

## ARTIKELS

### Geen argumenten voor behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen

Een grootschalige gerandomiseerde studie bij personen  $\geq 65$  jaar met subklinische hypothyreoïdie toont geen voordeel van levothyroxine ten opzichte van placebo op de primaire eindpunten (symptomen, moeheid) of de secundaire eindpunten (o.a. levenskwaliteit, cardiovasculaire events).

### Lactatiebevordering door geneesmiddelen: domperidon alleen bij moeders van premature kinderen; metoclopramide steeds af te raden

In dit artikel wordt de plaats besproken van domperidon en metoclopramide ter bevordering van lactatie, voor beide geneesmiddelen een *off-label*-gebruik. Enkel bij moeders van premature kinderen kan domperidon in bepaalde gevallen een optie zijn, maar er blijven vele onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon.

## GOED OM TE WETEN

### De direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C: recente controversen over hun klinische waarde

Er zijn voor deze middelen te weinig klinische gegevens van goede kwaliteit uit gerandomiseerd onderzoek om effecten op harde eindpunten (mortaliteit en morbiditeit) op lange termijn te kunnen beoordelen, en hun kosten-batenverhouding te kunnen inschatten. Hun gunstig effect op de *sustained virological response* op korte termijn volstaat niet om de effecten op harde eindpunten te voorspellen. Meer onderzoek is nodig.

### Het Instituut voor Tropische Geneeskunde is sinds juli 2017 het expertisecentrum rabiës in België

### Het RIZIV wenst door twee recente maatregelen lokale MFO-projecten aan te moedigen

Door een vereenvoudigde aanvraagprocedure en aangepaste financiering worden MFO-projecten aangemoedigd door het RIZIV.

## RECENTE INFORMATIE: oktober 2017



### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- tofacitinib



### Nieuwigheden in de oncologie

- ixazomib



### Schrappingen

- melkzuur
- prednison

### Andere wijzigingen

- haloperidol

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Vergissingen in de dosering van methotrexaat: dagelijkse inname in plaats van wekelijkse

## Deze maand in de Folia

Bij ouderen worden regelmatig bloedanalyses uitgevoerd waarbij er gescreend wordt hoe het gesteld is met de schildklier. De vraag rijst dan hoe om te gaan met eventuele afwijkende waarden bij patiënten zonder specifieke symptomen. In deze Folia wordt bekeken of het nodig is om bij ouderen een subklinische hypothyreoïdie te behandelen.

Borstvoeding heeft tal van voordelen voor de zuigeling. Toch zijn er soms obstakels. Uiteraard zijn een aantal praktische adviezen zeer nuttig om de kans op succes te vergroten. Daarnaast kan voor moeders van premature baby's een medicamenteuze aanpak soms nuttig zijn. Hierbij is het belangrijk om de eventuele risico's voor moeder en kind goed af te wegen tegenover het voordeel van een dergelijke aanpak. Meer hierover in dit nummer van de Folia.

Als studiegegevens over een nieuw geneesmiddel positieve resultaten tonen, is het logisch dat zowel de ontwikkelaars als de betrokken onderzoekers hierover enthousiast zijn. Dit was zeker ook het geval voor de direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C. Toch is het zo dat de beschikbare studies vooral afwezigheid van het virus in het bloed aantonen, en niet toelaten de klinische waarde, met name de langetermijnpact op mortaliteit en morbiditeit, in te schatten.

## Geen argumenten voor behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen

Men spreekt van subklinische hypothyreoïdie wanneer de TSH-spiegels verhoogd zijn (> 4,5 mE/l) bij normale waarden van vrij T3 en T4 en weinig of geen klinische symptomen. Bij ouderen bedraagt de prevalentie van subklinische hypothyreoïdie ongeveer 10 tot 20%. Resultaten van observationele studies suggereren een mogelijke invloed van subklinische hypothyreoïdie op onder andere de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit; andere studies tonen echter dat heel wat patiënten met verhoogde TSH-spiegels spontaan evolueren naar een normalisering van het TSH. De vraag stelt zich dan ook of subklinische hypothyreoïdie bij ouderen moet opgespoord en behandeld worden.

