

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juli - augustus 2013
Volume 40
Nummer 7

Eerste vaccin tegen meningokokken
van serogroep B

> **blz. 55**

Influenza 2013 - 2014

> **blz. 58**

Recente informatie juni 2013

> **blz. 60**

Protonpompinhibitoren (PPI's) en
hypomagnesiëmie

> **blz. 61**

Geneesmiddelenbewaking: versterking
van de geneesmiddelenbewaking in
Europa

> **blz. 62**

Goed om te weten: de risico-
batenverhouding voor de associatie
cyproteron + ethinylestradiol is positief
in beperkte indicaties

> **blz. 63**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Dat er nu ook een vaccin tegen meningokokken van serogroep B vergund is, lijkt op het eerste zicht zeer positief nieuws (het vaccin is nog niet gecommercialiseerd; situatie op 20/06/13). Na de introductie van de veralgemeende vaccinatie tegen meningokokken van serogroep C daalde het aantal gevallen van invasieve infecties met dit type meningokokken duidelijk. Hoewel de incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B niet hoog is, is de eraan gerelateerde morbiditeit en mortaliteit wel belangrijk. Jammer genoeg is van het vergunde vaccin tegen meningokokken van serogroep B minder impact te verwachten dan van de vaccins tegen meningokokken van serogroep C. Waarom dit zo is, kan men lezen in dit nummer van de Folia.

Chronisch gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) kan aanleiding geven tot hypomagnesiëmie. Wat dit in de praktijk betekent en hoe men hiermee moet omgaan is niet zo duidelijk, maar in deze Folia wordt een poging gedaan om kort een aanbeveling te formuleren.

In deze Folia worden het nieuwe influenzaseizoen en de beschikbare influenzavaccins aangekondigd. De gegevens inzake de doeltreffendheid van de huidige influenzavaccins worden ook kritisch benaderd.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

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, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (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.

EERSTE VACCIN TEGEN MENINGOKOKKEN VAN SEROGROEP B

Een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) is recent vergund in België, maar nog niet gecommmercialiseerd (situatie op 20/06/13). Vaccins tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y, en een monovalent vaccin tegen meningokokken van serogroep C zijn reeds geruime tijd beschikbaar. Meningokokken van serogroep B zijn de belangrijkste verwekkers van meningokokkenmeningitis in onze streken, en treffen vooral jonge kinderen. De incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B is in België laag ($< 1/100.000$ personen/jaar), maar de morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk. De waarde van het vaccin tegen meningokokken van serogroep B is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen. Een bactericid effect wordt aangenomen op basis van de immuunrespons op de vaccin-antigenen, maar directe gegevens over een eventueel beschermend effect tegen meningitis of sepsis ontbreken. Er zijn nog geen gegevens over een effect van het vaccin op dragerschap of op induceren van groepsimmunitet (*herd immunity*). Er moeten ook meer gegevens worden verzameld over de duur van de immuunrespons en de nood voor latere booster doses. Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins in het eerste levensjaar is er bij meer dan 60% van de kinderen koorts ($>38,5^{\circ}\text{C}$).

Een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) is recent vergund (geregistreerd) voor de preventie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B (meningitis, sepsis) vanaf de leeftijd van 2 maanden. Het vaccin is nog niet gecommmercialiseerd (situatie op 20/06/13).

Verwekkers van bacteriële meningitis en de bestaande vaccinaties

De belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis zijn *Neisseria meningitidis* (meningokokken, in onze streken vooral serogroepen B en C), *Haemophilus influenzae* type b en *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok). Volgende vaccins tegen deze kiemen zijn in België reeds beschikbaar.

