

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
April 2012  
Volume 39  
Nummer 4

---

Originele specialiteit of generische specialiteit: welke factoren spelen bij de keuze een rol?

> **blz. 28**

---

Goed om te weten

- Het Franse geneesmiddelenagentschap contra-indiceert gebruik van metoclopramide tot de leeftijd van 18 jaar

> **blz. 31**

- Gebruik van hypnotica, en sterfte en kanker: signaal, maar geen evidentie

> **blz. 32**

- Nieuwe contra-indicaties voor suppo's met terpeenderivaten (zoals eucalyptol, kamfer)

> **blz. 33**

- Blootstelling in utero aan chemotherapie

> **blz. 34**

---

Adviezen van de Hoge Gezondheidsraad i.v.m. centrale stimulantia bij kinderen en i.v.m. psychofarmaca bij ouderen

> **blz. 35**

---

Flash: kent u "Folia Express"?

> **blz. 36**

---

Geneesmiddelenbewaking: sartanen: toch geen verhoogd kankerrisico?

> **blz. 36**

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar aanleiding van nieuwe regels inzake terugbetaling is er de laatste tijd heel wat discussie rond verschillen tussen originele specialiteiten en generische specialiteiten, en rond substitutie. In deze Folia wordt aangegeven wat mogelijk klinisch relevante verschillen kunnen zijn tussen specialiteiten met dezelfde actieve bestanddelen aan dezelfde sterkte en in dezelfde farmaceutische vorm. Er wordt speciaal aandacht geschonken aan de "hulpstoffen met erkende werking", en wat hun betekenis is voor de keuze tussen gelijkwaardige specialiteiten.

Een recent artikel dat veel weerklank kreeg in de media, vestigt de aandacht op een mogelijk verband tussen het gebruik van hypnotica enerzijds en sterfte en kanker anderzijds. Het is niet eenvoudig voor de arts of apotheker om vragen die patiënten naar aanleiding van dit artikel stellen, correct te beantwoorden. Daarom worden de gegevens van dit artikel in deze Folia weergegeven en wordt in een discussie geanalyseerd wat deze betekenen. De conclusie is dat deze gegevens een signaal zijn om een mogelijk verband door verdere studies aan te tonen dan wel uit te sluiten, maar dat ze zeker geen evidentie aanreiken voor een causaal verband.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

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

B.C.F.I.

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

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende postadresswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadresswijzigingen automatisch doorgegeven

via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)  
[informatica@bcfi.be](mailto: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, M.L. Bouffioux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

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

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

## ORIGINELE SPECIALITEIT OF GENERISCHE SPECIALITEIT: WELKE FACTOREN SPELEN BIJ DE KEUZE EEN ROL?

Naar aanleiding van de nieuwe regels inzake terugbetaling voor antibiotica en antimycotica en voor geneesmiddelen die zijn voorgeschreven op stofnaam, wordt in dit artikel aandacht besteed aan de factoren die een rol kunnen spelen wanneer voor eenzelfde actief bestanddeel kan gekozen worden uit meerdere specialiteiten (originele specialiteiten en/of generische specialiteiten). Eerst wordt besproken in hoeverre de eisen bij de registratie voor generische specialiteiten dezelfde zijn als voor originele specialiteiten. Daarna wordt ingegaan op de mogelijke verschillen tussen originele specialiteiten en generische specialiteiten, met bijzondere aandacht voor de hulpstoffen. De conclusie i.v.m. de hulpstoffen is dat hun aanwezigheid zelden een rol speelt bij de keuze van een geneesmiddel en dat, als dit toch het geval is, dit evengoed geldt voor originele als voor generische specialiteiten.