Een grootschalige dubbelblinde placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie evalueerde het effect van een behandeling met levothyroxine gedurende één jaar bij meer dan 700 patiënten ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie (TSH tussen 4,60 en 19,9 mE/l). De dosis levothyroxine werd aangepast om de TSH-spiegels binnen de normale waarden te behouden (in deze studie gedefinieerd tussen 0,40 en 4,60 mE/l). De resultaten toonden geen voordeel van levothyroxine op de primaire eindpunten, d.w.z. symptomen van hypothyreoïdie (geëvalueerd door de *Hypothyroid Symptoms score*) en moeheid (geëvalueerd door de *Tiredness score*), noch op de secundaire eindpunten zoals levenskwaliteit, spiersterkte, cognitieve functie, bloeddruk,

lichaamsgewicht, dagelijkse activiteiten, fatale en niet-fatale cardiovasculaire events. Er was geen significant verschil tussen de groepen wat betreft de ongewenste effecten. Er dient opgemerkt dat er in deze studie maar weinig patiënten waren met initiële TSH-spiegels > 10 mE/l. Daarenboven werden drie op vijf patiënten die bij de aanvang geselecteerd werden voor deelname aan de studie omwille van verhoogde TSH-spiegels, uiteindelijk uitgesloten omwille van spontane normalisering van het TSH. De tamelijk korte duur (1 jaar) van deze studie laat geen definitief besluit toe over een eventueel effect van levothyroxine op de incidentie van cardiovasculaire events en mortaliteit.

### Besluit en commentaar van het BCFI

De resultaten van deze studie leveren geen argumenten voor een voordeel van screening en van een kortdurende behandeling (1 jaar) van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen. De gevolgen van een behandeling van subklinische hypothyreoïdie op langere termijn of bij patiënten met relatief hoge TSH-spiegels (> 10 mE/l) zijn echter niet duidelijk.

### Specifieke bronnen

DJ Scott, N. Rodondi, PM Kearney et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017, April 3 (doi: [10.1056/NEJMoa1603825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825))

# Lactatiebevordering door geneesmiddelen: domperidon alleen bij moeders van premature kinderen; metoclopramide steeds af te raden

## Samenvatting

Ter bevordering van de lactatie is ondersteuning (correcte positionering aan de borst, ondersteuning van het zelfvertrouwen van de moeder, frequent voeden van het kind...) prioritair en meestal voldoende. Domperidon en, in mindere mate metoclopramide, worden soms gebruikt ter bevordering van lactatie, maar deze toepassing wordt niet als indicatie vermeld in de SKP's (*off-label* gebruik). Nazicht van de beschikbare evidentie leidt tot volgende conclusies.

- **Domperidon** is af te raden bij moeders van à terme kinderen. Enkel bij moeders van premature kinderen indien gebleken is dat de melkproductie werkelijk ontoereikend is ondanks optimale ondersteuning, kan domperidon (max. driemaal 10 mg per dag) gedurende korte termijn een optie zijn om de melkproductie te verhogen. Er dient evenwel rekening gehouden te worden met de vele onzekerheden (bv. over de meerwaarde ten opzichte van optimale ondersteuning, over de dosering en behandelingsduur). Ook moet er aandacht zijn voor het verhoogde risico van QT-verlenging bij de moeder in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren.

- **Metoclopramide** is steeds af te raden: de risico-batenverhouding is negatief.

Dopamine-antagonisten zoals antipsychotica, metoclopramide en domperidon, stimuleren de afgifte van prolactine door de hypofyse, en stimuleren op deze manier de melkproductie. Domperidon en, in mindere mate, metoclopramide worden bij vrouwen wiens melkproductie ontoereikend is soms gebruikt om de lactatie te bevorderen. Deze toepassing wordt evenwel noch voor metoclopramide, noch voor domperidon als indicatie vermeld in de SKP's (*off-label* gebruik).

