

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juli - augustus 2012
Volume 39
Nummer 7

Medicamenteuze aanpak van
de ziekte van Parkinson

> **blz. 55**

Influenza 2012-2013

> **blz. 59**

Recente informatie juni 2012

> **blz. 61**

Geneesmiddelenbewaking:
uitgesproken lokale reacties na
inspuiting van het vaccin tegen
difterie-tetanus-kinkhoest-polio

> **blz. 63**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De medicamenteuze aanpak van de ziekte van Parkinson is symptomatisch. In de meeste gevallen wordt in de loop van de aandoening levodopa gebruikt. In een later stadium zullen de ongewenste effecten die optreden bij chronische levodopabehandeling, een belangrijk doelwit voor de verdere aanpak vormen. Daarnaast treden ook vrij frequent een aantal psychische problemen op bij parkinsonpatiënten. Het optimaal afstemmen van de medicatie op de specifieke problemen van de individuele patiënt vraagt heel wat ervaring. In dit nummer van de Folia worden elementen aangereikt die daarbij kunnen helpen.

Dit jaar worden de Folia van juli en augustus samengebracht in één nummer "juli-augustus".

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 Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen 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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, 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:
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 de redactieraad. 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.

MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

- Reeds in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson hebben patiënten omwille van functionele beperkingen een symptomatische behandeling nodig. Hiervoor worden levodopa (op de eerste plaats bij oudere patiënten of patiënten met meer ernstige symptomen), dopamine-agonisten, MAO-B-inhibitoren of anticholinergica gebruikt. Ook wanneer gestart wordt met een ander geneesmiddel dan levodopa, zal in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten worden toegevoegd.
- In een gevorderd stadium hebben patiënten motorische complicaties ten gevolge van de chronische levodopabehandeling. Men tracht deze in eerste instantie tegen te gaan door de dagdosis levodopa in meer frequente giften toe te dienen, of door aan levodopa, een dopamine-agonist of eventueel een MAO-B-inhibitor, een COMT-inhibitor of een anticholinergicum te associëren.
- In de loop van de ziekte treden bij vele parkinsonpatiënten psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen, depressie en dementie. Om dit te bestrijden tracht men in de eerste plaats eventuele uitlokkende factoren aan te pakken, en de dosis van de antiparkinsonmedicatie te verlagen. De plaats van antipsychotica, antidepressiva en cholinesterase-inhibitoren is beperkt.

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening, veroorzaakt door een geleidelijke vermindering van de dopaminerge transmissie in de basale ganglia. De *motorische symptomen*, op basis waarvan de diagnose wordt gesteld, zijn het meest karakteristiek: bewegingsarmoede/traagheid (akinesie/hypokinesie), tremor, rigiditeit en gestoorde houdingsreflexen. *Niet-motorische symptomen* zoals autonome stoornissen (o.a. orthostatische hypotensie, obstipatie) en psychische problemen (vooral depressie, psychotische verschijnselen, cognitieve stoornissen) kunnen zich evenwel gedurende het hele verloop ontwikkelen. Voor geen enkel geneesmiddel is een neuroprotectief effect vastgesteld. De behandeling is dan ook gericht op de symptoomcontrole en het verbeteren van de levenskwaliteit.

In de Folia van mei 2003 werd een stand van zaken over de medicamenteuze behan-

deling van de ziekte van Parkinson gegeven. Het artikel in dit nummer is een update. De volgende indeling wordt hier gebruikt.

- Behandeling in een *vroeg stadium*: patiënten met functionele beperkingen bij wie symptomatische behandeling noodzakelijk is.
- Behandeling in een *gevorderd stadium*: patiënten die ten gevolge van de chronische levodopabehandeling motorische complicaties hebben ontwikkeld.

Er wordt ook aandacht besteed aan de aanpak van de psychische problemen.

Voor meer details over de antiparkinsonmiddelen, o.a. i.v.m. ongewenste effecten en interacties, verwijzen we naar het Gemecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 10.6., editie 2012).

Behandeling in een vroeg stadium

Als startbehandeling kan één van de volgende geneesmiddelen in monotherapie worden gebruikt: levodopa (steeds in combinatie met een perifere dopa-decarboxy-

lase-inhibitor), een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een anticholinergicum. Indien gestart wordt met een ander geneesmiddel dan levodopa, zal in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten worden toegevoegd.

