

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2016
Volume 43
Nummer 9

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

> **blz. 73**

Plaats van inhalatietherapie bij jonge kinderen in de ambulante praktijk. Deel 1: bronchiolitis

> **blz. 76**

Recente informatie september 2016: levosimendan, fenylefrine i.v., alirocumab, evolocumab, netupitant + palonosetron, olodaterol

> **blz. 78**

Flash: benzodiazepines en risico van dementie

> **blz. 80**

Goed om te weten: test uw kennis over de inhoud van de Folia, en, voor de artsen, verwerf accrediteringspunten

> **blz. 80**

Geneesmiddelenbewaking: langetermijneffecten van gebruik van diëthylstilbestrol (DES) tijdens de zwangerschap

> **blz. 81**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Chinolonen moeten spaarzaam gebruikt worden: ze dreigen hun werkzaamheid te verliezen door resistentieontwikkeling, maar ze zijn van groot belang voor een aantal specifieke situaties. De resistentieontwikkeling wordt in de hand gewerkt doordat ze te frequent gebruikt worden waar ze niet geïndiceerd zijn. Ze hebben bijvoorbeeld slechts een zeer beperkte plaats in de behandeling van acute luchtweginfecties. Daarom wordt in deze Folia onder meer hieraan nogmaals aandacht geschonken naar aanleiding van recente publicaties over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties.

Het ene jaar nog meer dan het andere zijn er epidemieën van RSV-infectie die bij jonge kinderen bronchiolitis kunnen veroorzaken. Het is niet altijd duidelijk welke rol geneesmiddelen, en meer in het bijzonder via inhalatietherapie, in deze gevallen kunnen spelen. Het blijkt dat die rol beperkt is, maar dat wil zeker niet zeggen dat er niets kan of moet gedaan worden. Daarom wordt in deze Folia de aanpak van bronchiolitis in de ambulante praktijk toegelicht.

Wilt u uw kennis over de inhoud van de Folia testen en daardoor mogelijk accrediteringspunten verwerven? Dit kan via “E-learning modules” waarover meer informatie in dit nummer.

Ook wordt in deze Folia de klassieke “Recente informatie” gepubliceerd, en in de rubriek “Geneesmiddelenbewaking” wordt de problematiek van DES en zwangerschap besproken.

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 Gecommantarieerd 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 Paep (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), 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.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de ambulante praktijk. Er is dit jaar aandacht voor de beperkte plaats van de chinolonen bij acute luchtweginfecties, en voor de beperkte plaats van antibiotica in het algemeen bij acute otitis media. Er wordt ook ingegaan op de resistentieproblematiek.

Chinolonen

Omwille van hun ongewenste effecten en om resistentie-ontwikkeling te beperken, dienen chinolonen restrictief gebruikt te worden.

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) benadrukt dat bij de meeste patiënten met acute sinusitis, en in de meeste gevallen van acute bacteriële exacerbatie van chronische bronchitis bij COPD-patiënten, de voordelen van chinolonen niet opwegen tegen de risico's. Als risico's worden geciteerd: peesafwijkingen gaande tot peesruptuur, perifere neuropathie die soms slechts traag reversibel of soms irreversibel is, en centrale ongewenste effecten zoals hallucinaties en verwardheid. Ook in België hebben chinolonen in de ambulante praktijk

slechts een beperkte plaats, en dienen ze omwille van de hierboven beschreven risico's, maar ook om het optreden van resistentie te beperken, restrictief gebruikt te worden. Bij luchtweginfecties (pneumonie, rhinosinusitis, exacerbaties van COPD) heeft onder de chinolonen enkel moxifloxacin een plaats, en dit enkel in de zeldzame gevallen van IgE-gemedieerde penicilline-allergie en, in geval van pneumonie, ook bij bewezen penicilline-resistentie van pneumokokken [zie Antibioticagids van BAPCOC, 2012 en Repertorium, hoofdstuk 11.1.5.].

Acute otitis media

De plaats van antibiotica bij acute otitis media is beperkt. Bij de meeste kinderen is een symptomatische aanpak, gepaard gaand met waakzaam afwachten, de te verkiezen optie.