De nieuwe regelgeving omtrent geneesmiddelen voorgeschreven op stofnaam (vanaf 1 april 2012) en omtrent specialiteiten op basis van antibiotica of antimycotica (vanaf 1 mei 2012) houdt in dat deze geneesmiddelen slechts terugbetaald worden als de apotheker een van de specialiteiten aflevert die door het RIZIV als “goedkoopste” zijn aangeduid, tenzij de arts een door het RIZIV aanvaarde uitzondering op het voorschrift vermeldt. Meer uitleg op de website van het RIZIV via <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm> in de rubriek “Actualiteit” (bericht van 19/03/12). Op de website van het B.C.F.I. zullen de “goedkoopste” geneesmiddelen o.a. terug te vinden zijn in de prijsvergelijkingstabellen (aangeduid door een groene achtergrond; de prijsvergelijkingstabellen zijn bereikbaar door aanklikken van het euroteken naast elke verpakking). De aanduiding van de “goedkoopste” geneesmiddelen wordt van het RIZIV overgenomen en is gebaseerd op de buitenbedrijfprijs en niet op de publieksprijs. Later zal hierover nog uitvoeriger bericht worden.

In dit artikel wensen we aandacht te besteden aan factoren die een rol kunnen spelen

bij de keuze wanneer er, zoals voor vele actieve bestanddelen, meerdere specialiteiten met dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm bestaan; het kan daarbij gaan om originele specialiteiten en/of generische specialiteiten.

### **De eisen bij de registratie van originele specialiteiten en generische specialiteiten**

– Voor alle specialiteiten gelden voor de productie dezelfde kwaliteitseisen. De producent moet een analytisch dossier indienen, met bespreking van o.a. het productieproces en de controle van de kwaliteit van het geneesmiddel (o.a. stabiliteit, zuiverheid). De fabrikant mag enkel geneesmiddelen produceren indien hij over een GMP (*Good Manufacturing Practice*)-certificaat beschikt.

– Originele specialiteiten wordt geregistreerd op basis van een volledig registratiedossier, met inbegrip van de resultaten van *klinische studies* over doeltreffendheid en veiligheid. Een generiek kan, na verlopen van het patent van de originele specialiteit, op de markt gebracht worden zonder dat de klinische studies moeten worden herhaald. Dit

kan enkel op voorwaarde dat beide geneesmiddelen "essentieel gelijkwaardig" zijn. Essentieel gelijkwaardige geneesmiddelen hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actief bestanddeel of actieve bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en hun **bio-equivalentie** met een referentieproduct werd aangetoond (het referentieproduct is de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert). Bio-equivalentie betekent dat de mate en snelheid waarmee het geneesmiddel in zijn actieve vorm in het bloed terechtkomt na toediening van dezelfde dosis, vergelijkbaar zijn. Aantonen van de bio-equivalentie gebeurt op basis van plasmaconcentratietijdsprofielen waarin de mate en snelheid van resorptie van het test- en het referentiegeneesmiddel vergeleken worden bij een aantal gezonde proefpersonen. Wanneer twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, m.a.w. wanneer hun plasmaconcentratie-tijdsprofiel gelijkwaardig is, zijn ze in principe therapeutisch equivalent en kan men aannemen dat de doeltreffendheid en veiligheid identiek zijn. Voor details over hoe bio-equivalentie wordt nagegaan verwijzen we naar de Folia van februari 2010.

- Vergunninghouders van zowel generische specialiteiten als van originele specialiteiten moeten beschikken over een *geneesmiddelenbewakingssysteem* dat hun toelaat ongewenste effecten van geneesmiddelen te verzamelen en te beoordelen, en maatregelen te nemen om de risico's te beperken.

### **De verschillen tussen generische specialiteiten en originele specialiteiten**

- Generieken zijn in principe *goedkoper* dan originele specialiteiten. Inderdaad, op het ogenblik van de aanvaarding tot terugbe-

taling moet een generisch geneesmiddel minstens 30% goedkoper zijn dan het referentieproduct. De prijzen kunnen wel in de loop van de tijd wijzigen, en het is daarom mogelijk dat de originele specialiteit even goedkoop is als, of zelfs goedkoper dan de generiek.

- De generiek kan verschillen van de originele specialiteit qua *kleur, vorm, geur, smaak, grootte van de farmaceutische vorm* en qua *verpakking*.