## Niet-medicamenteuze adviezen

Voor het stimuleren van de borstvoeding zijn niet-medicamenteuze adviezen prioritair en bij de meeste vrouwen voldoende. Het gaat daarbij in de eerste plaats om ondersteuning bij het herkennen van vroege hongersignalen bij het kind en vermijden van stress bij de moeder, frequent voeden van het kind en een goede drinktechniek met correcte positionering aan de borst.

- Voor praktische adviezen gericht naar de moeder verwijzen we naar [www.kindengezin.be](http://www.kindengezin.be) (Kies: Voeding en beweging > Borstvoeding > Problemen > Te weinig melk, en Voeding en beweging > Borstvoeding > Afkolven) of [www.one.be](http://www.one.be) (Kies: Parents > La santé de votre enfant > L'allaitement maternel).
- De materniteiten zijn belangrijke referentieplekken voor een goede start en een degelijke ondersteuning van borstvoeding. De WGO en UNICEF hebben in 1991 het *Baby Friendly*

*Hospital Initiative* gelanceerd. In België is sinds 2005 een actieplan uitgewerkt om de materniteiten er toe aan te zetten betere informatie te verstrekken aan toekomstige ouders, onder andere inzake borstvoeding. Meer informatie via [www.health.belgium.be/nl/voeding/voedingsbeleid/voeding-en-gezondheid/borstvoeding/baby-friendly-hospital-initiative-bfhi](http://www.health.belgium.be/nl/voeding/voedingsbeleid/voeding-en-gezondheid/borstvoeding/baby-friendly-hospital-initiative-bfhi)

## Domperidon

- Er zijn met domperidon meerdere studies gepubliceerd in het kader van lactatiebevordering. Bij moeders van à terme kinderen laten de beschikbare studies, gezien hun te geringe kwaliteit, geen uitspraak toe. Bij moeders van gehospitaliseerde premature kinderen, wiens hoeveelheid afgekolfd melk ontoereikend was ondanks optimale ondersteuning, is er, op basis van een *Cochrane Review*<sup>1</sup>, beperkte evidentie dat domperidon de melkproductie op korte termijn bevordert. De gemiddelde toename van de hoeveelheid afgekolfd melk bedroeg 100 ml per dag, met belangrijke interindividuele verschillen. De optimale dosering is niet gekend (in de studies ingesloten in de *Cochrane Review* bedroeg de dosering 10 mg driemaal per dag). Evenmin zijn de voordelen op lange termijn gekend. De samenstelling van de moedermelk bleek niet beïnvloed.

In een *Cochrane Review*<sup>1</sup> werden voor domperidon twee studies geselecteerd (in totaal 59 moeders; de ene studie over 7 dagen, de andere over 14 dagen). De dosering bedroeg 10 mg driemaal per dag. Domperidon werd gestart 2 tot 3 weken postpartum: het verhoogde tijdens de behandeling de hoeveelheid afgekolfd melk met gemiddeld 100 ml per dag [ $p = 0,05$ ; 95%-BI: -1,94 tot 200,92]: deze toename is statistisch gezien net niet significant, en de individuele verschillen waren uitgesproken.

- Domperidon passeert minder dan metoclopramide de bloed-hersenbarrière, en heeft daardoor een lager risico van centrale ongewenste effecten. Domperidon is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval bij jonge kinderen, bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar; de gegevens over een eventueel risico van *torsades de pointes* zijn beperkt, maar in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren is voorzichtigheid geboden [zie ook [Inl.6.2.2. in het Repertorium](#)]. Omwille van het risico van QT-verlenging werd het gebruik van domperidon in 2014 beperkt: o.a. 'symptomen van nausea en braken' als enige indicatie, maximale behandelingsduur van 7 dagen, en dosering van maximum 10 mg driemaal per dag bij volwassenen [zie [Folia april 2014](#)].

