

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
September 2013
Volume 40
Nummer 8

Voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn

> **blz. 64**

Langdurige behandeling van idiopathische diepe veneuze trombose met acetylsalicylzuur

> **blz. 66**

Dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem (RAS) wordt niet aanbevolen

> **blz. 68**

Recente informatie juli 2013: aflibercept, rifaximine, Cassia senna

> **blz. 70**

Goed om te weten: mogelijk verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker door de antidiabetische geneesmiddelen die het incretine-effect versterken

> **blz. 71**

Geneesmiddelenbewaking: mucolytica: niet gebruiken onder de leeftijd van 2 jaar

> **blz. 72**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar aanleiding van de onbeschikbaarheid van antitetanus-immunoglobulinen op de Belgische markt werd in de Folia van juni 2013 uitgelegd hoe men deze via het buitenland kan bekomen. In dit nummer wordt meer in detail ingegaan op de mogelijkheden, procedures en beperkingen van het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen die niet in België beschikbaar zijn.

In de behandeling en recidiepreventie van idiopathische diepe veneuze trombose heeft acetylsalicylzuur, in tegenstelling met wat men tot voor kort aannam, blijkbaar toch een beperkte en goed afgelijnde plaats. Dit blijkt uit enkele recente studies en wordt in deze Folia toegelicht.

Voor de symptomatische behandeling van luchtweginfecties bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn er meer en meer beperkingen: de doeltreffendheid van de gebruikte geneesmiddelen is verre van bewezen, en meer en meer wordt nadruk gelegd op hun ongewenste effecten. Naast de contra-indicatie van antitussiva bij kinderen jonger dan 6 jaar, wordt nu ook geconcludeerd dat mucolytica bij kinderen jonger dan 2 jaar gecontra-indiceerd zijn wegens hun ongunstige risico-batenverhouding. Voor deze kwetsbare groep geldt dus steeds minder het adagium: baat het niet, dan schaadt het niet.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of 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

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 (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen

van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium;

postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, 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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

VOORSCHRIJVEN EN AFLEVEREN VAN GENEESMIDDELEN DIE IN BELGIË NIET BESCHIKBAAR ZIJN

Soms heeft een patiënt nood aan een geneesmiddel dat niet in België beschikbaar is, maar wel in het buitenland (binnen of buiten de Europese Unie). Naar aanleiding van het niet meer beschikbaar zijn van enkele geneesmiddelen in België, bv. Danatrol® (op basis van danazol), melden we in de Folia dat invoer vanuit het buitenland mogelijk is [zie Folia april 2013]. De invoer van Tetabuline S/D®, op basis van specifieke antitetanus-immunoglobulinen, werd besproken in de Folia van juni 2013. In dit artikel wensen we meer uitleg te geven over de wettelijke bepalingen en praktische implicaties van invoer van geneesmiddelen voor arts, apotheker en patiënt. Ook de terugbetaling komt aan bod.

Welke geneesmiddelen mogen ingevoerd worden?

Tot voor kort was invoer van een in het buitenland vergund geneesmiddel slechts toegelaten wanneer in België geen geneesmiddel vergund (syn. geregistreerd) was met eenzelfde farmaceutische vorm of met eenzelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve bestanddelen.

Door een wetswijziging (29/03/2012) is nu ook de invoer vanuit het buitenland mogelijk in geval van onbeschikbaarheid van een geneesmiddel dat in België wel vergund is. Dit kan het geval zijn wanneer de firma die de vergunninghouder is, het geneesmiddel nog niet in de handel heeft gebracht, of wanneer zij de commercialisering ervan tijdelijk of definitief heeft stopgezet (Wet van 25 maart 1964 art. 6quater). Zo kan de continuïteit van een noodza-

kelijke behandeling gegarandeerd worden. Het is niet toegelaten geneesmiddelen in te voeren waarvan de aflevering in België via koninklijk of ministerieel besluit geschorst of verboden is.

Welke procedure moet de arts volgen?