- Tegen meningokokken:

- een niet-geconjugueerd polysacharide vaccin en een geconjugueerd oligosacharide vaccin tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y, vooral aanwezig bij bepaalde reizigers (verplichte vaccinatie bij mekkagangers)

- een monovalent geconjugueerd polysacharide vaccin tegen meningokokken van serogroep C, dat sinds 2002 geïmplementeerd is in het basisvaccinatieschema, en de incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep C sterk heeft doen dalen.
- Tegen *Haemophilus influenzae* type b. Dankzij de jarenlange veralgemeende vaccinatie van kinderen tegen *Haemophilus influenzae* type b, is meningitis door deze kiem sterk gedaald.
- Tegen pneumokokken. Sinds 2007 worden kinderen systematisch gevaccineerd tegen een aantal types pneumokokken. De incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties door de serotypen aanwezig in het vaccin is sterk gedaald, maar de impact van de vaccinatie op de globale incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties is niet in alle leeftijdsgroepen duidelijk [zie Folia oktober 2011]. Nu is dus ook een vaccin tegen meningokokken van serogroep B vergund.

Epidemiologie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B in België

De incidentie van invasieve meningokokkeninfecties (meningitis of sepsis) in België is de laatste jaren stabiel en bedraagt ongeveer 1/100.000 personen per jaar; 70 tot 80% van de gevallen worden veroorzaakt door meningokokken van serogroep B. In 2012 kon het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) de diagnose van invasieve infectie door meningokokken van serogroep B bevestigen in 86 gevallen, met de hoogste incidentie bij kinderen jonger dan 1 jaar (15 gevallen), kinderen van 1 tot 4 jaar (25 gevallen) en adolescenten van 15 tot 19 jaar (16 gevallen).

Bij 5 à 10% van de patiënten is de afloop van een invasieve meningokokken B-infectie fataal, en 10 à 20% van de patiënten die overleven, vertoont blijvende complicaties (bv. gehoorverlies, epilepsie, ontwikkelingsachterstand).

Het vaccin tegen meningokokken van serogroep B

Voor meningokokken van serogroep B is het niet mogelijk om, zoals voor *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken en meningokokken van serogroep C wel het geval is, een geconjugeerd polysaccharidevaccin te ontwikkelen. De reden hiervoor is dat de capsulaire polysacchariden van meningokokken B sterk gelijken op humane *neural-cell* glycopeptiden, waardoor de immunogeniciteit ten opzichte van deze polysacchariden laag is. Dit maakt dat het voor meningokokken B niet eenvoudig is om een even immunogeen vaccin te maken.

Het vaccin bevat 3 subcapsulaire oppervlakte-antigenen van meningokokken serogroep B verkregen door recombinante DNA-technologie samen met de buitenmembraanvesikels (*outer membrane vesicles*) van een meningokok B-stam die in

Nieuw-Zeeland enkele jaren geleden een epidemie veroorzaakte. Het vaccin moet intramusculair toegediend worden. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) worden, afhankelijk van de leeftijd op het ogenblik van de vaccinatie, meerdere vaccinatieschema's voorgesteld. Het vaccin bevat aluminium, kanamycine en latex.

Doeltreffendheid: immunologische gegevens

- De doeltreffendheid van het vaccin werd bepaald op basis van de immuunrespons. Deze werd geëvalueerd door in-vitro bepaling van de bactericide eigenschappen van de antilichamen opgewekt door de vaccinatie. Het vaccin werd onderzocht bij kinderen en adolescenten.

In de studies bij **jonge kinderen** werden twee schema's onderzocht: (1) 4 doses toegediend op de leeftijd van 2 maanden, 4 maanden, 6 maanden en booster dosis op 12 maanden (schema 2-4-6-12), en (2) 4 doses toegediend op de leeftijd van 2 maanden, 3 maanden, 4 maanden en booster dosis op 12 maanden (schema 2-3-4-12).