- *Levodopa* wordt vooral als eerste keuze beschouwd bij patiënten boven de 60 à 70 jaar (afhankelijk van hun conditie), frêle patiënten, patiënten met comorbiditeit en patiënten met meer ernstige symptomen. De dosis levodopa dient zo laag mogelijk te worden gehouden om het risico van motorische complicaties (zie verder) te verminderen. De dosering bedraagt: 100 à 150 mg levodopa per dag in 3 giften, geleidelijk op te drijven in functie van het antwoord tot max. 2 g per dag in 3 of meer giften. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn niet doeltreffender dan preparaten met normale vrijstelling, en vertragen het ontstaan van motorische ontwikkelingen niet; ze kunnen 's avonds worden gebruikt om nachtelijke akinesie te voorkomen.

- *De dopamine-agonisten* worden vooral als eerste keuze toegepast bij patiënten jonger dan 60 jaar. Ze werken minder snel in dan levodopa, en hun effect op de motorische symptomen is wat geringer. De dosis moet traag worden opgedreven. De dopamine-agonisten geven vergeleken met levodopa een lager risico van motorische complicaties, maar ze geven meer orthostatische hypotensie, oedemen en neuropsychiatrische ongewenste effecten [in verband met plotse slaapaanvallen, zie Folia februari 2003; in verband met compulsief gedrag zoals gokverslaving en hyperseksualiteit, zie Folia september 2007]. De niet-ergotderivaten pramipexol en ropinirol verdienen de voorkeur omdat er geen risico is van inflammatoire fibroti-

sche reacties (zoals hartkleplijden) zoals met de ergotderivaten bromocriptine en pergolide [Permax® (op basis van pergolide) is in België niet meer beschikbaar]. Rotigotine, een niet-ergot derivaat beschikbaar onder vorm van transdermale pleister, is geen eerste keuze: in het beginstadium van de ziekte bleek rotigotine minder doeltreffend dan ropinirol [zie Folia januari 2010; de specialiteit op basis van rotigotine wordt niet terugbetaald door het RIZIV, situatie op 01/06/2012].

- *De MAO-B-inhibitoren* selegiline en rasagiline in monotherapie maken het mogelijk het gebruik van levodopa uit te stellen (volgens de studies met 4 à 9 maanden) of de bestaande dosis levodopa te verlagen. Ze zijn echter minder werkzaam dan levodopa of de dopamine-agonisten. Vooral met selegiline kan door de vorming van amfetamine-achtige metabolieten, slapeloosheid optreden, en inname 's avonds moet vermeden worden. Er zijn zeldzame rapporten van serotoninesyndroom bij gelijktijdige behandeling met serotoninerge stoffen, vooral SSRI's [zie ook "Ongewenste effecten" in de Inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium].

- *De anticholinergica* (biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl) zijn geen eerste keuze gezien hun beperkte doeltreffendheid en het risico van cognitieve ongewenste effecten, zeker bij ouderen [zie ook "Ongewenste effecten" in de inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. Ze kunnen gebruikt worden bij jonge patiënten met ernstige tremor en om de speekselvloed die gepaard gaat met de ziekte tegen te gaan.

- Het gebruik van *amantadine* in het beginstadium van de ziekte is weinig onderbouwd, en het heeft slechts een beperkte

plaats. Amantadine is niet meer beschikbaar in België, wel nog in de ons omringende landen.

Behandeling in een gevorderd stadium

- Na 2 tot 3 jaar levodopagebruik treden vaak motorische complicaties op; na 4 à 6 jaar heeft ongeveer 40% van de patiënten deze motorische complicaties; ze zijn veel minder frequent met de dopamine-agonisten.

- *Wearing-off* (“eind van dosis-verslechtering”): geleidelijk en progressief afnemen van de werkingsduur van een dosis levodopa; de symptomen van de ziekte treden opnieuw op vóór de inname van de volgende dosis, in het bijzonder 's nachts of bij het ontwakken.
 - *On-off*-fenomeen: onvoorspelbare fasen van verbeteren van motoriek (*on*-fase) en van verslechteren van motoriek, met bradykinesie en hypotonie (*off*-fase).
 - Dyskinesie: onwillekeurige bewegingen in de *on*-fase of bij de overgang van de *off*- naar de *on*-fase. Meestal treedt de dyskinesie op bij de piekplasmaspiegels, met hoge cerebrale dopamineconcentraties.
- Men tracht de motorische complicaties tegen te gaan als volgt.
- De dagdosis levodopa in meer frequente giften toedienen; bij “eind van dosis-verslechtering” kan het nodig zijn de totale dagdosis te verhogen, en deze te verdelen in 4 à 6 giften of meer.
 - Overschakelen op een preparaat op basis van levodopa met vertraagde vrijstelling, maar het bijkomend voordeel daarvan lijkt beperkt.
 - Associëren aan levodopa van een ander antiparkinsonmiddel, vooral een