Een recent artikel in *La Revue Prescrire* herinnert eraan dat acute otitis media bij de meeste kinderen spontaan gunstig evolueert binnen enkele dagen. De aanpak is in de eerste plaats gericht op de behandeling van de pijn en koorts (met paracetamol als eerste keuze), en bij zeer vele kinderen is waakzaam afwachten alvorens een antibioticum te starten de te verkiezen optie [in verband met acute otitis media, zie ook Folia oktober 2009]. Volgens BAPCOC (An-

tibioticagids, 2012) zijn antibiotica (met amoxicilline als eerste keuze) enkel aangevoelen in volgende omstandigheden.

- Kinderen jonger dan 6 maanden (vanaf het stellen van de diagnose).
- Kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar als het kind erg ziek is of het verloop afwijkend is (na 2 dagen geen verbetering en diagnose bevestigd door klinisch onderzoek).
- Kinderen ouder dan 2 jaar als er geen verbetering is na 3 dagen, bij recidief binnen

- de 12 maanden of als het kind erg ziek is.
- Bij bestaan van risicofactoren (o.a. verminderde algemene weerstand).
- Bij persisterende otorroe.

Antibiotica hebben vooral effect in termen van verlichting van pijn en resolutie van koorts bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale otitis en bij kinderen met otorroe.

Resistentieproblematiek

De aandacht wereldwijd voor de resistentieproblematiek is groot. Hier wordt kort aandacht besteed aan drie van de pijlers van de aanpak van deze problematiek: rationeler antibioticagebruik, ontwikkeling van nieuwe antibiotica, en vermindering van antibioticagebruik bij voedselproducerende dieren.

Rationeler antibioticagebruik

- In 2014 werd door BAPCOC de doelstelling geformuleerd om in België het totale antibioticagebruik in de ambulante sector te halveren tegen 2025 [zie Folia oktober 2015]. Vooral bij acute, niet-gecompliceerde luchtweginfecties – die bijna altijd zelflimiterend zijn –, blijft het antibioticagebruik te hoog. Dit is niet alleen het geval in Europa; in een recente publicatie wordt geschat dat in de Verenigde Staten in de periode 2010–2011 ongeveer de helft van de antibioticavoorschriften omwille van acute luchtweginfectie in de ambulante praktijk mogelijk onterecht waren.
- In een recente “Infospot” van het RIZIV werden de Farmanet-gegevens van 2014 in verband met ambulante antibioticagebruik (systemisch en lokaal in het oog) bij kinderen gepubliceerd. De systemisch meest gebruikte antibiotica blijven: amoxicilline > amoxicilline + clavulaanzuur > macroliden, met voor elk een lichte daling ten opzichte van 2012 (daling met resp. 8%, 15% en 6%). Deze daling is bemoedigend, maar het gebruik van amoxicilline + clavulaanzuur blijft te hoog, rekening houdend met de beperkte indicatie in de ambulante praktijk [zie Antibioticagids van BAPCOC, 2012

en Repertorium hoofdstuk 11.1.1.1.3.].

- Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor antibiotica, is het een goede strategie om geen voorschrift mee te geven en de patiënt te vragen terug te komen indien er geen verbetering optreedt binnen de verwachte termijn of bij verergering van de symptomen. Een andere strategie is het “uitgesteld voorschrift” [zie Folia oktober 2014]. Deze strategie laat eveneens toe het antibioticagebruik te verminderen, en komt daarenboven tegemoet aan de eventuele angst bij de arts en de patiënt om een mogelijk ernstige infectie te missen. Een recent onderzoek toont daarenboven dat minder antibiotica voorschrijven omwille van acute luchtweginfecties niet gepaard gaat met een belangrijke toename van het aantal ernstige complicaties. Gebruik makende van de elektronische medische dossiers van patiënten in een 600-tal Britse huisartspraktijken werd onderzocht of ernstige complicaties (o.a. pneumonie, peritonsillair abces, mastoïditis, empyeem, bacteriële meningitis, intracranieel abces) frequenter waren in praktijken met een “laag” percentage antibioticavoorschriften (gedefinieerd als < 44% van de consultaties omwille van acute luchtweginfecties) dan

in deze met een “hoog” aantal voorschriften ($\geq 58\%$). Pneumonie en peritonsillair abces traden iets frequenter op, maar niet de andere complicaties. De onderzoekers berekenden dat in een gemiddelde Britse praktijk (7.000 patiënten) er per daling met 10% van het aantal antibioticavoorschriften, één bijkomend geval van pneumonie per jaar zou optreden, en één bijkomend geval van peritonsillair abces per 10 jaar. Hoewel dit type onderzoek geen definitief bewijs kan leveren door allerlei mogelijke foutenbronnen, en de resultaten niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar bijvoorbeeld de Belgische situatie, ondersteunen de resultaten toch dat minder antibiotica voorschrijven veilig is, mits men alert blijft voor de aanwezigheid van risicofactoren en alarmsignalen.