- Met het schema 2-4-6-12 is de ervaring het ruimst. Eén maand na de eerste drie doses en één maand na de booster dosis zag men bij 84 tot 100% van de kinderen een immuunrespons waarvan een bactericide effect wordt aangenomen, en dit tegen de 4 antigenen. Bij meting van de immuunrespons 1 jaar na de booster dosis bleek voor 2 van de 4 antigenen het percentage kinderen met een bactericide immuunrespons sterk gedaald. Er was geen klinisch relevante interferentie van het vaccin met de immuunrespons op andere vaccins (o.a. tegen difterie, tetanus, kinkhoest, polio, hepatitis B, bof, mazelen, rubella).

- Met het schema 2-3-4-12 was de immunrespons voor een van de antigenen veel lager.

In de studies bij **adolescenten** gaven 2 doses met een interval van 1 of 2 maanden bij vrijwel alle gevaccineerden een immunrespons waarvan een bactericide effect wordt aangenomen, en dit tegen de 4 antigenen.

Doeltreffendheid: klinische gegevens

Er zijn geen directe gegevens over een eventueel beschermend effect van het vaccin op meningitis of sepsis door meningokokken van serogroep B; gezien de zeldzaamheid van deze infecties, zouden enorm grote aantallen patiënten vereist zijn om dit te onderzoeken. Er zijn evenmin gegevens over een eventueel effect van het vaccin op meningokokken B-dragerschap of op het opwekken van groepsimmunitet (*herd-immunity*, d.w.z. dat door de hoge vaccinatiegraad de bacterie minder circuleert, en dat daardoor indirect ook niet-gevacceerde personen worden beschermd), en het is moeilijk om een dergelijk effect voor dit vaccin te voorspellen.

Veiligheid

De meest frequente ongewenste effecten zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, en koorts. Pijn en erytheem ter hoogte van de injectieplaats treden vooral de eerste dag na de vaccinatie op, en dit bij meer dan 80% van de kinderen en adolescenten. Koorts (> 38,5°C) treedt vooral op binnen de 6 uur na de vaccinatie. Bij jonge kinderen bedraagt de frequentie van koorts tot meer dan 60% wanneer ook andere vaccins werden toegediend. Er zijn suggesties voor convulsies (o.a. koortsstuipen) en syndroom van Kawasaki (een zeldzame vorm van vasculitis), die verder onderzoek vergen.

Nog enkele reflecties

- Er circuleren meerdere meningokokken B-stammen, o.a. afhankelijk van de regio, die onderling sterk verschillen in antigenexpressie. De antilichamen opgewekt door dit vaccin zijn daarom niet per definitie doeltreffend tegen alle stammen die regionaal circuleren. In-vitrotesten, ontwikkeld door de fabrikant van het vaccin en met gebruik van meningokokken B-isolaten uit een aantal Europese landen (Engeland en Wales, Frankrijk, Duitsland, Italië en Noorwegen), suggereren dat het vaccin tegen ongeveer 75% van de meningokokken B-stammen die circuleren in West-Europa, bactericide antilichamen zou opwekken, maar er zijn meer gegevens nodig om dit te bevestigen. Er zijn geen gegevens beschikbaar specifiek voor België, en de in-vitrotest wordt momenteel niet in alle landen (en ook niet in België) ter beschikking gesteld.

- Er zijn meer gegevens nodig over de duur van de immunrespons en over de noodzaak voor latere booster doses.

- De hoge frequentie van koorts wanneer terzelfder tijd andere vaccins worden gegeven, kan de acceptatie (bv. door de ouders) van dit vaccin en andere vaccins, en de vaccinatiegraad voor latere inenting beïnvloeden. Volgens de SKP voorkomt preventieve toediening van paracetamol koorts, zonder invloed op de immunrespons op Bexsero® of op andere vaccins. Koorts is echter een normale, fysiologische reactie op ontsteking of infectie, en maakt deel uit van een adequate reactie van het immuunsysteem. Routinematig preventief toedienen van een koortswerend middel bij vaccinatie is niet zomaar aan te bevelen. Wanneer koorts optreedt, kan ter verbetering van het comfort van het kind eventueel paracetamol worden toegediend.