- Actieve bestanddelen kunnen voorkomen onder verschillende zoutvormen, bv. natriumdiclofenac en kaliumdiclofenac. Over het algemeen zijn de oplosbaarheid, de stabiliteit en de toxiciteit van de verschillende zouten van eenzelfde actief bestanddeel gelijkaardig. Generieken kunnen een andere zoutvorm hebben dan het referentieproduct, maar dit stelt geen probleem voor onderlinge substitutie gezien hun bio-equivalentie werd aangetoond.

- Er wordt in discussies over generieken vaak de nadruk gelegd op het feit dat de *hulpstoffen* in de generische specialiteit kunnen verschillen van deze in de originele specialiteit. Zijn deze verschillen belangrijk ?

### **De hulpstoffen in specialiteiten**

De aanwezigheid van hulpstoffen wordt vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiters). Vermelding van de hoeveelheid van de hulpstoffen is niet verplicht, wat problematisch kan zijn. Hulpstoffen waarvan bekend is dat ze problemen kunnen stellen, worden aangeduid met de term "hulpstoffen met erkende werking". Dergelijke hulpstoffen kan men even goed aantreffen in originele als in generische specialiteiten.

- Bij de meeste patiënten stelt de aanwezigheid van hulpstoffen geen probleem, en is het niet nodig deze na te gaan bij voorschrijven of afleveren.
  - Bij sommige patiënten kunnen bepaalde hulpstoffen wel problemen stellen, maar het is moeilijk in te schatten hoe frequent of ernstig deze problemen zijn: de gegevens daarover zijn vooral gebaseerd op casuïstiek. Daarenboven is bij het optreden van allergische reacties of andere ongewenste effecten na inname van een geneesmiddel, slechts zelden bekend of het actieve bestanddeel dan wel een of andere hulpstof de oorzaak was.
  - De “hulpstoffen met erkende werking” (met de toedieningsweg en de drempelwaarde vanaf dewelke effecten mogelijk zijn, en met uitleg over de risicogroepen) zijn gedefinieerd in het richtsnoer van de Europese Commissie “Excipients in the label and package leaflet of medicinal product for human use” (juli 2003, te raadplegen via [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a\\_200307en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf)).
  - Hulpstoffen die *IgE-gemedieerde allergische reacties* kunnen uitlokken, zoals bepaalde kleurstoffen (vooral de azokleurstoffen zoals tartrazine), kunnen reeds problemen geven bij zeer kleine hoeveelheden. Voor de zeldzame patiënten met antecedenten van allergie op deze middelen dient de aanwezigheid van dergelijke allergiserende hulpstoffen nagegaan te worden. Men schat dat ongeveer 2 tot 3% van de patiënten met overgevoeligheid aan acetylsalicylzuur, ook overgevoelig zijn aan tartrazine, en waarschijnlijk geldt dit ook voor de andere azokleurstoffen.
  - Voor *lactose* neemt men aan dat de kleine hoeveelheden aanwezig in geneesmiddelen, geen problemen stellen bij de meeste lactose-intolerante personen. Bij personen met uitgesproken lactose-intolerantie kan dit problemen geven.
  - De hoeveelheid natrium varieert sterk van specialiteit tot specialiteit, en is vooral substantieel bij bruispreparaten. Een voorbeeld: volgens de SKP's bevatten Perdolan® 500 mg bruis-tabletten per tablet 144 mg natrium (overeenkomend met 366 mg natriumchloride), en Dafalgan® 500 mg bruis-tabletten per tablet 412,4 mg natrium (overeenkomend met 1 g natriumchloride). Bij patiënten op streng zoutarm dieet moet hier rekening mee gehouden worden.
  - De hoeveelheid suiker (o.a. glucose, fructose, sucrose) stelt voor de meeste preparaten geen probleem, tenzij voor siropen. Bij diabetici is het soms nuttig hiermee rekening te houden.
- Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere**
- In vroegere artikels hebben wij er reeds op gewezen dat overschakelen (van een originele specialiteit naar een generische specialiteit of omgekeerd, tussen generieken onderling of tussen originele specialiteiten onderling) bijna nooit problemen geeft.
- Zomaar overschakelen gebeurt beter niet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische marge. Als men toch overschakelt, dient dit voorzichtig te gebeuren en moet de patiënt van nabij worden gevolgd om eventuele problemen tijdig te herkennen [zie Folia februari 2006 en februari 2010].