De ontwikkeling van nieuwe antibiotica

De laatste jaren zijn enkele nieuwe antibiotica beschikbaar gekomen (in België cefatoline, fidaxomicine, bedaquiline), en een aantal worden verwacht (vergund maar nog niet gecommercialiseerd, bv. dalbavancin, tedizolid, oritavancin, ceftolozane + tazobactam, ceftazidim + avibactam). Hoewel nieuwe antibiotica zeker belangrijk kunnen zijn om de resistente micro-organismen de komende jaren te bestrijden, worden toch een aantal kritische kanttekeningen gemaakt bij deze recente aanwinsten. Zo wordt bijvoorbeeld opgemerkt dat de meeste van deze nieuwe antibiotica niet innovatief zijn, maar zich voegen bij reeds bestaande klassen en maar in beperkte mate een meerwaarde leveren in de strijd tegen resistente micro-organismen. Verder zijn er op dit ogenblik geen argumenten dat deze nieuwe middelen een winst opleveren in termen van morbiditeit

en mortaliteit bij patiënten met infecties door multiresistente kiemen.

Vermindering van het gebruik van antibiotica bij voedselproducerende dieren

Grootschalig en onoordeelkundig gebruik van antibiotica bij voedselproducerende dieren (d.w.z. dieren gebruikt voor de productie van vlees, melk of eieren) kan leiden tot verspreiding van resistente kiemen, ook bij de mens (overdracht vooral via de voedselketen, bv. na eten van besmet vlees, maar ook respiratoire overdracht van resistente kiemen naar personen die in nauw contact komen met dieren (bv. veehouders, dierenartsen). Initiatieven om ook in deze sector het gebruik van antibiotica te verminderen, worden wereldwijd, ook in België genomen. Zo verbiedt een recent KB om voor de mens belangrijke antibiotica (fluorochinolonen, cefalosporines van de 3^{de} en 4^{de} generatie) aan dieren toe te dienen indien niet aangetoond kan worden dat andere antibiotica niet werkzaam zijn. Een ander voorbeeld is colistine dat de laatste jaren, onder vorm van colistimethaat, in de humane geneeskunde gebruikt wordt bij bepaalde ernstige infecties door multiresistente Gram-negatieve kiemen. In een recent advies van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) wordt opgeroepen om het gebruik van colistine in de veestapel sterk te limiteren; dit gebeurt naar aanleiding van de detectie van een nieuw (plasmide-gemedieerd) resistentiemechanisme bij *E. coli*, met risico van snelle verspreiding van resistente stammen, ook bij de mens, en met risico van resistentie-overdracht naar andere Gram-negatieve kiemen.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

PLAATS VAN INHALATIETHERAPIE BIJ JONGE KINDEREN IN DE AMBULANTE PRAKTIJK. DEEL 1: BRONCHIOLITIS

- Bronchiolitis, meestal ten gevolge van een RSV-infectie, is een frequente aandoening bij jonge kinderen, die vooral bij zeer jonge kinderen en in aanwezigheid van risicofactoren (o.a. prematuriteit, chronisch longlijden) ernstig kan verlopen.
- De behandeling van bronchiolitis is in de eerste plaats ondersteunend (adequate hydratatie, eventueel zuurstoftoediening). In de ambulante praktijk is het vooral belangrijk kinderen met risicofactoren voor ernstig verlopende bronchiolitis te identificeren, en alarmsymptomen met nood voor doorverwijzing (met al dan niet dringende opname in een spoedgevallendienst) te herkennen.
- Noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalatiecorticosteroiden hebben een bewezen meerwaarde ten opzichte van placebo.
- Bij kinderen ouder dan 1 jaar is het onderscheid tussen bronchiolitis enerzijds, en viraal-geïnduceerde wheezing of vroegtijdig astma anderzijds, vaak moeilijk; bij deze laatste groepen van kinderen zijn bronchodilatoren via inhalatie, en soms ook inhalatiecorticosteroiden wel aangewezen.