Nota

- De referenties zijn beschikbaar bij het artikel op onze website.

INFLUENZA 2013-2014

De vaccins die beantwoorden aan de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) voor de winter 2013-2014 hebben volgende samenstelling:

A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;

A/Victoria/361/2011 (H3N2) of een verwante stam;

B/Massachusetts/2/2012 of een verwante stam.

Het pandemische influenzavirus A/H1N1 (A/California/7/2009) blijft dus ook voor het komende seizoen aanwezig in de beschikbare vaccins. De influenza B-virus-component verschilt t.o.v. vorig seizoen. De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2013-2014 zijn: α -Rix®, Inflexal V®, Influxac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 31/05/13).

- Intanza® moet intradermaal ter hoogte van de bovenarm worden toegediend.
- α -Rix®, Inflexal V®, Influxac S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur intramusculair toegediend (m. deltoideus), maar subcutane toediening kan overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals bij behandeling met anticoagulantia.

Al deze vaccins bevatten een hoeveelheid oppervlakte-antigenen nodig om een vergelijkbare immunrespons op te wekken. 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 influenza. De risicogroepen voor het seizoen 2013-2014 zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad (o.a. zwangere vrouwen in het 2^{de} of 3^{de} trimester; personen ouder dan 65 jaar; personen die in een

instelling verblijven; personen vanaf de leeftijd van 6 maanden met een onderliggende, chronische aandoening ter hoogte van longen, hart, lever, nieren) verschillen niet van deze voor het seizoen 2012-2013 [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium 2013, hoofdstuk 12.1.1.5.].

- Een recente **meta-analyse over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie** onderstreept opnieuw de beperkingen van de huidige beschikbare influenzavaccins, zowel de geïnactiveerde vaccins als de levende, verzwakte vaccins (deze laatste niet beschikbaar in België) [*Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44 (doi:10.1016/S1473-3099(11)70295-X)]. Enkel studies met als primair eindpunt “influenza door eender welk circulerend influenzavirus, gediagnosticeerd door cultuur of door biochemische testen (RT-PCR-techniek)”, werden ingesloten; studies waarin de diagnose alleen gebeurde op basis van serologie werden uitgesloten omdat deze studies de effecten van vaccinatie overschatten. Analyse van de gerandomiseerde studies met geïnactiveerde vaccins toont een daling met ongeveer 60% van het risico van influenza bij gevaccineerde personen ten opzichte van niet-gevaccineerden; de bescherming was veel lager in de seizoenen met slechte matching tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Geen van de geïncludeerde studies met geïnactiveerde vaccins betrof kinderen en adolescenten tussen 2 en 17 jaar, of personen ouder dan 65 jaar. In deze meta-analyse wordt het effect van de vaccinatie op influenzacomPLICATIES (bv. pneumonie of overlijden) niet gerapporteerd.

De gegevens over het effect van influenzavaccinatie op morbiditeit en mortaliteit zijn praktisch volledig gesteund op observationeel onderzoek, met de gekende risico's van bias en verstorende variabelen. Een belangrijke vorm van bias die in de observationele studies over influenzavaccinatie is gedetecteerd, is het *healthy user-effect*, d.w.z. dat personen met een gezonde levensstijl zich frequenter laten vaccineren, waardoor het geziene gunstig effect eerder te maken heeft met de betere gezondheidstoestand van de gevaccineerden, dan wel met de vaccinatie. Observationele studies waarin getracht werd te corrigeren voor allerlei vormen van bias en verstorende variabelen, maar met complexe methodologie, vonden een daling van de totale mortaliteit met 4,6% en van hospitalisatie omwille van pneumonie en influenza met 8,5% bij gevaccineerde personen ouder dan 65 jaar t.o.v. niet-gevaccineerde personen [*Vaccine* 2010;28:7267-72; *Am J Epidemiol* 2009;170:650-6].