- Domperidon wordt slechts in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De beperkte verzamelde gegevens tonen geen ongewenste effecten bij de zuigeling; langetermijngegevens ontbreken.

## Metoclopramide

- Er zijn met metoclopramide enkele studies gepubliceerd in het kader van lactatiebevordering, maar deze laten door

hun geringe kwaliteit niet toe een uitspraak te doen over de werkzaamheid van metoclopramide.

In de hierboven reeds vermelde *Cochrane Review*<sup>1</sup> voldeed geen enkele studie met metoclopramide aan de criteria voor insluiten in de analyse.

- Metoclopramide passeert de bloed-hersenbarrière meer dan domperidon, en geeft meer centrale ongewenste effecten (o.a. sedatie, extrapiramidale stoornissen); er zijn ook meldingen van (post-partum) depressie.
- Metoclopramide gaat meer dan domperidon over in de moedermelk; er is bijgevolg een hoger risico van ongewenste effecten bij de zuigeling, hoewel tot nu toe ook met metoclopramide geen ernstige ongewenste effecten bij de zuigeling zijn gerapporteerd.
- In 2013 werd het gebruik van metoclopramide bij chronische ziektebeelden zoals dyspepsie en gastro-oesofageale reflux herzien op Europees niveau. Omwille van het ontbreken van overtuigende evidentie van werkzaamheid bij deze ziektebeelden en omwille van de risico's (vooral de ernstige neurologische ongewenste effecten) werd het gebruik van metoclopramide beperkt: o.a. nausea en braken als enige indicatie, maximale behandelingsduur van 5 dagen, contra-indicatie bij kinderen jonger dan 1 jaar [zie [Folia oktober 2013](#)].

### Conclusie van het BCFI

- Domperidon is af te raden bij moeder van à terme kinderen. Enkel bij moeders van premature kinderen bij wie de melkproductie werkelijk ontoereikend is ondanks optimale ondersteuning, kan domperidon (max. driemaal

10 mg per dag) gedurende korte termijn een optie zijn. De voorzichtig positieve risico-batenverhouding van dit *off-label* gebruik van domperidon in deze specifieke doelgroep heeft ook te maken met het feit dat moedermelk in tegenstelling tot flesvoeding, bescherming zou bieden tegen het optreden van necrotiserende enterocolitis, een complicatie die vooral bij premature pasgeborenen optreedt. Er dient evenwel rekening gehouden te worden met de vele onzekerheden, bv. over de meerwaarde ten opzichte van optimale niet-medicamenteuze ondersteuning en over dosering en behandelingsduur. Ook het verhoogd risico van QT-verlenging bij de moeder in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren is belangrijk.

- De risico-batenverhouding van metoclopramide ter bevordering van lactatie is negatief en dit *off-label* gebruik is steeds af te raden.

### Algemene bronnen

- Bijwerkingencentrum Lareb. Geneesmiddelen bij borstvoeding. Via [www.lareb.nl/teratologie/naslagwerk-gzb/gzb---borstvoeding](http://www.lareb.nl/teratologie/naslagwerk-gzb/gzb---borstvoeding) (zoektermen "domperidon" en "metoclopramide").
- Briggs GG en Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (10de editie, elektronische versie) (enkel metoclopramide wordt besproken).
- Drugs and lactation database (LACTMED), via <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (zoektermen "domperidone" en "metoclopramide")

### Specifieke bronnen

- 1 Donovan TJ en Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD005544. DOI:10.1002/14651858.CD005544.pub2.