In dit artikel wordt de plaats in de ambulante praktijk besproken van inhalatietherapie (corticosteroiden, bronchodilatoren) bij bronchiolitis bij jonge kinderen. Andere behandelingen dan inhalatietherapie komen slechts kort aan bod. In een volgend nummer van de Folia zal aandacht besteed worden aan de plaats in de ambulante praktijk van inhalatietherapie (corticosteroiden, bronchodilatoren) bij wheezing bij jonge kinderen (tot 5 jaar).

Bij jonge kinderen is het zeer belangrijk, onafhankelijk van het feit of er een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld, een rustgevende omgeving te creëren, en als zorgverlener of ouder geen stress op het kind over te dragen die de symptomen in belangrijke mate kan doen toenemen.

- Bronchiolitis is een aandoening bij jonge kinderen (vooral onder de leeftijd van 1 jaar, meest frequent tussen 3 en 6 maanden) die start als een gewone verkoudheid, maar binnen de 3 tot 5 dagen kan evolueren tot een ernstiger beeld: hevig hoesten, ademha-

lingsmoeilijkheden, moeilijk drinken, prikkelbaarheid, wheezing en/of crepitaties en – bij zeer jonge kinderen – apneu; zeker bij de zeer jonge kinderen en in aanwezigheid van risicofactoren (zie Tabel 1) kan de ziekte ernstig verlopen. Bronchiolitis wordt meestal veroorzaakt door het Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV). De hoest verdwijnt bij 90% van de kinderen binnen de 3 weken.

- Er is geen oorzakelijke behandeling voor bronchiolitis. De behandeling is ondersteunend (adequate hydratatie, eventueel zuurstoftoediening).

- De aanpak van bronchiolitis in de ambulante praktijk is gericht op diagnose, identificeren van kinderen met risicofactoren voor ernstig verlopende bronchiolitis (zie Tabel 1), en herkennen van alarmsymptomen met nood voor doorverwijzing (met al dan niet dringende opname in een spoedgevallendienst, eventueel contacteren van noodnummer 112) (zie Tabel 2). Als beslist wordt om “voorzichtig af te wachten”, moeten ouders geïnformeerd worden over hoe ze verergering kunnen herkennen (zie Tabel 3).

Tabel 1. Belangrijke risicofactoren voor ernstig verloopende bronchiolitis (bron: NICE)

- Chronisch longlijden (met inbegrip van bronchopulmonaire dysplasie).
- Hemodynamisch significant congenitaal hartlijden.
- Leeftijd < 3 maanden.
- Prematuriteit, in het bijzonder < 32 weken zwangerschap.
- Neuromusculaire aandoeningen.
- Immunodeficiëntie.

Tabel 2. Alarmsymptomen en criteria voor onmiddellijke ziekenhuisopname (Bron: NICE)

- Apneu.
- Slechte algemene toestand.
- Ernstige ademhalingsmoeilijkheden (bv. meer dan 70 ademhalingen per minuut).
- Centrale cyanose.
- Zuurstofsaturatie < 92%.

Tabel 3. Signalen die wijzen op verslechtering (Bron: NICE)

- Moeilijke ademhaling (bv. neusvleugelademen).
- Verminderde vochtinname (50 à 75% van de normale inname) of verminderde urine-afscheiding (bv. geen natte pampers gedurende 12 uur).
- Apneu of cyanose.
- Uitputting (bv. kind antwoordt niet op de normale stimuli, of wordt enkel wakker na langdurige stimuli).

- In klinische studies bij kinderen met bronchiolitis kon noch voor bronchodilatoren via inhalatie noch voor inhalatiecorticosteroiden een duidelijke meerwaarde worden aangetoond ten opzichte van placebo in termen van symptoomverbetering, prognose, of kans op of duur van hospitalisatie. Deze be-

handelingen hebben dan ook geen plaats in de ambulante aanpak van bronchiolitis.

- Bij oudere kinderen (met name deze ouder dan 1 jaar) is het vaak moeilijk een onderscheid te maken tussen bronchiolitis enerzijds, en viraal-geïnduceerde wheezing of vroegtijdig astma anderzijds. Een diagnose van viraal-geïnduceerde wheezing of vroegtijdig astma is waarschijnlijker bij persoonlijke of familiale antecedenten van atopie, wheezing zonder crepitations, of recidiverende episoden van wheezing; bij deze kinderen hebben bronchodilatoren via inhalatie en soms ook inhalatiecorticosteroiden wel een plaats (zie het artikel "Inhalatietherapie bij jonge kinderen in de ambulante praktijk. Deel 2: wheezing" dat zal verschijnen in een volgend nummer van de Folia).

