

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om weten” op onze website op 7/12/07 en 11/1/08]

- Hoofdstuk 5.2.5. Volgend op een beslissing van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) werd de specialiteit voor oraal gebruik op basis van het niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel **nimesulide (Mesulid®)** omwille van meldingen van ernstige levertoxiciteit eind december 2007 van de markt teruggetrokken [zie « Goed om weten »-bericht van 11/1/08 op onze website].

- Hoofdstuk 5.2.7. De specialiteit op basis van **fenylbutazon (Butazolidine®)** werd van de markt teruggetrokken in januari 2008; fenylbutazon kan wel nog magistraal worden voorgeschreven. Omwille van ernstige ongewenste effecten is de plaats van fenylbutazon, ook bij spondylitis ankylosans, echter zeer beperkt.

- Hoofdstuk 6.1.4. Een specialiteit op basis van **melatonine (Circadin®)** is sinds januari 2008 beschikbaar. Ze wordt voorgesteld voor de kortetermijnbehandeling van slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar of ouder. Jetlag wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter. De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is beperkt [zie Folia mei 2007 en oktober 2007].

- Hoofdstuk 7.3.8. De specialiteit **Casodex® 150 mg**, op basis van het anti-androgeen bicalutamide, is opnieuw beschikbaar sinds december 2007. Het werd uit de handel genomen in augustus 2005 omwille van twijfels omtrent zijn doeltreffendheid en veiligheid. Het “Comité van Geneesmiddelen voor Humaan Gebruik” van het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMEA) stelde inderdaad, na evaluatie van de beschikbare gegevens, dat de risico-batenverhouding van bicalutamide 150 mg gunstig blijft. Er werd wel besloten de indicatie van Casodex® 150 mg te

beperken tot patiënten met prostaatcancer met hoog risico van evolutie van de ziekte.

- Hoofdstuk 7.4.8. **Exenatide (Byetta®)** en **sitagliptine (Januvia®)**, beschikbaar sinds januari 2008, zijn de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse anti-diabetica; zij verhogen het effect van de *incretines*, intestinale hormonen die tussenkomen in de controle van de glykemie. Hun werkingsmechanisme berust hoofdzakelijk op een stimulatie, in functie van de glykemie, van de insulinevrijstelling door de β -cellen van de pancreas, en op een vermindering van de glucagonvrijstelling.

- Exenatide is een incretinomimeticum (analoog van glucagon-like peptide-1 of GLP-1). Het wordt voorgesteld, via subcutane inspuiting, voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met metformine en/of een hypoglykemiërend sulfamide; exenatide wordt in België slechts terugbetaald in associatie met metformine en een hypoglykemiërend sulfamide (categorie a; hoofdstuk IV, d.w.z. na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, dus “a priori”-controle).

- Sitagliptine is een inhibitor van DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), een enzym verantwoordelijk voor de inactivatie van de *incretines*. Het wordt voorgesteld, via orale weg, voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met metformine of een glitazon; sitagliptine wordt in België slechts terugbetaald in associatie met metformine (categorie a; hoofdstuk IV, d.w.z. na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, dus “a priori”-controle).

De dosis van exenatide en sitagliptine dient niet te worden aangepast in functie van de glyke-

mie. Het risico van hypoglykemie was in de studies laag, tenzij met de associatie exenatide + hypoglykemiërend sulfamide waarvoor het risico hoger was (26,6% met de associatie ten opzichte van 9,1% met het sulfamide alleen). Exenatide en sitagliptine leiden niet tot gewichtstoename; exenatide leidde in de studies zelfs tot een daling van het lichaamsgewicht (- 2 à 3 kg over een periode van 6 maand tot 1 jaar). Beide middelen, maar vooral exenatide, veroorzaken zeer frequent gastro-intestinale stoornissen. Met sitagliptine zijn in de studies twijfels gerezen over mogelijke ongewenste effecten (zoals luchtweginfecties, depressie, myalgie, stijging van de creatinemie); op basis van de farmacologische eigenschappen en gegevens bij het dier zijn cancerogene effecten op lange termijn met sitagliptine niet uit te sluiten. De doeltreffendheid van exenatide en sitagliptine op lange termijn, vooral wat de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes betreft, en hun veiligheid op lange termijn zijn niet bekend. Als besluit kan gesteld worden dat deze middelen op dit ogenblik met de nodige voorzichtigheid moeten gebruikt worden, en dat hun plaats in de aanpak van type 2-diabetes nog gering is; dit is ook het besluit van *La Revue Prescrire* [2007;27:485-9 in verband met exenatide en 2007;27:805-8 in verband met sitagliptine]. [Zie ook de volledig herziene Transparantiefiche « Aanpak van type 2-diabetes » verschenen in januari 2008].

- Hoofdstuk 8.2.3. **Posaconazol (Noxafil®)** is een antimycoticum van de klasse van de triazolen, voor oraal gebruik (beschikbaar sinds januari 2008). Het wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties. De voornaamste ongewenste effecten zijn hepatische en hematologische stoornissen. Posaconazol is een krachtige CYP3A4-inhibitor met risico van interacties [zie CYP-tabel in *Inleiding* van het Repertorium].