De arts dient een voorschrift op naam van de patiënt op te stellen, dat samen met een door hem ingevulde en ondertekende artsenverklaring moet overhandigd worden aan de apotheker. Deze artsenverklaring die de aanvraag motiveert, kan worden uitgeschreven voor een behandelingsduur van maximaal 1 jaar; voor langere behandelingen moet de verklaring hernieuwd worden. Een sjabloon kan gedownload worden via www.fagg-afmps.be/nl/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm290-27195.pdf (bijlage VI van KB 14/12/2006). Een artsenverklaring moet door de arts ook opgesteld worden voor de invoer in geval van onbeschikbaarheid van een vergund middel, ook al is het sjabloon nog niet aangepast aan de nieuwe wetgeving.

Geneesmiddelen voor de urgentietrouse (bv. antitetanus-immunoglobulinen) mogen worden ingevoerd op basis van een naamloos voorschrift en een artsenverklaring waarop vermeld wordt dat het geneesmiddel bedoeld is voor de urgentie-trousse [zie Folia juni 2013].

Welke procedure moet de apotheker volgen?

De apotheker mag de buitenlandse specialiteit (die in dat land vergund is) slechts afleveren indien hij beschikt over het voor-

schrift en de artsenverklaring. De artsenverklaring moet tien jaar worden bewaard.

In een voor het publiek opengestelde officina mag de apotheker enkel een stock aanleggen in functie van de voorziene behandelingsduur van de betrokken patiënt (max. 1 jaar). Een ziekenhuisapotheker kan, op basis van een schriftelijk verzoek en artsverklaring, wel een reserve aanleggen voor een groep patiënten die onder de verantwoordelijkheid van de gespecialiseerde arts vallen.

Kunnen ingevoerde specialiteiten terugbetaald worden?

Een aantal van deze in België niet-beschikbare geneesmiddelen zijn terugbetaalbaar onder welbepaalde criteria (hoofdstuk IVbis van de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten). Een actuele versie van deze lijst, alsook de specifieke terugbetalingscriteria, kunnen geraadpleegd worden via www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm (“Reglementering”; klik op “Hoofdstuk IVbis”). De specialiteitsnamen vermeld in hoofdstuk IVbis zijn louter informatief en niet beperkend. Als de patiënt voldoet aan de terugbetalingscriteria mag de apotheker de derdebetalersregeling toepassen voor deze geneesmiddelen. De apotheker noteert het nummer van het eventuele machtigingsattest op het voorschrift en bewaart de aankoopfactuur. De terugbetaling aan de apotheker verloopt niet via de klassieke tarifiering, maar gebeurt rechtstreeks via facturatie aan de mutualiteit van de patiënt. Meer informatie is beschikbaar op de webpagina vermeld in voorgaande paragraaf.

Voor de ingevoerde geneesmiddelen die niet opgenomen zijn in de lijst van hoofd-

stuk IVbis, wordt geen terugbetaling voorzien, behalve indien de firma een derogatie heeft aangevraagd (zie commentaren). Zeer uitzonderlijk kan wel beroep gedaan worden op het Bijzonder Solidariteitsfonds (bv. in geval van zeldzame aandoeningen die continue en complexe verzorging vereisen, zie www.riziv.be/care/nl/infos/solidarity/pdf/fss20060424.pdf).

Enkele commentaren

- Bij het RIZIV bestaat een definitie van onbeschikbaarheid, namelijk het niet-leverbaar zijn van het geneesmiddel gedurende 4 opeenvolgende dagen.
- Een firma kan een afwijking (“derogatie”) vragen om in geval van onbeschikbaarheid, van een in België vergund geneesmiddel, op eigen verantwoordelijkheid een in België niet beschikbaar middel in te voeren en in de handel te brengen gedurende achtereenvolgende periodes van max. 2 jaar (bv. Augmentin/Amoxiclav Sandoz® 1x1g/200mg flacon i.v.; Pentothal® 1x1g poeder inf.). Indien de afwijking wordt toegekend, blijven de vergoedingsmodaliteiten van de Belgische specialiteit van toepassing voor het ingevoerde product. Aangezien het tijdelijke situaties betreft, wordt de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten niet aangepast. De firma staat steeds in voor de transportkosten.
- Zelfs als een geneesmiddel zonder voorschrift kan afgeleverd worden in het land waar het beschikbaar is, kan de apotheker het enkel invoeren en afleveren wanneer hij beschikt over een voorschrift op naam en de artsverklaring.
- Bij invoer uit een land waar de controle op de kwaliteit van geneesmiddelen niet zo streng is als in België, kan de kwaliteit

van het geneesmiddel niet steeds worden gegarandeerd. Als verantwoordelijke voor de kwaliteit van de geneesmiddelen die hij aflevert, kan de apotheker weigeren het geneesmiddel in te voeren, indien hij onvoldoende kwaliteitsgaranties heeft.

- Wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat nooit vergund was in België, dient men er rekening mee te houden dat er mogelijk onvoldoende evidentie van doeltreffendheid is of dat er problemen zijn met veiligheid. Voor niet-vergunde, d.w.z. niet-geregistreerde, geneesmiddelen is terugbetaling nooit mogelijk, tenzij het is ingeschreven op

de lijst van hoofdstuk IVbis of er tegevoetkoming is van het Bijzonder Solidariteitsfonds (zeer uitzonderlijk).

- Het gedrukte jaarlijkse Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermeldt de geneesmiddelen die gecommmercialiseerd zijn in België op 1 januari. Op onze website (www.bcfi.be) gebeurt maandelijks een update van de nieuw gecommmercialiseerde en de definitief stopgezette specialiteiten. Wanneer het geneesmiddel niet gecommmercialiseerd is in België, dient de apotheker na te gaan of het geneesmiddel in België niet geschorst of verboden is.

LANGDURIGE BEHANDELING VAN IDIOPATHISCHE DIEPE VENEUZE TROMBOSE MET ACETYLSALICYLZUUR

Bij patiënten die een idiopathische veneuze trombose hebben doorgemaakt, d.w.z. zonder gekende risicofactoren, is er een hoog risico van recidief na stopzetten van de antistollingsbehandeling. De resultaten van twee recente studies uitgevoerd bij patiënten die een eerste episode van idiopathische veneuze trombose hebben doorgemaakt, tonen dat een lage dosis acetylsalicylzuur (100 mg per dag) na stopzetten van de klassieke antistollingsbehandeling (heparine, vitamine K-antagonist), het risico van recidief van diepe veneuze trombose en het risico van majeure cardiovasculaire events vermindert, en dit zonder verhoging van het bloedingsrisico.

De behandeling van idiopathische diepe veneuze trombose (DVT), d.w.z. zonder gekende risicofactoren, bestaat meestal uit toediening van een heparine met laag moleculair gewicht gedurende 10 dagen, gevolgd door orale anticoagulatie (meestal met een vitamine K-antagonist, INR-streefwaarde tussen 2 en 3). Gezien het hoge risico van recidief na stopzetten van de antistollingsbehandeling enerzijds en het bloedingsrisico bij voortzetten van de antistollingsbehandeling anderzijds, is de optimale duur van de behandeling na een

idiopathische DVT moeilijk te bepalen. De *American College of Chest Physicians* (ACCP) raadt een antistollingsbehandeling gedurende minstens 3 maanden aan. Wanneer de antistollingsbehandeling verlengd wordt van 3 maanden tot 6 maanden, vermindert dit het risico van recidief niet na stopzetten van de 6 maanden durende behandeling, maar het bloedingsrisico verhoogt tijdens de 3 extra maanden antistollingsbehandeling. Bij patiënten met een bijzonder hoog risico van recidief kan echter levenslange voortzetting van de anticoagulatie aangewezen zijn.

Het is echter niet altijd gemakkelijk te bepalen bij welke patiënten een levenslange anticoagulatie aangewezen is. [*Brit Med J* 2011;342:d3036 (doi:10.1136/bmj.d3036) met editoriaal *Brit Med J* 2011;342:d2758 (doi:10.1136/bmj.d2758)]

Er werd tot nu toe aangenomen dat acetylsalicylzuur geen plaats heeft bij de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen.

In twee recent gepubliceerde placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies werd het effect nagegaan van een behandeling met acetylsalicylzuur (100 mg per dag), die gestart werd na een antistollingsbehandeling met heparine en warfarine bij patiënten die een eerste episode van idiopathische DVT hadden doorgemaakt.