- Andere behandelingen dan inhalatietherapie.

- Er is geen plaats voor behandeling met antibiotica (tenzij bij bacteriële surinfectie), voor antitussiva (gecontra-indiceerd) of voor kinesitherapie.
- Palivizumab heeft een beperkte plaats in de preventie van RSV-infectie, met name bij bepaalde hoogrisicokinderen (prematuuriteit, cardiopathie, zuurstofnood onder 2 jaar). De terugbetaling (in hospitaalmilieu) is onderworpen aan strikte voorwaarden.

Belangrijke referenties

- NICE Clinical Guidance NG9 (2015), via www.nice.org.uk/guidance/ng9;
- BAPCOC: Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (2012): « Bronchiolitis »;
- *La Revue Prescrire* 2015;35:770-1;
- *NEJM* 2016;374:62-72 (doi:10.1056/NEJMra1413456)

Recente informatie september 2016

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

- **Levosimendan (Simdax®▼)**, hoofdstuk 1.3.3.) heeft, zoals milrinon, een positief-inotropoep effect en vasodilaterende eigenschappen. Levosimendan heeft als indicatie de kortdurende behandeling van acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen, indien de standaardbehandeling onvoldoende doeltreffend is. De plaats van levosimendan bij de aanpak van hartfalen is niet duidelijk en lijkt zeer beperkt omwille van het risico van ernstige ongewenste effecten (ventrikularitmieën, hypotensie, myocardischemie). Er zijn geen argumenten voor een gunstig effect op de overleving¹.

- **Phenylephrine Aguetant®** (hoofdstuk 1.9.) is een **intraveneuze oplossing van fenylefrine**, een sympathicomimeticum, met als indicatie de behandeling van hypotensie tijdens een anesthesie. Het vasoconstrictorisch effect van fenylefrine is geringer dan dit van noradrenaline maar is van langere duur. De voornaamste ongewenste effecten van fenylefrine zijn bradycardie, arteriële hypertensie, nausea en braken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische cardiopathie (door mogelijke daling van het hartdebiet), en bij patiënten met ernstig hartfalen (door toename van de *afterload*). Fenylefrine wordt ook gebruikt in het oog als mydriaticum (zie 16.4.), en langs nasale of orale weg bij de behandeling van neuscongestie (zie 17.3.).¹

- **Alirocumab (Praluent®▼)** en **evolocumab (Repatha®▼)** zijn de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse hypolipemiërende middelen: de PCSK9-inhibitoren (hoofdstuk 1.12.7.). Het gaat om monoklonale antilichamen gericht tegen PCSK9, een enzym betrokken bij de regulering van de LDL-cholesterolreceptoren. Alirocumab en evolocumab hebben als indicatie “primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling van een voedingsdieet:

- in associatie met een statine alleen of met een statine + andere hypolipemiërende middelen bij patiënten bij wie de LDL-streefwaarden niet worden bereikt met een statine aan de maximaal verdragen dosis of,
- alleen of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie statines gecontra-indiceerd zijn”.

Evolocumab heeft ook als indicatie “de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie”.

De PCSK9-inhibitoren worden langs subcutane weg toegediend in één injectie om de twee weken (soms 1 x per maand voor evolocumab). De voornaamste gerapporteerde ongewenste effecten zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats en luchtweginfecties. De ervaring met de PCSK9-inhibitoren is echter nog gering en hun

¹ Martindale- The Complete Drug Reference, 38th edition 2014

ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend.

In de klinische studies leidden alirocumab en evolocumab tot een uitgesproken daling (ongeveer 60 %) van de LDL-cholesterolwaarden (intermediair eindpunt) maar er zijn geen gegevens beschikbaar over een effect op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit. De huidige beschikbare studies zijn kortdurend (maximum 1,5 jaar) en laten niet toe de veiligheid en doeltreffendheid te evalueren van geneesmiddelen die chronisch worden gebruikt. Deze twee geneesmiddelen werden vooral onderzocht bij patiënten die ook een behandeling met statines kregen, en er zijn geen vergelijkende studies tussen PCSK9-inhibitoren en statines, de enige hypolipemiërende middelen waarvoor tot op heden duidelijk bewezen is dat ze een gunstig effect hebben op de morbiditeit en mortaliteit. Een cardiovasculaire aandoening is een multifactoriële ziekte met evolutie op lange termijn en een oorzakelijk verband tussen verminderd LDL-cholesterol en verminderd cardiovasculair risico werd nooit aangetoond. De resultaten van studies met harde eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit) zullen ten vroegste eind 2017 beschikbaar zijn [zie ook bericht van 05/08/15 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website]. De kostprijs van deze geneesmiddelen is zeer hoog (ongeveer 90 maal de kostprijs van een statine). Het RIZIV voorziet momenteel terugbetaling - onder bepaalde voorwaarden - voor Praluent® voor be-