- Bij overschakelen kan de voorkeur van de patiënt een rol spelen in de keuze. Factoren zoals bv. geur en smaak, of grootte van de tabletten, kunnen van belang zijn voor de patiënt, en zo uiteindelijk de therapietrouw beïnvloeden.
- Vooral bij oudere patiënten en bij patiënten onder polymedicatie kan verwarring tussen verschillende specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel optreden en zal men bij chronische

medicatie best zoveel mogelijk dezelfde specialiteit laten verder nemen. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontvangt soms meldingen van ongewenste effecten doordat de patiënt eenzelfde actief bestanddeel neemt onder verschillende benamingen. Dit verhoogt vanzelfsprekend het risico van ongewenste effecten: duidelijke communicatie naar de patiënt toe is dan ook belangrijk.

## Goed om te weten

### HET FRANSE GENEESMIDDELENAGENTSCHAP CONTRA-INDICEERT GEBRUIK VAN METOCLOPRAMIDE TOT DE LEEFTIJD VAN 18 JAAR

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/02/12 ]

Het Franse Geneesmiddelenagentschap (*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* of AFSSAPS) contra-indiceert het gebruik van metoclopramide (in België: Primperan® en andere specialiteitsnamen) bij kinderen en adolescenten tot de leeftijd van 18 jaar. Het gebruik bij volwassenen blijft toegestaan, maar de waarschuwingen in verband met de ongewenste effecten (o.a. tardieve dyskinesie bij langdurige behandeling, ernstige bradycardie bij intraveneuze toediening) in de bijsluiters worden versterkt.

De contra-indicatie volgt op een herevaluatie van de risico-batenverhouding van metoclopramide bij kinderen en adolescenten door de Franse autoriteiten: in deze leef-

tijdsgroepen is de evidentie rond de doeltreffendheid bij nausea en braken zwak, en zijn de ongewenste effecten, vooral extrapiramidale effecten, frequent.

Meer informatie over de beslissing van het AFSSAPS via [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) (bericht van 08/02/12).

Ondertussen werd ook op Europees niveau een herevaluatie van de risico-batenverhouding van metoclopramide gestart, niet alleen bij kinderen en adolescenten, maar ook bij de volwassenen, met bijzondere aandacht voor ouderen die extra gevoelig zijn voor de extrapiramidale en cardiovasculaire ongewenste effecten. Een advies wordt verwacht in mei 2012.

### GEBRUIK VAN HYPNOTICA, EN STERFTE EN KANKER: SIGNAAL, MAAR GEEN EVIDENTIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 08/03/12]

In *BMJ Open* (een algemeen geneeskundig tijdschrift van de *British Medical Journal Group* dat online onderzoeksstudies publiceert in een *peer review* concept en voor iedereen vrij toegankelijk is) verscheen recent een studie over hypnotica en het risico van overlijden en kanker [*BMJ Open* 2012;2:e000850 (doi:10.1136/bmj-open-2012-000850), via <http://bmjopen.bmj.com>]. De resultaten kregen veel aandacht in de media.

In de studie, uitgevoerd in de Verenigde Staten, werden personen aan wie minstens eenmaal een hypnoticum was voorgeschreven ( $n=10.253$ ) en controles (personen die geen voorschrift van hypnotica hadden ontvangen,  $n=23.676$ ) gedurende 2,5 jaar gevolgd voor wat betreft overlijden en optreden van kanker. Het meest frequent gebruikte hypnoticum was zolpidem (ongeveer 40% van het totaal) en, in tweede instantie, temazepam (ongeveer 20% van het totaal); andere, veel minder frequent gebruikte middelen waren eszopiclone (niet beschikbaar in België), zaleplon, andere benzodiazepines, barbituraten en antihistaminica (vooral difenhydramine).