dopamine-agonist. Toevoegen van een dopamine-agonist (bij voorkeur een niet-ergotderivaat) laat toe de *off*-fase met ongeveer 1,5 uur per dag te verkorten, maar er zijn meer ongewenste effecten zoals dyskinesieën, hypotensie en hallucinaties. Eventueel kan aan levodopa een *MAO-B-inhibitor* of een *COMT-inhibitor* (entacapon, tolcapon) worden toegevoegd. Tolcapon is hepatotoxisch, en mag slechts gebruikt worden na falen van entacapon en mits regelmatige controle van de leverfunctie. Door toevoegen van een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor wordt de *off*-fase met ongeveer 1 uur per dag verkort.

- Een snel oplosbaar levodopa-preparaat kan gebruikt worden om bij bestaan van een *on-off*-fenomeen, de *off*-fase te onderbreken of een vertraagd aanslaan van de medicatie (*delayed on*) aan te pakken.
 - *Anticholinergica* kunnen eventueel worden geassocieerd aan levodopa bij patiënten met refractaire tremor of bradykinesie.
 - *Amantadine* wordt door sommigen voorgesteld in combinatie met levodopa om de dyskinesieën te verminderen, maar dit is weinig onderbouwd.
 - *Apomorfine* is een krachtige dopamine-agonist die subcutaan, intermitterend of continu via een infuus pompje, wordt toegepast bij ernstige en/of frequente therapieresistente *off*-fasen. Apomorfine is beschikbaar als geprefabriceerd geneesmiddel (amp. met 5 of 10 mg apomorfine / 1 ml).
 - *Levodopa* (in combinatie met carbidopa) is ook beschikbaar als intestinale gel voor continue toediening via een dunnedarmsonde, na falen van de andere behandelingen. Het gaat om een duur geneesmiddel dat het sta-tuut heeft van weesgeneesmiddel.

Aanpak van de psychische problemen

In de loop van de ziekte treden frequent psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen (meest frequent visuele hallucinaties), depressie en cognitieve stoornissen. Deze symptomen kunnen deels te wijten zijn aan de antiparkinsonmedicatie. Naast de aanpak van eventuele uitlokkende factoren (bv. infectie, dehydratie...), moet daarom ook getracht worden de dosis van de medicatie te verlagen; men probeert eerst de anticholinergica en amantadine af te bouwen, daarna eventueel de MAO-B-inhibitoren en de dopamine-agonisten, en pas in laatste instantie levodopa. Plots stoppen van antiparkinsonmiddelen dient te worden vermeden, gezien het (geringe) risico van malign neurolepticasyndroom, vooral bij stoppen van levodopa. Wanneer desondanks de psychische problemen nog steeds hinderlijk zijn, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden maar het effect is beperkt.

-Voor de behandeling van acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson is er enkel voor *clozapine* evidentie van doeltreffendheid zonder verergering van de parkinsonsymptomen, maar de ongewenste effecten (met name hematologische en cardiovasculaire problemen) beperken het gebruik; een behandeling met clozapine moet gestart worden in gespecialiseerd milieu en nauwgezet worden opgevolgd. Voor andere antipsychotica die zijn onderzocht (*olanzapine*, *quetiapine*, *risperidon*) is de evidentie schaars of tegenstrijdig, en werd verergering van de parkinsonsymptomen beschreven.

- Er is slechts weinig evidentie van doeltreffendheid van *antidepressiva* in het kader van depressie bij parkinsonpatiënten. Ook zijn er geen duidelijke gegevens die toelaten een keuze te maken: nadelen van de tricyclische antidepressiva zijn vooral hun anticholinerg effect en het

uitlokken van orthostatische hypotensie; nadeel van de SSRI's is de mogelijke verergering van de parkinsonsymptomen door de extrapyramidale ongewenste effecten. In verband met het risico van serotoninesyndroom in combinatie met een MAO-B-inhibitor, zie hoger.