- Hoofdstuk 9.2.2.8. **Natalizumab (Tysabri®)** is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam voor gebruik in monotherapie bij zeer actieve vormen van recidiverende en herstellende multipale sclerose bij falen van andere behandelingen (beschikbaar sinds december 2007). Natalizumab lijkt de frequentie van de opstoten te verminderen en de progressie van de invaliditeit te vertragen. Er zijn geen vergelijkende studies met de interferonen of glatirameeracetaat beschikbaar. De voornaamste ongewenste effecten van natalizumab zijn infusiereacties, opportunistische infecties en progressieve multifocale leuco-encefalitis, een zeldzame maar dodelijke infectie.

- Hoofdstuk 10.7. **Mitotaan (Lysodren®)** is een antitumoraal middel gebruikt voor de symptomatische behandeling van gevorderd bijnierschorscarcinoom. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

- Hoofdstuk 13.3. De specialiteit **Hexvix®** op basis van **hexaminolevulinaat** wordt, via intravesicale instillatie, gebruikt voor de diagnose van blaaskanker.

- Hoofdstuk 14.1.3. **Rimonabant (Acomplia®)** is sinds januari 2008 beschikbaar in België; het wordt niet terugbetaald. Rimonabant is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïd-1-receptoren die in april 2006 geregistreerd werd door het EMEA voor de behandeling, in associatie met dieet en lichaamsbeweging, van (1) obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), of (2) overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) geassocieerd aan andere risicofactoren zoals type 2-diabetes of hyperlipidemie. Volgens de beschikbare studies leidt rimonabant na één jaar tot een lichte daling van het lichaamsgewicht (ongeveer 5 %), maar dit effect verdwijnt bij stoppen van de behandeling, en een gunstig effect op de mortaliteit of de morbiditeit is niet aangetoond [zie ook *Folia* september 2006]. In de Verenigde Staten

werd de registratie van rimonabant door de *Food and Drug Administration* uitgesteld (13 juni 2007) omwille van twijfels in verband met de veiligheid. Klinische studies wijzen inderdaad op een verhoogd risico van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten, met inbegrip van depressie, angst, zelfmoordgedachten en convulsies. Na herevaluatie van de beschikbare gegevens, vooral inzake de psychiatrische effecten, besloot het EMEA (19 juli 2007) dat de risico-batenverhouding van rimonabant gunstig is, maar dat rimonabant niet mag gebruikt worden bij patiënten met een depressieve stoornis of patiënten behandeld met een antidepressivum; de behandeling moet gestopt worden wanneer tekenen van depressie optreden. [Zie ook Transparantiefiche « Behandeling van obesitas », met updates]

- Hoofdstuk 14.3.2. **Bupropion**, dat reeds beschikbaar was onder de specialiteitsnaam Zyban® om rookstop te vergemakkelijken, is sinds december 2007 beschikbaar onder de

specialiteitsnaam **Wellbutrin®** voor de behandeling van episodes van majeure depressie. Bupropion is een inhibitor van de heropname van catecholamines; zijn werkingsmechanisme en ongewenste effecten zijn dan ook vergelijkbaar met deze van de tricyclische antidepressiva.

- Hoofdstuk 14.6.1. **Carbetocine (Pabal®)** is een langwerkend oxytocine-analoog, beschikbaar sinds december 2007, voor de preventie van uterusatonie na keizersnede onder peridurale of spinale anesthesie. De voornaamste ongewenste effecten van carbetocine zijn gastro-intestinale last, vasomotorische warmte-opwellingen, hoofdpijn, beven en pruritus. Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met migraine, astma of cardiovasculaire aandoeningen.

- Hoofdstuk 14.11. **Idursulfase (Elaprase®)** is een recombinant enzym voor de behandeling van het Hunter-syndroom (type II-mucopolysaccharidose), te wijten aan een tekort aan iduronaat-2-sulfatase. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

Flash

- De behandeling van reumatoïde artritis werd reeds besproken in de Folia van maart 2005. Wat de **behandeling van reumatoïde artritis in het beginstadium** betreft, toont een recente studie [*Ann Intern Med* 2007;146:406-15, met editoriaal 146:459-60] dat vroegtijdig starten van een basisbehandeling toelaat de ziekte onder controle te houden bij de meeste patiënten, wat ook de initiële behandeling is (monotherapie of associatie), en voor zover de behandeling individueel wordt aangepast. In deze studie was een behandeling waarbij van bij het begin meerdere basisbehandelingen werden geassocieerd, na één jaar doeltreffender

dan monotherapie, maar niet meer na 2 jaar. Wanneer daarenboven rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandelingen, lijkt het redelijk om, in samenspraak met een reumatoloog, bij de meerderheid van de patiënten te starten met één enkele basisbehandeling (meestal methotrexaat) en deze dan progressief aan te passen. De auteur van een editoriaal dat recent verscheen in de *British Medical Journal* [2007;335:56-7] vestigt evenwel de aandacht op het feit dat bij de patiënten met factoren die wijzen op een ongunstige prognose, van bij het begin kan overwogen worden meerdere basisbehandelingen te associëren.