- Wat **overlijden** betreft vonden de onderzoekers een verhoogd risico bij de personen aan wie een hypnoticum was voorgeschreven ten opzichte van de controlegroep. Dit risico was hoger naargelang het gebruik hoger was.

- Voor 0,4 tot 18 doses voorgeschreven per jaar: relatief risico van 3,6 (95%-betrouwbaarheidsinterval of 95%-BI 2,92 tot 4,44).

- Voor 18 tot 132 doses voorgeschreven per jaar: relatief risico van 4,43 (95%-BI 3,67 tot 5,36).
  - Meer dan 132 doses voorgeschreven per jaar: relatief risico van 5,32 (95%-BI 4,5 tot 6,3).
- Wat **kanker** betreft, werd in de groep bij wie meer dan 132 doses per jaar waren voorgeschreven, een verhoogd risico gevonden: relatief risico van 1,35 (95%-BI 1,18 tot 1,55).

#### Discussie

De resultaten van deze studie kunnen enkel beschouwd worden als een signaal. Het gaat om een cohortstudie, en bias en *confounding factors* zijn niet uit te sluiten, en zijn zelfs waarschijnlijk. Deze resultaten moeten bevestigd worden in gerandomiseerde studies of minstens nog in andere prospectieve cohortstudies. De onderzoekers geven geen informatie over de doodsoorzaak: waaraan is de 3 tot 4 maal hogere sterfte te wijten? Daarnaast wordt niets gezegd over de oorzaak van de slapeloosheid. Evenmin wordt informatie gegeven over eventuele comorbiditeit, of over de incidentie van depressie of angst in de studiegroepen. Wel waren onderliggende aandoeningen zoals astma, COPD, cardiovasculair en cerebrovasculair lijden en chronisch nierlijden significant frequenter in de groep aan wie een hypnoticum was voorgeschreven.

Het is daarom onmogelijk te besluiten dat het gevonden verband tussen gebruik van hypnotica en oversterfte en kanker, causaal is. Los van

deze bevindingen is de plaats van hypnotica in de aanpak van slapeloosheid beperkt. Hypnotica dienen slechts in specifieke omstandigheden te worden overwogen, bv. wanneer het gaat om een acute ernstige slaapprobleem, die dan gedurende een zeer korte periode met medicatie wordt behandeld. Een halfangwerkend benzodiazepine, aan de laagst mogelijke dosis, en niet langer dan één week, heeft daarbij meestal de voorkeur.

De Z-producten zoals zolpidem, zijn in de Verenigde Staten momenteel de meest frequent gebruikte hypnotica; er is evenwel geen evidentie dat zij voordelen bieden ten opzichte van benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid.

Zie ook Transparantiefiche “Aanpak van slapeloosheid” en Folia mei 2009.

## Goed om te weten

### NIEUWE CONTRA-INDICATIES VOOR SUPPO'S MET TERPEENDERIVATEN (ZOALS EUCALYPTOL, KAMFER)

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze webstie op 03/10/11]

Het Europese Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency*, EMA) beveelt nieuwe contra-indicaties aan voor suppo's die terpeenderivaten bevatten, zoals eucalyptol en kamfer. In België gaat het om Eucalyptine Le Brun® (op basis van codeïne en eucalyptol) en Eucalyptine Pholcodine Le Brun® (op basis van folcodine, eucalyptol, fenol, guaiacol en kamfer).

Het EMA vindt dat deze suppo's gecontra-indiceerd zijn bij kinderen jonger dan 30 maanden en bij kinderen met een voorgeschiedenis van epilepsie of koortsstuipen omwille van de bezorgdheid van een risico van neurologische stoornissen, vooral convulsies. Ook moeten deze suppo's volgens het EMA gecontra-indiceerd worden bij kinderen met een recente voorgeschiedenis van een anorectaal letsel omdat reactivatie van deze letsels door de suppo's niet uit te sluiten is.