- In de WARFASA-studie (402 patiënten; follow-up van 2 jaar na een initiële behandeling met anticoagulantia gedurende 6 tot 18 maanden), was er een statistisch significante daling met ongeveer de helft van het aantal recidieven van DVT in de groep behandeld met acetylsalicylzuur ten opzichte van placebo (6,6 % versus 11,2 %), d.w.z. dat één DVT vermeden werd voor ongeveer 22 patiënten behandeld met acetylsalicylzuur gedurende 2 jaar. Er was geen verschil tussen de twee groepen wat betreft majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2012;366:1959-67 (doi:10.1056/NEJMoa1114238)]
- In de ASPIRE-studie (822 patiënten; follow-up van 3 jaar na een initiële behandeling met anticoagulantia gedurende 6 weken tot 24 maanden) was er met acetylsalicylzuur een daling van het aantal recidieven van

DVT (primair eindpunt): 4,8 % in de behandelde groep versus 6,5 % in de placebogroep, maar statistische significantie werd niet bereikt, waarschijnlijk door het feit dat door het vroegtijdige stoppen van de studie na publicatie van de WARFASA-studie, het aantal patiënten dat in de studie was ingesloten, onvoldoende was. Daarentegen tonen de resultaten wel een statistisch significante daling met ongeveer 33 % (5,2 % versus 8 %) van het aantal majeure cardiovasculaire events (gecombineerd secundair eindpunt van het totaal aantal DVT, myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen wat betreft majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2012;367:1979-87 (doi:10.1056/NEJMoa1210384)]

Volgens de auteurs van een bijbehorend editoriaal, kan toediening van acetylsalicylzuur in lage doses bij patiënten die een eerste episode van idiopathische DVT hebben doorgemaakt en bij wie het voortzetten van een antistollingsbehandeling (met het daaraan verbonden bleedingsrisico) niet gerechtvaardigd lijkt, gunstig zijn ter preventie van recidieven van DVT en arteriële cardiovasculaire events. Een behandeling met acetylsalicylzuur vervangt echter de initiële, klassieke antistollingsbehandeling niet, en mag dus slechts overwogen worden na een behandeling met heparine gevolgd door vitamine K-antagonisten gedurende minstens 3 maanden. [*N Engl J Med* 2012;367:2039-41 (doi:10.1056/NEJM1211480)]

DUBBELE INHIBITIE VAN HET RENINE-ANGIOTENSINESYSTEEM (RAS) WORDT NIET AANBEVOLEN

Dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem (RAS), meestal door toediening van een ACE-inhibitor samen met een sartaan, wordt soms toegepast. De auteurs van een recente meta-analyse van studies bij patiënten met hartfalen of arteriële hypertensie met nefropathie, besluiten dat de risico-batenverhouding van deze dubbele inhibitie van het RAS ongunstig is, vergeleken met monotherapie met één middel inwerkend op het RAS. Dubbele inhibitie van het RAS kan wel een gunstig effect hebben op surrogaateindpunten zoals bloeddruk en proteïnurie, of op het aantal ziekenhuisopnames bij patiënten met hartfalen. Dit blijkt echter de mortaliteit niet te verminderen, ook niet bij patiënten met hartfalen. Bovendien werd er een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten vastgesteld, zoals hyperkaliëmie en nierfalen. Dubbele inhibitie van het RAS heeft dus geen plaats, ook niet in de behandeling van patiënten met hartfalen of bij hypertensie met diabetes of nefropathie.

ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren zijn drie klassen antihypertensiva die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (RAS). Een experimenteel model bij ratten toonde een wederzijds versterkend effect van ACE-inhibitoren en sartanen [*Circulation* 1997;96:3072-8]; deze vaststelling vormde de basis van het therapeutisch concept van dubbele inhibitie van het RAS. Hoewel harde bewijzen over de werkzaamheid en veiligheid ontbreken, wordt deze dubbele behandeling (meestal het associëren van een ACE-inhibitor en een sartaan) vaak gebruikt bij ernstig hartfalen en bij hypertensie met diabetes of nefropathie. Andere mogelijkheden van dubbele inhibitie van het RAS zijn het associëren van de renine-inhibitor aliskiren met een ACE-inhibitor of met een sartaan; deze associaties werden recent afgeraden door het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA omwille van een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten [zie Folia juni 2012]. Onze boodschap in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium

2013 luidt: "Bij ernstig hartfalen en nefropathie wordt soms de associatie van een sartaan met een ACE-inhibitor gegeven, maar het is niet duidelijk of de voordelen opwegen tegen de extra risico's". Recente gegevens maken dat deze boodschap zal moeten worden aangepast; hierbij volgt wat meer uitleg.

