

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.