De suppo's Eucalyptine Le Brun® en Eucalyptine Pholcodine Le Brun® worden voorgesteld bij hoest, en bevatten een antitussivum; de suppo's “Kind” kunnen volgens de huidige SKP's gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 jaar. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is de boodschap dat antitussiva gecontra-indiceerd zijn bij kinderen jonger dan 6 jaar, en af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar; associatiepreparaten zijn zeker niet te verdedigen.

Zie bericht van het EMA van 23/09/11 (via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) en bericht van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 27/09/11 (via [www.fagg.be](http://www.fagg.be)).

Zie ook de recente beslissingen van het FAGG i.v.m. antitussiva (via [www.fagg.be](http://www.fagg.be), bericht van 19/03/12).



### BLOOTSTELLING IN UTERO AAN CHEMOTHERAPIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/02/12 ]

Een studie van o.a. Belgische onderzoekers verscheen op 10 februari als *early online* artikel op de website van *The Lancet Oncology*, en kreeg veel aandacht in de media.

Het gaat om een observationele studie van de langetermijneffecten van blootstelling in utero aan chemotherapie: “*Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study*” [doi:10.1016/S1470-2045(11)70363-1, abstract vrij te raadplegen via [www.thelancet.com/journals/lanonc/onlinefirst](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/onlinefirst); bijbehorend editoriaal: doi:10.1016/S1470-2045(11)70408-9].

In de studie werden 70 kinderen die in utero tijdens het 2<sup>de</sup> en/of 3<sup>de</sup> zwangerschapstrimester (niet in het 1<sup>ste</sup> trimester) waren blootgesteld aan chemotherapie (meest frequent anthracyclines omwille van borstkanker), gevolgd gedurende een periode van 22,3 maanden (mediaanwaarde) met een range van 16,8 tot 211 maanden. De

resultaten zijn bemoedigend: de resultaten i.v.m. de cognitieve functies en de cardiale uitkomsten lagen bij de meeste kinderen binnen de normaalwaarden; enkele parameters zoals hartfrequentie en ejection fractie vertoonden wel lichte afwijkingen bij de kinderen blootgesteld aan de anthracyclines. De scores i.v.m. de neurocognitieve ontwikkeling waren lager bij prematuur geboren kinderen; dit was te verwachten maar het is niet uit te sluiten dat chemotherapie dit effect nog heeft versterkt.

Vanzelfsprekend dient rekening te worden gehouden met de beperkingen van de studie, o.a. het ontbreken van een controlegroep die dezelfde testen ondergaat, de korte follow-up-periode en het beperkt aantal kinderen. De onderzoekers zetten daarom hun studie voort, met includeren van nieuwe kinderen en van een controlegroep.

---

## ADVIEZEN VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad I.V.M. CENTRALE STIMULANTIA BIJ KINDEREN EN I.V.M. PSYCHOFARMACA BIJ OUDEREN

Recent verschenen twee adviezen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) i.v.m. geneesmiddelen.

### **Advies nr. 8570 “De veiligheid en nevenwerkingen van stimulantia”**

(<http://tinyurl.com/advies8570>)

Het gebruik van stimulantia bij kinderen, o.a. van methylfenidaat (Rilatine®), blijft in België zorgwekkend stijgen. Deze toename betreft niet alleen hun gebruik in de geregistreerde indicatie “aandachtstekort met hyperactiviteit (ADHD)”, maar betreft ook off-labelgebruik, bv. om de prestaties in de examenperiodes te verbeteren. De HGR uit haar bezorgdheid over volgende punten: (1) de mogelijke cardiale risico's van centrale stimulantia en de mogelijke relatie met plotse dood (in een van de volgende nummers van de Folia zal hieraan aandacht worden besteed), (2) de nood voor continue aandacht voor de invloed van deze middelen op eetgedrag en groei, en (3) het gebrek aan gegevens over eventuele effecten van deze middelen op de cerebrale ontwikkeling. Het advies van de HGR sluit aan bij de aanbevelingen geformuleerd in de Transparantiefiche (“Aanpak van ADHD”) en eerder verschenen artikels daaromtrent in de Folia [zie Folia juni 2008 en juli 2006]. Centrale stimulantia bij kinderen moeten restrictief en rationeel gebruikt worden.