Nefro- en cardioprotectie

In klinische studies werd met dubbele inhibitie van het RAS een positief effect gevonden op surrogaateindpunten als proteïnurie of bloeddruk; zo ontstond de idee dat dubbele inhibitie van het RAS een nefro- en cardioprotectief effect zou hebben. De resultaten van de in 2008 verschenen ONTARGET-studie [*N Engl J Med* 2008;358:1547-59 (doi:10.1056/NEJMoa0801317) en *Lancet* 2008;372:547-53 (doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2)] zetten deze perceptie echter op losse schroeven. In deze studie met meer dan 25.000 deelnemers met verhoogd cardiovasculair risico, bleek dat het associëren van het sartaan

telmisartan aan de ACE-inhibitor ramipril geen enkel voordeel opleverde op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, t.o.v. monotherapie met ramipril [zie Folia juli 2008]. Daarenboven leidde dubbele inhibitie van het RAS, ondanks een positief effect op proteïnurie, echter ook vaker tot verslechtering van de nierfunctie en nood aan nierdialyse; ook hyperkaliëmie trad vaker op.

Hartfalen

In twee placebogecontroleerde studies werden ongeveer 7.600 patiënten met matig tot ernstig hartfalen gerandomiseerd naar placebo of een sartaan, bovenop behandeling met een ACE-inhibitor. De Val-Heft studie [*N Engl J Med* 2001;345:1667-75 (doi:10.1056/NEJMoa010713)] onderzocht het toevoegen van valsartan; de CHARM-Added studie [*Lancet* 2003;362:767-71 (doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3)] onderzocht het toevoegen van candesartan. Beide studies vonden alleen een meerwaarde van dubbele RAS-inhibitie wat betreft het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen; de mortaliteit werd echter niet beïnvloed. In de recent verschenen ASTRONAUT-studie bleek het toevoegen van aliskiren aan de standaardbehandeling van hartfalen niet te leiden tot een lagere mortaliteit of minder ziekenhuisopnames [*JAMA* 2013;309:1125-35 (doi:10.1001/jama.2013.1954)]. Hartfalen wordt niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van aliskiren.

Recente meta-analyse

Ondanks een positief effect op surrogaateindpunten, was de werkzaamheid

en veiligheid van dubbele RAS-inhibitie op lange termijn onduidelijk; desondanks wordt deze behandeling vaak toegepast. In de hoop duidelijkheid te scheppen in deze controverse, bundelde een recente meta-analyse [*Br Med J* 2013;346:f360 (doi:10.1136/bmj.f360)] de resultaten van 33 gerandomiseerde studies waarin dubbele inhibitie van het RAS vergeleken werd met monotherapie met een ACE-inhibitor, een sartaan of aliskiren.

Twee derden van de ingesloten studies onderzochten de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan en de gemiddelde duur van deze studies bedroeg 52 weken. Indicaties voor de behandeling waren voornamelijk hartfalen en hypertensie met nefropathie. Vergeleken met monotherapie werd geen significant voordeel gevonden van dubbele inhibitie van het RAS wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit, en dit zowel bij personen met, als personen zonder hartfalen. Wel was er met dubbele inhibitie van het RAS, bij personen met voorafbestaand hartfalen, minder nood aan ziekenhuisopname voor hartfalen (32,6 vs. 41,6%).

Daarentegen vonden de auteurs van een recente Cochrane-review geen significant verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames. [*Cochrane Database Syst Rev* 2012;4. Art. No.: CD003040 (doi:10.1002/14651858.CD003040.pub2)].