- De doeltreffendheid van de *cholinesterase-inhibitoren* bij de behandeling van dementie bij parkinsonpatiënten lijkt beperkt, en ongewenste effecten zoals beven en verergering van de motorische symptomen beperken het gebruik.

Enkele referenties

- Anonymous. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35, juni 2006 (via www.nice.org.uk/CG035)
- Anonymous. Traitement de la maladie de Parkinson.
 - Première partie. D'abord une monothérapie par lévodopa ou agoniste dopaminergique. *La Revue Prescrire* 2011;31:200-5
 - Deuxième partie. Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa. *La Revue Prescrire* 2011;31:273-9
 - Troisième partie. Troubles psychiques: optimiser le traitement antiparkinsonien en cherchant un compromis. *La Revue Prescrire* 2011;31:441-4
- Clarke CE en Moore AP. Parkinson's disease. *BMJ Clin Evid* 2007;12:1203 (zoekdatum november 2006)
- Lees AJ, Hardy J en Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet* 2009;373:2055-66

INFLUENZA 2012 – 2013

De **vaccins** die beantwoorden aan de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) voor de winter 2012-2013 hebben volgende samenstelling:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Victoria/361/2011 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Wisconsin/1/2010 of een verwante stam.

- Het pandemisch influenzavirus A/H1N1 (A/California/7/2009) blijft dus voor het komende seizoen aanwezig in de beschikbare vaccins. De twee andere componenten (A/Victoria/361/2011 en B/Wisconsin/1/2010) verschillen t.o.v. vorig seizoen. De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2012-2013 zijn: α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/12).

- Intanza® moet intradermaal worden toegediend. α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influvac S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur intramusculair toegediend; subcutane toediening kan overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals bij behandeling met anticoagulantia.

- De vaccins bevatten een voldoende hoeveelheid oppervlakte-antigenen nodig om een gepaste immuunrespons op te wekken. De verschillen in de methodes waarmee de oppervlakte-antigenen uit de op kippen-embryo's gekweekte virussen worden afgezonderd, leiden niet tot klinisch relevante verschillen tussen de vaccins, en er is geen evidentie dat de bescherming geboden door de vaccins onderling verschilt.

-Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen voor in-

fluenza. De risicogroepen voor het seizoen 2012-2013 zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad, verschillen niet van deze voor het seizoen 2011-2012 [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2012, hoofdstuk 12.1.1.5.]. Zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester vormen één van de risicogroepen. Recente observationele studies leveren bijkomende gegevens dat vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester veilig is voor de foetus: er waren geen aanwijzingen van een verhoogd risico van vroeggeboorte of doodgeboorte door de vaccinatie. Een mogelijk beschermend effect van de vaccinatie tegen prematuriteit of doodgeboorte, zoals in deze studies wordt gesuggereerd, vereist bevestiging door bijkomend onderzoek [*Brit Med J* 2012;344:e2794 (doi:10.1136/bmj.e2794), met editoriaal e3091 (doi:1136/bmj.e3091); *PLoS Med* 2011;8:e1000441 (zie ook www.minerva-ebm.be/nl/review.asp?id=218].

De **neuraminidase-inhibitoren** oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®) hebben bij influenza slechts een beperkte plaats. Volgens een Cochrane-review (2009) is het beschermend effect van deze middelen op de complicaties van influenza onvoldoende aangetoond en ontbreken gegevens bij de patiënten met het hoogste risico van complicaties [zie Folia februari 2010]. Recent verscheen een nieuwe analyse van de *Cochrane Collaboration*, een samenvoeging van de vroegere, aparte analyses bij kinderen en volwassenen, en met gebruik van de individuele patiëntengegevens uit placebo-gecontroleerde studies voor zover ze ter

beschikking werden gesteld. Volgens deze nieuwe Cochrane-review blijft het onmogelijk om een uitspraak te doen over het effect van oseltamivir en zanamivir op de influenzacomplicaties of op de virale transmissie. Het is volgens de auteurs een probleem dat niet alle gegevens uit klinische studies ter beschikking worden gesteld, en zeker voor oseltamivir zijn er aanwijzingen van publicatiebias (een vertekening van de gegevens omdat vooral studies met positieve resultaten worden gepubliceerd) en repor-

ting bias (een vertekening van de gegevens doordat in een publicatie de gunstige effecten en de ongewenste effecten selectief worden gerapporteerd) (meer informatie over bias in een volgend nummer van de Folia). [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.:CD008965. doi:10.1002/14651858.CD008965.pub3.; *Brit Med J* 2012;344:e458 (doi:10.1136/bmj.e458), e7898 (doi:10.1136/bmj.d7898)]