### **Advies nr. 8571 “De impact van psychofarmaca op de gezondheid met een bijzondere aandacht voor ouderen”**

(<http://tinyurl.com/advies8571>)

Er is in België een duidelijk overmatig gebruik van psychofarmaca (benzodiazepines, antidepressiva, antipsychotica). België blijft koploper in de wereld in het gebruik van benzodiazepines, ondanks de campagnes die werden opgezet om rationeel gebruik aan te moedigen [zie Folia december 2010]. Dit overmatig gebruik is duidelijk aanwezig bij ouderen, die nochtans veel gevoeliger zijn voor de soms ernstige ongewenste effecten van deze middelen. In het advies van de HGR worden een aantal aanbevelingen geformuleerd die er zouden moeten toe leiden dat het gebruik van psychofarmaca vermindert, en er worden ook suggesties geformuleerd voor continue navorming voor professionelen en campagnes naar het publiek toe. In verband met het rationele gebruik van psychofarmaca, zie ook het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, de Transparantiefiches “Geneesmiddelen bij dementie”, “Aanpak van angst” en “Aanpak van slapeloosheid” en de Folia over benzodiazepines [Folia mei 2009], antidepressiva [Folia maart 2006 en december 2004] en antipsychotica [Folia juni 2009].

### SARTANEN: TOCH GEEN VERHOOGD KANKERRISICO ?

In de Folia van september 2010 werden de resultaten gerapporteerd van een meta-analyse, uitgevoerd in 2010, waarbij een lichte verhoging van de incidentie van kanker met de sartanen ten opzichte van de controlegroepen werd getoond.

Naar aanleiding van deze resultaten evalueerde het Europees Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency* of EMA) alle beschikbare gegevens omtrent sartanen en het optreden van kanker, met name de resultaten van deze meta-analyse, de gegevens uit klinische en epidemiologische studies, en de niet-klinische gegevens. Het EMA concludeerde dat deze gegevens geen verhoogd kankerrisico tonen met sartanen. De argumenten voor deze conclusie zijn vooral de methodologische tekortkomingen van de bovenvermelde meta-analyse: een te korte duur van de follow-up om kanker op te sporen, een gebrek aan gegevens over de aanwezigheid van risicofactoren van kanker vóór het begin van de behandeling, en het feit dat studies die

een mogelijk verhoogd kankerrisico tonen, blijkbaar meer kans hadden om te worden ingesloten in de meta-analyse [meer info via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); zoekterm “angiotensin II receptor antagonists”, bericht van 20/10/11].

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* voerde zelf een meta-analyse van 31 gerandomiseerde studies uit, en kwam eveneens tot de conclusie dat er geen verhoogd kankerrisico is met sartanen; deze meta-analyse includeerde meer studies dan de meta-analyse van 2010. De auteurs van nog twee andere meta-analyses en van een cohortstudie, gepubliceerd in 2011, komen tot dezelfde conclusie [meer info via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm)].

De plaats van sartanen bij cardiovasculaire aandoeningen is ongewijzigd: ze worden aanbevolen wanneer er een indicatie is voor een ACE-inhibitor, maar deze niet goed verdragen wordt.

### Kent u “Folia Express”?

Wenst u verwittigd te worden wanneer er op onze website een nieuw bericht verschijnt in de rubriek “Goed om te weten” en wanneer een nieuw nummer van de Folia of de maandelijks update van het Repertorium te raadplegen is ?

Schrijf u dan gratis in op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) door bovenaan links op de homepage te klikken op “Inschrijving voor Folia Express”.

**Let op: we vragen om veranderingen van e-mailadres spontaan te melden via het e-mailadres [administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be)**