# De direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C: recente controversie over hun klinische waarde

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 28/07/17]

## Samenvatting

De auteurs van een recente *Cochrane Review* besluiten dat er voor de direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C een gebrek is aan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek om hun klinische waarde (d.w.z. effect op morbiditeit en mortaliteit op lange termijn) te beoordelen. Er is wel evidentie van een *Sustained Virological Response* (SVR, d.w.z. afwezigheid van het virus in het bloed 24 weken na de antivirale behandeling), maar de klinische relevantie hiervan als intermediair eindpunt wordt door de auteurs van de *Cochrane Review* in vraag gesteld. Deze conclusie heeft geleid tot controverse waarbij critici argumenteren dat de SVR wel kan gezien worden als voorspeller van een reductie van hepatitis C-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Er is in elk geval nood aan studies die toelaten de invloed van deze medicatie op morbiditeit en mortaliteit correct in te schatten.

Afgelopen jaren zijn nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C beschikbaar gekomen, de zogenaamde "direct werkende antivirale middelen". Het betreft daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir en velpatasvir. Ze worden gebruikt in onderlinge associatie of in associatie met andere antivirale middelen zoals bepaalde interferonen en ribavirine [zie [Folia september 2014](#) en [maart 2017](#), en [hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium](#)]. Deze middelen zijn zeer duur [zie ook [Folia februari 2017](#)] en worden terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

## De Cochrane Review

In een recente *Cochrane Review*<sup>1</sup> werd onderzocht wat de evidentie is van een effect van de direct werkende antivirale middelen op de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische hepatitis C. De auteurs van de *Cochrane Review* besluiten dat de evidentie uit de in de *Review* geïncludeerde (allemaal gerandomiseerde) studies onvoldoende is om daarover een uitspraak te doen. Er is volgens de auteurs wel consistente evidentie dat de direct werkende antivirale middelen een betere *Sustained Virological Response* (SVR) geven (d.w.z. "afwezigheid van het virus in het bloed 24 weken na de antivirale behandeling") dan placebo of geen interventie, maar de auteurs noemen de klinische relevantie van dit effect "twijfelachtig": ze stellen dat SVR een "niet-gevalideerd intermediair eindpunt" is, en dat het "niet bewezen is dat afwezigheid van het virus in het bloed ook betekent dat het virus afwezig is in het lichaam, noch dat er daardoor sprake

is van minder complicaties of langere overleving". Daarenboven zijn de auteurs bijzonder kritisch over de kwaliteit van de beschikbare gerandomiseerde studies met deze middelen: de studies zijn alle uitgevoerd op initiatief van de verantwoordelijke bedrijven, ze zijn kortdurend en ze vertonen alle een hoog risico van bias; de kwaliteit van de evidentie wordt in de *Cochrane Review* geklasseerd als "zeer laag".

## Reacties in de medische pers

De conclusies van deze *Cochrane Review* hebben geleid tot controverse, met onder andere publicaties in *The BMJ* en *The Lancet*<sup>2-6</sup>. Een aantal experts in het domein van hepatitis C contesteren de conclusies van de *Cochrane Review*, en stellen dat de SVR wel een valabel intermediair eindpunt is. Deze experts gaan akkoord dat degelijke langetermijnstudies over morbiditeit en mortaliteit ontbreken, en ze beklemtonen dat de in de *Cochrane Review* geïncludeerde gerandomiseerde studies waren opgezet om de invloed op de SVR te evalueren, en niet om de morbiditeit en mortaliteit te bestuderen, wat langere termijn en grotere aantallen patiënten vereist. Vandaar ook dat men niet kan concluderen dat de medicatie geen invloed heeft op mortaliteit of morbiditeit. Deze experts argumenteren dat de observationele studies consistent een gunstige invloed op morbiditeit of mortaliteit tonen; ze zijn wel akkoord dat er gerandomiseerde studies moeten opgezet worden om deze harde eindpunten degelijk te evalueren.