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 door bovenaan links op de homepage te klikken op "Inschrijving voor Folia Express". **Gelieve veranderingen van e-mailadres spontaan te melden via het e-mailadres administratie@bcfi.be**

Voor de “Recente informatie” van juli-augustus 2012, zie de rubriek “Goed om te weten” op onze website en de Folia van september 2012.

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

- **Ticagrelor (Brilique®▼;** hoofdstuk 2.1.1.5.)

Plaatsbepaling

Ticagrelor is, zoals acetylsalicylzuur, clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®) en ticlopidine (Ticlid®), een anti-aggregans. Ticagrelor behoort tot een nieuwe therapeutische klasse, en is chemisch verwant aan adenosine. Zoals de andere anti-aggregantia wordt ticagrelor gebruikt bij recent acuut coronair syndroom; het wordt, in tegenstelling tot acetylsalicylzuur en clopidogrel, niet gestart in cardiovasculaire preventie buiten de context van een recent acuut coronair syndroom. In de Plato-studie bleek de associatie ticagrelor + acetylsalicylzuur iets doeltreffender dan de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur in termen van vermindering van het risico van myocardinfarct en van cardiovasculaire mortaliteit, maar niet wat betreft het risico van cerebrovasculair accident. Het risico van majeure bloedingen was vergelijkbaar in beide groepen, maar ticagrelor ging gepaard met een hoger risico van ongewenste effecten (bloedingen ongeacht de ernst, dyspnoe, hartgeleidingsstoornissen). Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar met prasugrel. Het is moeilijk om een keuze te maken tussen clopidogrel, prasugrel en ticagrelor voor behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom. Het is niet duidelijk in hoeverre de voor-

delen geclaimd voor ticagrelor op basis van zijn farmacologisch profiel en op basis van de resultaten van de Plato-studie, klinisch relevant zijn. Men dient eveneens rekening te houden met de hogere kostprijs in vergelijking met de andere anti-aggregantia.

Indicaties

De “Indicaties” zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter), zijn de volgende.

“Brilique, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (instabiele angina, myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-segmentelevatie [STEMI], met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of *coronary artery bypass grafting* (CABG) ondergaan.”

Ticagrelor wordt in deze indicaties onder bepaalde voorwaarden terugbetaald door het RIZIV in categorie b volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met a priori controle, voor een periode van 12 maanden.

Contra-indicaties

Ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met antecedenten van intracranieële bloeding en bij patiënten met matige tot

ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

De voornaamste ongewenste effecten van ticagrelor zijn bloedingen, hoofdpijn en (zoals adenosine) dyspnoe en hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).

Interacties

Ticagrelor en zijn actieve metaboliet zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4 en P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties [zie “Interacties” in de Inleiding van het Repertorium].

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hoog risico van bradycardie.

- Indien men beslist om de anti-aggregerende behandeling vóór een chirurgische ingreep te stoppen, dient dit 7 dagen vóór de ingreep te gebeuren [zie ook Folia juni 2011].

Posologie

Ticagrelor wordt oraal toegediend aan een ladingsdosis van 180 mg in één gift, gevolgd door een onderhoudsdosis van 180 mg p.d. in 2 giften.

Studies

In een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (PLATO) werd ticagrelor (2 x 90 mg p.d.) vergeleken met clopidogrel (1 x 75 mg p.d.), beiden in associatie met acetylsalicylzuur, bij een heterogene groep van 18.624 patiënten die gehospitaliseerd waren omwille van acuut coronair syndroom (onstabiele angor, myocardinfarct met of zonder ST-optrekking);

de patiënten hadden percutane coronaire angioplastie (met of zonder stenting) of *coronary artery bypass grafting* (CABG) ondergaan, of waren alleen medicamenteus behandeld. Het primair eindpunt in de PLATO-studie was een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en cerebrovasculair accident. De resultaten na 12 maanden tonen voor ticagrelor, vergeleken met clopidogrel, een statistisch significante daling van de incidentie van het primair eindpunt (9,8% versus 11,7%), van de cardiovasculaire mortaliteit (4% versus 5,1%) en van myocardinfarct (5,8% versus 6,9%), maar niet van cerebrovasculair accident (1,5% versus 1,3%). De incidentie van majeure bloedingen was vergelijkbaar in de twee groepen (11,6% versus 11,2%), maar ticagrelor ging gepaard met een verhoging van het globale risico van bloedingen (16,1% versus 14,6%) en het risico van intracraniale bloedingen (0,3% versus 0,2%).