Dubbele inhibitie van het RAS bleek ook vaker te leiden tot hyperkaliëmie (9,6 vs. 4,9%), hypotensie (8,7 vs. 5,9%) en nierfalen (8,3 vs. 6,4%). Ook stopten meer patiënten voortijdig de behandeling in de groep behandeld met dubbele RAS-inhibitie.

Deze ongunstige resultaten bij strikt opgevolgde patiënten in studies geven hoogstwaarschijnlijk een onderschatting van het optreden van complicaties in de dagelijkse

praktijk. Dubbele inhibitie van het RAS heeft dus geen plaats in de behandeling van patiënten met hartfalen, of bij hypertensie met diabetes of nefropathie.

Recente informatie juli 2013: aflibercept, rifaximine, Cassia senna

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Aflibercept** (**Eylea**®▼, hoofdstuk 16.10.), een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt, zoals ranibizumab (Lucentis®) en pegaptanib (Macugen®) [zie Folia januari 2013], voorgesteld in intravitreale injectie voor de behandeling van neovasculaire (nate) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (DMLA). De voornaamste ongewenste effecten zijn oogstoornissen, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure (endoftalmitis, retinale loslating of scheur, traumatisch cataract), en cardiovasculaire stoornissen. In twee gerandomiseerde studies bleken de doeltreffendheid en veiligheid van aflibercept (toegediend om de 8 weken na 3 initiële maandelijkse injecties) vergelijkbaar met deze van ranibizumab (toegediend om de 4 weken). Aflibercept heeft waarschijnlijk geen betere risicobatenverhouding dan ranibizumab, de standaardbehandeling bij DMLA [*Australian Prescriber* 2013;36:32-5; *La Revue Prescrire* 2013;33:170-3].

- **Rifaximine** (**Targaxan**®▼; hoofdstuk 11.1.11.3.) is een antibioticum van de rifamycinegroep, voorgesteld voor de preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie. Rifaximine wordt praktisch niet geresorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora, waarbij het de productie van ammoniak verlaagt. De voornaamste ongewenste effecten van rifaximine zijn perifeer oedeem, ascites, anemie, arthralgieën, koorts en vertigo. Gevallen van diarree door *Clostridium difficile* werden eveneens beschreven. De plaats van rifaximine lijkt zich te beperken tot patiënten die niet voldoende reageren op andere behandelingen of bij wie andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn [*Australian Prescriber* 2012;35:169-71].

- De specialiteit **Prunasine**® op basis van **Cassia senna**, een anthrachinon gebruikt als laxativum, is uit de handel genomen.

MOGELIJK VERHOOGD RISICO VAN PANCREATITIS EN PANCREASKANKER DOOR DE ANTIDIABETISCHE GENEESMIDDELEN DIE HET INCRETINE-EFFECT VERSTERKEN

[Zie ook bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 14/06/13]

Er was recent aandacht in de pers voor een mogelijk verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker door de antidiabetische geneesmiddelen die het incretine-effect versterken; dit zijn de incretinemimetica (GLP-1-analogen) exenatide en liraglutide, en de DPP-4-inhibitoren (gliptines) linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine. De aandacht voor de mogelijkheid van een dergelijk risico is niet nieuw; in de Folia van januari 2012 en mei 2013 vermeldden we dat er inderdaad signalen zijn van pancreatitis en van pancreaskanker (alsook van schildklierkanker), maar dat er geen bewijs is van een causaal verband [zie Folia januari 2012 en mei 2013].

De recente aandacht in de pers heeft te maken met een artikel in de *British Medical Journal* (BMJ) van 10 juni 2013, geschreven door een redacteur van de BMJ [*BMJ* 2013; 346: f3680 (doi: 10.1136/bmj.f3680)]. De BMJ heeft zelf alle beschikbare gegevens rond dit signaal onderzocht, dit naar aanleiding van enkele recente publicaties die het signaal van pancreatitis en van een mogelijk risico van pancreaskanker versterken:

- een patiënt-controle onderzoek waarin een verdubbeling van het risico van hospitalisatie omwille van pancreatitis werd gevonden bij diabetici die exenatide of sitagliptine namen ten opzichte van diabetici die deze middelen niet namen [*JAMA Internal Me-*

dicines 2013;173:534-39 (doi:10.1001/jamainternmed.20132720)];

- histologische aanwijzingen van precanceruze letsels in pancreasweefsel afkomstig van diabetici die geneesmiddelen die het incretine-effect versterken hadden genomen [*Diabetes*, online publicatie 22 maart 2013].