## Commentaar van het BCFI

Het is duidelijk dat de oproep tot klinische studies die toelaten de klinische waarde van deze relatief nieuwe middelen beter te beoordelen, ernstig moet worden genomen. Beleidsmakers, artsen en patiënten hebben recht op degelijk onderzoek, om zo de kosten-batenverhouding van deze dure geneesmiddelen, alsook hun risico-batenverhouding correct te kunnen inschatten.

## Specifieke bronnen

- 1 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD012143. (doi: [10.1002/14651858.CD012143.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub2).)
- 2 Hawkes N. Are new hepatitis C drugs all they're cracked up to be? (Feature) *BMJ* 2017;357:j2961 (doi: [10.1136/bmj.j2961](https://doi.org/10.1136/bmj.j2961))
- 3 Wiktor SZ en Scott JD. What is the impact of treatment for hepatitis C virus infection? (Comment) *The Lancet* 2017;390:107-108
- 4 Doyle JS, Thompson AJ, Higgs P, Stoope M, Dietze PM en Hellard ME. Correspondence. New hepatitis C antiviral treatments eliminate the virus. *The Lancet*, online op 6 juli 2017 (doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31817-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31817-2))
- 5 The Hepatitis C Coalition's response to the Cochrane Review on hepatitis C medicines. Via <http://www.bmj.com/gateway.cdlh.be/content/357/bmj.j2961/rapid-responses> (30 juni 2017)
- 6 European Association for the Study of the Liver (EASL). Editorial. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2017;67:663-4 (doi: [10.1016/j.jhep.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.022))

## Het Instituut voor Tropische Geneeskunde is sinds juli 2017 het expertisecentrum rabiës in België

*[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 07/07/17]*

Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is sinds juli 2017 het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de "post expositie profylaxe" (PEP) tegen rabiës bij personen die mogelijk werden blootgesteld aan het rabiësvirus, bv. na een verdachte dierenbeet op reis. Dit betekent dat experts van het ITG advies geven over de noodzaak van toediening van het rabiësvaccin, eventueel in combinatie met specifieke immunoglobulinen tegen rabiës, over het behandelingsschema en over de opvolging van de patiënt. Om advies van experts van het ITG in te winnen, geeft het ITG volgende contactgegevens.

- Dit advies kan men best telefonisch inwinnen (tijdens de werkuren) op het nummer 03.247.64.05 (bijkomend

nummer in de namiddag: 03.247.64.65) of 03.247.66.66, of via [medsec@itg.be](mailto:medsec@itg.be).

- Na de werkuren en tijdens het weekend dient men de spoedgevallendienst van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) te contacteren (waar artsen van ITG en UZA de wachtdienst Infectieziekten verzekeren) op 03.821.30.00.

Een omzendbrief werd daaromtrent rondgestuurd naar alle huisartsen: [klik hier](#).

Voor informatie op de website van het ITG, zie [www.itg.be/N/reisgeneeskunde/rabies](http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/rabies) (algemene informatie rabiës) en [www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP\\_Rabies\\_NL\\_30062017.pdf](http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL_30062017.pdf) (pdf, "Post-expositie-profylaxe tegen rabiës (juli 2017)")

## Het RIZIV wenst door twee recente maatregelen lokale MFO-projecten aan te moedigen

*[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 05/07/17]*

Het medisch-farmaceutisch overleg (MFO) heeft als doel de multidisciplinaire samenwerking tussen artsen en apothekers te stimuleren. In een bericht van 28 juni 2017 kondigt het RIZIV aan dat de procedure om lokale MFO-projecten op te starten wordt vereenvoudigd, met ook een

betere financiering van de goedgekeurde projecten. Voor meer informatie, zie

[www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/medisch-farmaceutisch-overleg-wijzigingen-lokale-projecten.aspx](http://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/medisch-farmaceutisch-overleg-wijzigingen-lokale-projecten.aspx)

en [www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/medisch-farmaceutisch-overleg/Paginas/lokaal-project.aspx](http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/medisch-farmaceutisch-overleg/Paginas/lokaal-project.aspx)

