft het ook als indicatie *colitis ulcerosa*. Certolizumab had als oorspronkelijke indicatie reumatoïde artritis; sindsdien heeft het ook als indicatie psoriatische artritis en axiale spondylartritis (o.a. *spondylitis ankylosans*). Bij gebrek aan vergelijkende studies zijn er geen harde gegevens die toelaten om de ene TNF-remitter boven de andere te verkiezen. In sommige bronnen, maar niet in alle, wordt de voorkeur gegeven aan TNF-remmers waarvoor een ruimere ervaring bestaat, met name infliximab, etanercept en adalimumab. Gebruiksgemak en kostprijs kunnen de keuze mee bepalen. Voor alle TNF-remmers zijn er bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist in verband met de risico’s (o.a. infecties, overgevoeligheidsreacties, maligniteiten) (symbool ∇ ter hoogte van de specialiteit).¹⁷

Hoofdstuk 12.3.2.15. Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen een subeenheid van interleukines 12 en 23. Ustekinumab had in 2010 als oorspronkelijke indicatie psoriasis; sindsdien heeft het ook als indicatie psoriatische artritis. Vijf jaar na commercialisering is de ervaring met ustekinumab nog steeds beperkt, en het veiligheidsprofiel is zeker niet gunstiger dan dit van de TNF-remmers. Ustekinumab kan in zeldzame gevallen pustulaire psoriasis uitlokken. Sommige bronnen, maar niet alle, geven de voorkeur aan een TNF-remitter boven ustekinumab. Opnieuw kunnen kostprijs en gebruiksgemak de keuze mee bepalen. Er zijn voor ustekinumab bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist in verband met de risico’s (o.a. infecties, overgevoeligheidsreacties, maligniteiten) (symbool ∇ ter hoogte van de specialiteit).¹⁸

Hoofdstuk 17.3.1.3. Pelargonium sidoides (Kaloban®)

Een geneesmiddel op basis van extracten van *Pelargonium sidoides* (Kaapse geranium) kwam in 2010 op de markt voor de behandeling van verkoudheid. Dit geneesmiddel werd geregistreerd volgens de vereenvoudigde procedure betreffende het traditionele gebruik van bepaalde planten. Vijf jaar na commercialisering is de werkzaamheid van dit plantenextract nog steeds niet onderbouwd en mogelijk zijn er problemen met de veiligheid van het middel. Het BCFI is van oordeel dat *Pelargonium sidoides* geen plaats heeft in de aanpak van verkoudheid.

De auteurs van een *Cochrane Review*¹⁹ onderzochten de werkzaamheid van *P. sidoides* in de behandeling van acute luchtweginfecties (verkoudheid, acute bronchitis, acute sinusitis); slechts 1 kleine studie (n=105) onderzocht de behandeling van banale verkoud-

17 www.ema.europa.eu > Search for medicines > ‘certolizumab’ en ‘golimumab’; Pharma Selecta 2014 ;30 :75-80; Farmacotherapeutisch Kompas; La Revue Prescrire 2011;31:730 en 2014;34:412, 663 en 738

18 www.ema.europa.eu > Search for medicines > ustekinumab ; Pharma Selecta 2014 ;30 :75-80; La Revue Prescrire 2014 ;34 :663. Psoriatische artritis: La Revue Prescrire 2014 ;34 :412 ; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta340>. Psoriasis : Farmacotherapeutisch Kompas; Geneesmiddelenbulletin 2011 ;45 :121-32

19 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 10. Art. No.: CD006323 (doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3)

heid. De kwaliteit van de studies is laag en er kan geen uitspraak gedaan worden over de eventuele werkzaamheid van *P. sidoides*.

In Duitsland, waar fytotherapie vaak gebruikt wordt, zijn gevallen van ernstige levertoxiciteit gemeld bij patiënten behandeld met *P. sidoides*; een causaal verband is echter

niet duidelijk^{20,21}. Het Duitse geneesmiddelenagentschap heeft in 2012 beslist dat er een PASS-studie (*Post Authorisation Safety Study*) moest uitgevoerd worden omtrent de veiligheid van *P. sidoides*; de resultaten van deze studie zijn momenteel nog niet bekend.