Volgens de BMJ was het signaal al meerdere jaren voldoende sterk om bijkomende preklinische of klinische veiligheidsstudies te starten, maar hebben noch de verantwoordelijke firma's, noch de gezondheidsinstanties – met name de Amerikaanse *Food and Drug Administration* FDA en het *European Medicines Agency* EMA – de nodige stappen genomen om dergelijke studies te ondernemen.

Wel zijn de loop van dit jaar, naar aanleiding van de recente publicaties in *JAMA Internal Medicine* en in *Diabetes*, bij de FDA en bij het EMA grondige analyses van het signaal gestart.

Of er een causaal verband is tussen de inname van deze geneesmiddelen die het incretine-effect versterken, en het optreden van pancreatitis of pancreaskanker (en schildklierkanker) is op dit ogenblik niet bewezen, maar de mogelijkheid dient ernstig te worden genomen. In afwachting van de adviezen van de FDA en het EMA (zie Nota),

dienen bij aanwijzingen van pancreatitis (bv. ernstige buikpijn) de geneesmiddelen te worden gestopt. Uit voorzichtigheid is het aan te raden om bij patiënten met antecedenten van pancreatitis of bij patiënten met problemen van alcoholmisbruik deze geneesmiddelen niet te gebruiken. Het is goed hier toch de aandacht te vestigen op het feit dat er voor deze groep geneesmiddelen (nog) geen bewijs is dat ze de langetermijncomplicaties van diabetes gunstig beïnvloeden.

Nota

Het EMA heeft op 26 juli 2013 haar analyse van het signaal afgerond, en besluit dat er voorlopig geen causaal verband tussen de betrokken antidiabetica en pancreatitis en pancreaskanker is aangetoond (via www.ema.europa.eu, klik "Document search", zoekterm: "GLP-1 therapies"). Het signaal blijft wel bestaan. Het EMA wacht de resultaten van lopende studies af om verdere uitspraken te doen. Dezelfde voorzorgen blijven echter wel nog gelden.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

MUCOLYTICA: NIET GEBRUIKEN ONDER DE LEEFTIJD VAN 2 JAAR

Na herevaluatie van de mucolytica raadt het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) aan om de orale vormen van acetylcysteïne, carbocysteïne en broomhexine niet te gebruiken als mucolyticum in geval van luchtweginfectie bij kinderen jonger dan 2 jaar. De samenvattingen van de kenmerken van het Product (SKP's) van de specialiteiten op basis van deze geneesmiddelen zullen in die zin worden aangepast.

Deze aanbeveling is gebaseerd op het volgende.

- Er is geen bewijs van doeltreffendheid dat het gebruik van deze mucolytica bij bovenste of onderste luchtweginfecties bij kinderen rechtvaardigt.
- Paradoxe reacties met bronchiale obstructie en soms aanhoudende hoest werden gerapporteerd na toediening van acetylcysteïne of carbocysteïne bij jonge kinderen. Het risico van bronchiale ob-

structie bij gebruik van mucolytica is bij jonge kinderen het grootst omdat zij slechts een beperkt vermogen hebben om slijm te evacueren.

- Er zijn geen farmacokinetische studies of *dose-finding* studies beschikbaar.

[Zie ook bericht van het FAGG van 31/05/13 (via www.fagg-afmps.be/nl/news/news_mucolytiques.jsp)].

Bij een jong kind met productieve hoest dient steeds gezocht te worden naar de oorzaak van de hoest. Meestal gaat het om een zelflimiterende acute luchtweginfectie, en vereist de hoest geen medicamenteuze behandeling. De antitussiva en het expectorans guaifenesine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar [zie Folia maart 2013]. Extra vochtinname, het bevochtigen van de lucht, het verhogen van het hoofdeinde en tapotage kunnen verlichting bieden.