# Recente informatie oktober 2017: tofacitinib, ixazomib, melkzuur, prednison, haloperidol

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- tofacitinib

## Nieuwigheden in de oncologie

- ixazomib

## Schrappingen

- melkzuur
- prednison

## Andere wijzigingen

- haloperidol

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, 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 specialistische geneeskunde

### tofacitinib

Tofacitinib (**Xeljanz**▼; hoofdstuk 12.3.2.23.) is een inhibitor van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK). Terwijl de andere proteïnekinase-inhibitoren gebruikt worden in de oncologie (zie 13.7. Proteïnekinase-inhibitoren), wordt tofacitinib gebruikt als selectief immunosuppressivum bij de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis, in associatie met methotrexaat of in monotherapie wanneer methotrexaat niet verdragen wordt. Tofacitinib wordt langs orale weg toegediend, in tegenstelling tot de andere biologische middelen gebruikt bij de basisbehandeling van reumatoïde artritis (zie 9.2. Chronische artritis), die langs parenterale weg toegediend worden. De voornaamste ongewenste effecten van tofacitinib zijn hoofdpijn, arteriële hypertensie, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, hyperlipidemie en, zoals voor alle immunosuppressiva, verhoogde vatbaarheid voor infecties en verhoogd risico van maligniteiten. Tofacitinib is gecontra-indiceerd bij actieve infectie en in geval van leverinsufficiëntie. Tofacitinib is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c in Inl. 6.3.).

In associatie met methotrexaat bleek tofacitinib even doeltreffend als adalimumab (een TNF-inhibitor), maar in monotherapie bleek tofacitinib doeltreffender dan methotrexaat in het verminderen van de ernst van de symptomen en van de progressie van de gewrichtsaantasting. Hoewel de orale toediening van tofacitinib een praktisch voordeel biedt voor de patiënt, dient men rekening te houden met de soms ernstige

ongewenste effecten, de onzekerheden over de veiligheid op lange termijn en de hoge kostprijs (€ 1.018 voor één maand behandeling, niet terugbetaald op 05/10/17). Tofacitinib heeft dus een beperkte plaats en het gebruik ervan moet voorbehouden worden voor patiënten met onvoldoende antwoord op de andere biologische middelen zoals de TNF-remmers.<sup>1</sup>

## Nieuwigheden in de oncologie

### ixazomib

Ixazomib (**Ninlaro**▼; hoofdstuk 13.8.), een proteasoom-inhibitor, is een antitumoraal middel voorgesteld voor de behandeling van refractair multipel myeloom. 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 nieuwe gegevens betreffende de doeltreffendheid van ixazomib. Naast de ongewenste effecten eigen aan de meeste antitumorale middelen, kan ixazomib ook leiden tot perifere neuropathie en hepatotoxiciteit. Ixazomib is een substraat van meerdere CYP-iso-enzymen, vooral CYP3A4 (zie Tabel 1c in Inl. 6.3.). Er is geen evidentie dat ixazomib een meerwaarde heeft boven de andere gebruikte geneesmiddelen bij de derdelijnsbehandeling van multipel myeloom. Ixazomib is een weesgeneesmiddel. De kostprijs voor één maand behandeling bedraagt € 7.632.<sup>2</sup>

## Schrappingen

### melkzuur

De specialiteit **Lacta-Gynecogel**® op basis van melkzuur (hoofdstuk 6.1.2.) is in België uit de markt genomen. Melkzuur werd gebruikt zonder bewijs van werkzaamheid bij candida-vaginitis en met een beperkte plaats bij bacteriële vaginose [zie Transparantiefiche "Aanpak van fluor vaginalis"].

### prednison


De specialiteit **Lodotra**® op basis van prednison langs orale weg (hoofdstuk 5.4.7.) is in België uit de markt genomen; prednison kan wel nog magistraal worden voorgeschreven.