[*N Engl J Med* 2009;361:1045-57; *La Revue Prescrire* 2011;31:488-93; *Australian Prescriber* 2011;34:158-9; *Pharma selecta* 2011;27:51-5]

- **Ipilimumab (Yervoy®▼)**; hoofdstuk 13.6.), een humaan monoklonaal antilichaam dat het CTLA-4-antigeen aan de oppervlakte van de T-lymfocyten herkent, wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderd melanoom. De ongewenste effecten van ipilimumab zijn vooral gastro-intestinale stoornissen en huidreacties.

- De specialiteit **Refludan®** op basis van **lepirudine** (hoofdstuk 2.1.2.2.), een trombine-inhibitor, is van de markt teruggetrokken.

UITGESPROKEN LOKALE REACTIES NA INSPUITING VAN HET VACCIN TEGEN DIFTERIE-TETANUS-KINKHOEST-POLIO

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving in 2011 en 2012 meerdere meldingen van uitgesproken lokale reacties bij kinderen na toediening van het gecombineerd vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (de meldingen betroffen Infanrix-IPV®). Het ging om uitgesproken zwelling van het hele lidmaat waarin het vaccin was ingespoten, gepaard gaande met roodheid en pijn. Er was geen koorts. De reacties traden op binnen de 48 uur na toediening van de rappeldosis op de leeftijd van 5 à 7 jaar. Er trad snel herstel op (na ongeveer 48 uur); bij een aantal kinderen was de evolutie niet gemeld. In meerdere gevallen werd de reactie ten onrechte gediagnosticeerd als een erysipelas of cellulitis, en werd behandeld met antibiotica. Enkele kinderen werden gehospitaliseerd.

Lokale reacties zoals zwelling, na toediening van vaccins met een pertussis-component (*Bordetella pertussis*-antigenen) zijn goed bekend. De ernst van de reactie lijkt toe te nemen met het aantal toegediende doses. Uitgesproken zwelling van het hele lidmaat waarin het vaccin werd ingespoten (dij of arm) wordt in de literatuur beschreven als *extensive limb swelling* (ELS); volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van Infanrix-IPV® ligt de incidentie van dergelijke reacties tussen 1 op 100 en 1 op 1.000.

Het aantal meldingen van *extensive limb swelling* in België lijkt toe te nemen, maar er is daar geen verklaring voor. Evenmin kan verklaard worden waarom in andere landen dergelijke reacties vooral beschreven zijn bij toediening van de vierde dosis, op de leeftijd van 1 à 2 jaar.

Dit ongewenst effect wordt vermeld in de SKP van Infanrix-IPV®, maar ook in de SKP van andere vaccins met *Bordetella pertussis*-antigenen, bv. Tetravac®, Boostrix Polio® en Infanrix Hexa®. Volgens de literatuur zijn ook met andere vaccins dergelijke reacties gerapporteerd, zij het veel minder frequent, bv. met de vaccins tegen *Haemophilus influenzae*, de vaccins tegen mazelen-bof-rubella, en het geïnactiveerde poliovaccin.

Bij optreden van uitgesproken zwelling van het lidmaat binnen de 48 uur na inspuiting van een vaccin dient gedacht te worden aan de vaccinatie als mogelijke oorzaak. De vaccinatiereactie dient te worden onderscheiden van een infectie om nodeloze toediening van antibiotica en eventuele hospitalisatie te vermijden; de reactie op het vaccin verdwijnt in het algemeen spontaan na enkele dagen. Bij een kind bij wie een dergelijke reactie na vaccinatie optreedt, is er geen reden om het vaccinatieschema te onderbreken. Er zijn evenmin argumenten om over te schakelen op een andere specificiteit.

[*Pediatrics* 2000;105:e12 en *J Pediatr* 2011;158:1033]