paalde vormen van heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie www.bcfi.be of www.riziv.be, situatie op 28/09/16). Als gevolg van de vele onzekerheden en van de kostprijs, is de plaats van PCSK9-inhibitoren dus zeer beperkt.³

- De associatie **netupitant + palonosetron (Akyneo®▼** ; hoofdstuk 3.4.4.) is een associatie van anti-emetica voor oraal gebruik met als indicatie de preventie van nausea en braken ten gevolge van bepaalde chemotherapeutica met matig of sterk emetisch effect. Netupitant is een NK₁-antagonist, zoals aprepitant (zie 3.4.3.). Palonosetron is een 5HT₃-antagonist die ook beschikbaar is in intraveneuze oplossing (zie 3.4.2.). De ongewenste effecten zijn deze van de 5HT₃-antagonisten en de NK₁-antagonisten (vooral hoofdpijn, obstipatie). Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4. Bij gelijktijdige behandeling met oraal dexamethason gebruikt als anti-emetikum dient de dosis van dexamethason met de helft gereduceerd te worden.

- **Olodaterol**, een langwerkend β_2 -mimeticum voor inhalatie dat reeds beschikbaar is in associatie met tiotropium (Spiolto®, hoofdstuk 4.1.3.), is nu beschikbaar in monotherapie (**Striverdi®**, hoofdstuk 4.1.1.2.) voor de behandeling van COPD. Vergelijkende studies met formoterol toonden geen verschil in termen van mortaliteit of vermindering van de exacerbaties. De langere werkingsduur van olodaterol laat een eenmaal daagse dosis toe, zoals voor indacaterol.⁴

3 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 326-31 en 36:331; *DTB* 2016; 54: 18-21; *Pharm Sel* 2016; 32:22-5

4 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 437-43

- Er is geen bewijs dat er een **verband bestaat tussen benzodiazepinegebruik en het optreden van dementie**. Een aantal observationele studies¹ tonen een verband tussen langdurig benzodiazepinegebruik en het optreden van dementie bij ouderen, maar andere observationele studies, waaronder een recente cohortstudie², leveren tegenstrijdige resultaten op. In deze cohortstudie bij een bejaarde populatie (3.434 deelnemers ouder dan 65 jaar zonder voorafbestaande dementie) werd het risico van het optreden van dementie onderzocht in functie van de totale cumulatieve benzodiazepinedosis (*total standardized daily dose*, TSDD) over een periode van 10 jaar. De resultaten wijzen op een lichte verhoging van het risico van dementie bij personen met laag benzodiazepi-

neverbruik (< 120 TSDD), maar niet bij de personen met hoog benzodiazepineverbruik (> 120 TSDD). Deze resultaten laten dus niet toe te besluiten dat er een causaal verband is tussen benzodiazepinegebruik en het risico van dementie. Het feit dat observationele studies tegenstrijdige resultaten tonen, is niet verwonderlijk gezien de verschillen in methodologie en de vermoedelijke aanwezigheid van *confounding factors* (bv. comorbiditeit, gelijktijdige behandelingen). Gezien hun goed gekende ongewenste effecten (overdreven sedatie, geheugen- en concentratiestoornissen, verwardheid, valrisico, afhankelijkheid) dienen benzodiazepines zeer voorzichtig te worden gebruikt in deze kwetsbare populatie, ook in afwezigheid van bewijs van een oorzakelijk verband met dementie.

1 *BMJ* 2014;349:g5205 (doi: 10.1136/bmj.g5205) met editoriaal *BMJ* 2014;349:g5312 (doi:10.1136/bmj.g5312)

2 *BMJ* 2016;352:i90 (doi:10.1136/bmj.i90)

Goed om te weten

TEST UW KENNIS OVER DE INHOUD VAN DE FOLIA, EN, VOOR DE ARTSEN, VERWERF ACCREDITERINGSPUNTEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 25/07/16]

Al een tijd is het mogelijk bij het RIZIV accrediteringspunten te verwerven voor navorming “op afstand”, zonder aanwezigheid op één of andere geaccrediteerde navormingsactiviteit. Daarvoor zijn “E-learning modules” ontwikkeld.