## Andere wijzigingen

### haloperidol

De SKP van de specialiteit **Haldol**® op basis van haloperidol (hoofdstuk 10.2.2.1.) werd gewijzigd in het kader van een Europese harmonisatie. De inspuitsbare oplossing is voortaan enkel bestemd voor intramusculaire toediening (voorheen ook voor intraveneuze toediening), en de gebruikelijke dosis werd verlaagd tot 1 à 10 mg per dag in 1 à 2 doses. Bij ouderen bedraagt de maximale dosis 5 mg





per dag. Ook werd “hik” geschrapt als indicatie van haloperidol omwille van onvoldoende bewijs van doeltreffendheid.<sup>3</sup>

### Specifieke bronnen

1 European public assessment report Xeljanz®; Tofacitinib for rheumatoid

arthritis. The Medical Letter 2013; 55 (issue 1407); Drugs for rheumatoid arthritis. The Medical Letter 2014; 56: 127-132;  
Two new drugs for rheumatoid arthritis. DTB 2017; 55: 102-105  
2 European public assessment report Ninlaro®; Three new drugs for multiple myeloma. The Medical Letter 2016; 58 (1495):e70-71  
3 DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) Via [https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/dhpc\\_haldol\\_nl\\_-\\_website.pdf](https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_haldol_nl_-_website.pdf)

## Vergissingen in de dosering van methotrexaat: dagelijkse inname in plaats van wekelijkse

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wenst te herinneren aan het risico van ernstige ongewenste effecten als gevolg van vergissingen in de dosering van methotrexaat langs orale weg (Ledertrexate®), namelijk dagelijkse inname in plaats van wekelijkse inname. Voor de meest voorkomende indicaties "reumatoïde polyartritis" en "psoriasis" wordt methotrexaat éénmaal per week ingenomen (met foliumzuur in een dosering van 5 à 10 mg éénmaal per week, minstens 24 uur na de methotrexaatinname, of van 1 mg per dag); enkel in de behandeling van neoplastische aandoeningen wordt methotrexaat dagelijks ingenomen. Vergissingen waarbij methotrexaat dagelijks werd ingenomen in plaats van wekelijks, hebben geleid tot ernstige ongewenste effecten, vooral hematologische en gastro-intestinale reacties (bv. leukopenie, trombocytopenie, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen).

Om het risico van vergissingen in de dosering te verminderen is het goed dat gezondheidszorgbeoefenaars samen met hun patiënt vastleggen op welke dag van de week methotrexaat moet ingenomen worden, en dat op het voorschrift en de verpakking duidelijk vermeld wordt dat de inname wekelijks dient te gebeuren.

Vanuit het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt gevraagd om vergissingen met betrekking tot geneesmiddelen, al dan niet geassocieerd aan een ongewenst effect, te melden via de "gele fiches". Deze meldingen hebben niet als doel de persoon die de vergissing begaan heeft te beschuldigen maar wel te evalueren wat de oorzaak ervan is en, indien mogelijk, na te gaan hoe een herhaling van deze vergissing door andere gezondheidszorgbeoefenaars kan vermeden worden om zo de zorgkwaliteit en veiligheid van de patiënten te verbeteren. Er dient hier tevens aan herinnerd te worden dat de meldingen aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking vertrouwelijk worden behandeld. In verband met geneesmiddelen met gelijkende namen als belangrijke oorzaak van vergissingen, zie [Folia september 2017](#).

- De "gele fiches" zijn verkrijgbaar bij de dienst geneesmiddelenbewaking ([adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be)) of kunnen worden gedownload in pdf-formaat op de BCFI-website ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) > Downloads). Ongewenste effecten kunnen ook online gemeld worden via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be)  
- Zie ook artikel "Medicatiefouten: ook te melden" in de VIG-NEWS van juni 2016.

### 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.

**Hoofdredactie:** ([redactie@bcfi.be](mailto: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](http://www.bcfi.be)

**Verantwoordelijke uitgever:**  
T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.