20 *Revue Prescrire* 2012;32 (344):428

21 *EMA Assessment report* 20 november 2012 : EMA/HMPC/560962/2010

RECENTE INFORMATIE DECEMBER 2015

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

- **Turoctocog alfa (NovoEight®▼)**, hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoge van stollingsfactor VIII met als indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A.

- De associatie **ledipasvir + sofosbuvir (Harvoni®▼)**, hoofdstuk 11.4.4.) is een vaste associatie van direct werkende antivirale middelen (d.w.z. met als doelwit specifieke fasen in de levenscyclus van het hepatitis C-virus), met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. Sofosbuvir is een nucleotide-inhibitor van het hepatitis C-virus RNA-polymerase, die reeds beschikbaar is onder de specialiteitsnaam Sovaldi®. Ledipasvir is een inhibitor van specifieke proteasen van het hepatitis C-virus. De voornaamste ongewenste effecten van deze associatie zijn vermoeidheid, hoofdpijn, slapeloosheid, verhoging van de lipasen, arteriële hypertensie en myalgie. Ledipasvir en sofosbuvir

zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (zie tabel *Id in de Inleiding van het Repertorium*). Daarenboven werden bradycardie en hartgeleidingsstoornissen gerapporteerd bij gelijktijdige behandeling met amiodaron. Zoals met de andere direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C werden in klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virologische respons (eradicatiegraad van > 90%), maar deze studies werden niet opgezet om de doeltreffendheid tegen complicaties van hepatitis C te evalueren, en de veiligheid op lange termijn staat niet vast. Rekening houdend met de zeer hoge kostprijs van deze behandelingen, blijft hun gebruik beter zeer beperkt [zie ook *Folia september 2014*].¹

- **Nintedanib (Ofev®▼)** hoofdstuk 13.7.) is een tyrosinekinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van idiopathische

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35: 732-8; *Australian Prescriber* 2015;38:217-25

pulmonaire fibrose. De voornaamste ongewenste effecten van nintedanib zijn diarree, gastro-intestinale stoornissen en hepatotoxiciteit. In klinische studies leidde nintedanib tot een lichte verbetering van de ademhalingsfunctie, maar er werd geen effect aangetoond op verergering van de fibrose op lange termijn of op de mortaliteit. Het gaat om een weesgeneesmiddel.²

- **Idelalisib (Zydelig®▼)**, hoofdstuk 13.7.) is een kinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van chronische lymfoïde leukemie en folliculair lymfoom. Idelalisib kan leiden tot soms ernstige ongewenste effecten, vooral digestieve ongewenste effecten met diarree

en ernstige colitis, en hepatische, pulmonaire en cutane ongewenste effecten. Idelalisib is een inhibitor van CYP3A4 en een substraat van P-gp (zie tabel Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium).³

- **Olaparib (Lynparza®▼)**, hoofdstuk 13.8.) is een polymerase-inhibitor met als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderd ovariumcarcinoom. Olaparid kan leiden tot hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, dysgeusie en teratogeniteit. Olaparib is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie tabel Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium). Het gaat om een weesgeneesmiddel.

2 DTB 2015; 7: 78-81

3 La Revue Prescrire 2015; 35:808-9; Pharma Selecta 2015;31:34-8

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

MIRABEGRON EN RISICO VAN VERHOOGDE BLOEDDRUK

Mirabegron (Betmiga®) is een β_3 -adrenerge receptoragonist met als indicatie de symptomatische behandeling van mictiedrang en urge-incontinentie [zie Folia november 2013]. Naar aanleiding van de rapportering, na commercialisering, van gevallen van ernstige arteriële hypertensie, alsook van enkele gevallen van hypertensieve crisis en van cerebrovasculaire en cardiale events waarbij een causaal verband met mirabegron niet uit te sluiten is, besliste het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) dat dit

geneesmiddel voortaan gecontra-indiceerd is bij patiënten met ernstige niet-gecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk \geq 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk \geq 110 mmHg). Controle van de bloeddruk vóór de start van de behandeling, en regelmatige controle tijdens de behandeling worden aanbevolen. De SKP van Betmiga® werd in die zin aangepast.¹ Wanneer de patiënt hypertensie ontwikkelt, is het aanbevolen de behandeling met mirabegron te stoppen.

1 Zie ook DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) via www.fagg.be > Menselijk gebruik > Geneesmiddelenbewaking > Brief zorgbeoefenaars > Betmiga (brief van 07/09/2015)