Voor de Folia-nummers gepubliceerd vanaf 2015 zijn E-learning modules ter beschikking waarmee accrediteringspunten kunnen verworven worden. Deze modules op basis van de Folia-artikels worden ter beschikking gesteld door *excellencis*[®], een organisatie die navorming voor artsen en

andere gezondheidswerkers aanbiedt in meerdere landen. De modules op basis van Folia-artikels, maar ook een aantal andere modules zijn, na registratie en inloggen, gratis te bekijken op www.excellencis.org; indien men wenst op basis van deze modules accrediteringspunten te verwerven, dient men een abonnement te nemen bij *excellencis*[®].

Wat de Folia-modules betreft, is op dit ogenblik accreditering alleen mogelijk voor artsen. Het nodige wordt gedaan voor accreditering voor apothekers.

LANGETERMIJNEFFECTEN VAN GEBRUIK VAN DIËTHYLSTILBESTROL (DES) TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Diëthylstilbestrol (DES) is een synthetisch oestrogeen, geklasseerd als “hormoonontregelaar” (*endocrine disruptor*¹). Van de jaren ‘40 tot de jaren ‘70 werd DES voorgeschreven aan zwangere vrouwen in de veronderstelling dat daardoor miskramen konden voorkómen worden. Reeds in de jaren ‘50 waren er aanwijzingen dat DES niet werkzaam is in deze indicatie, wat later werd bevestigd. Begin jaren ‘70 bleek dan, op basis van *case reports* en van cohortonderzoek, dat dochters van vrouwen die met DES waren behandeld, een hoger risico hadden van heldercellig adenocarcinoom (*clear-cell adenocarcinoma*) van vagina en cervix, en in de jaren die volgden werd DES in de meeste landen verboden. Uit verder cohortonderzoek bleek dat blootstelling *in utero* aan DES ook leidde tot meerdere andere risico’s, zowel bij dochters (genitale epitheliale afwijkingen zoals vagina-adenosis, cervicaal ectropion en voortplantingsproblemen zoals spontane abortus, extra-uteriene zwangerschap, vroeggeboorte, mogelijk licht verminderde fertiliteit) als bij zonen (afwijkingen ter hoogte van testes en epididymis, waarschijnlijk zonder effect op fertiliteit). Meer recent werd op basis van cohortstudies gesuggereerd dat bij zonen van vrouwen die *in utero* waren blootgesteld (dus kleinzonen van vrouwen die met DES waren behandeld) het risico van hypospadie is verhoogd, maar duidelijk bewijs daarvoor ontbreekt [zie Folia juni 2003 en februari 2012].

Ook anno 2016 blijven de langetermijneffecten van DES aandacht vragen. Inderdaad treden de afwijkingen bij mannen en vrouwen die *in utero* waren blootgesteld, soms slechts na tientallen jaren op. Een follow-up van drie cohortstudies (met enerzijds een groep van vrouwen in utero blootgesteld aan DES, en anderzijds een groep van niet-blootgestelde vrouwen, gevolgd sinds de jaren ‘70) werd gepubliceerd in 2011. De resultaten versterken het verband tussen DES en de hierboven beschreven risico’s, en suggereren ook een verhoogd risico van nog andere zwangerschapscomplicaties zoals doodgeboorte en neonatale sterfte, van vroege menopauze, van borstkanker na de leeftijd van 40 jaar en van hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN 2 of hoger). Misschien zullen in de toekomst nog nieuwe gezondheidsrisico’s aan het licht komen. Ook voor de kleinkinderen van vrouwen die DES namen, is nog jaren extra aandacht nodig.

Het blijft belangrijk effecten waarvan men vermoedt dat ze te maken hebben met DES, te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

Op de website van het “DES centrum” in Nederland (www.descentrum.nl) is voor gezondheidszorgbeoefenaars nuttige informatie te vinden over hoe DES-dochters en -zonen op te volgen.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

1 Hormoonontregelaars zijn chemische stoffen die de hormoonhuishouding bij mens en dier nadelig beïnvloeden.