Er kan dus aangenomen worden dat de huidige geïnactiveerde influenzavaccins gedeeltelijke bescherming bieden, maar het globale effect is bescheiden en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. De onderzoekers en de auteurs van commentaren waarin de bovenvermelde meta-analyse wordt bediscuteerd blijven de huidige vaccins aanbevelen, maar evenzeer roepen

zij op om nieuwe en betere vaccins te ontwikkelen [*Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44 (doi:10.1016/S1473-3099(11)70295-X); *CMAJ* 2013 (doi:10.1503/cmaj.122074)].

- Er is recent veel aandacht voor infecties door het **influenzavirus A/H7N9**, een nieuw influenzavirus dat bij vogels een mild verlopende infectie veroorzaakt. Sinds februari 2013 zijn in China ook een aantal mensen geïnfecteerd met het influenzavirus A/H7N9, met vaak ernstige complicaties, vooral pneumonie (132 bevestigde gevallen waarvan 37 doden, rapport Wereldgezondheidsorganisatie van 30/05/13). Er zijn op dit ogenblik geen aanwijzingen dat het virus vlot wordt overgedragen van mens tot mens; in enkele gevallen vermoedt men wel overdracht tussen nauwe contacten. De situatie (incidentie van infectie bij de mens, overdracht van mens tot mens) wordt van nabij gevolgd, onder andere door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), frequent bijgewerkte informatie is beschikbaar via de website van de WGO (www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/) en van het *European Centre for Disease Prevention and Control* (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/avian_influenza/Pages/index.aspx). Er bestaat geen vaccin tegen het influenzavirus A/H7N9; kandidaat-vaccins worden ontwikkeld, om snel tot productie te kunnen overgaan indien dit nodig zou blijken.

De “Recente informatie” van juli 2013 is reeds beschikbaar in de rubriek “Goed om te weten” op onze website en zal gepubliceerd worden in de Folia van september 2013.

- De specialiteit **Pravafenix®** (hoofdstuk 1.12.7.) is een vaste associatie van **pravastatine** 40 mg en **fenofibraat** 160 mg. De associatie wordt voorgesteld voor gebruik bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico die lijden aan gemengde dyslipidemie met verhoogde triglyceriden en laag HDL-cholesterol, bij wie het LDL-cholesterol adequaat onder controle is met 40 mg pravastatine. In enkele gerandomiseerde studies werd met de associatie van pravastatine en fenofibraat een daling van de triglyceriden en een stijging van het HDL-cholesterol vastgesteld, vergeleken met een statine in monotherapie; studies met harde eindpunten zoals mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit ontbreken echter en het is niet aangetoond dat vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten. De ongewenste effecten van deze associatie zijn deze van de afzonderlijke bestanddelen; wel is er een verhoogd risico van spiertoxiciteit.

- Een preparaat op basis van **pepermuntolie** (pepermunt = *Mentha x piperita*) in maagsapresistente capsules (**Tempocol®**; hoofdstuk 3.2.) wordt voorgesteld voor de “symptomatische behandeling van lichte spasmen van het maag-darmkanaal, flatulentie en buikpijn” (indicatie zoals vermeld in de SKP) vanaf de leeftijd van 8 jaar. Tempocol® was in België reeds beschikbaar als voedingssupplement, en is nu geregistreerd als geneesmiddel op basis van planten volgens de procedure van *well-established use*.

Dit betekent dat het actieve bestanddeel (in dit geval pepermunt) minstens 10 jaar beschikbaar is als geregistreerd geneesmiddel in één van de landen van de Europese Unie, en dat op basis van gepubliceerde gecontroleerde studies doeltreffendheid en veiligheid bij de voorgestelde indicatie worden aangenomen [zie Folia april 2011]. In verband met de behandeling van het prikkelbare-darmsyndroom was de conclusie in de Folia van november 2009 en september 2010 dat peppermuntolie (in capsules voor orale toediening) de symptomen kan verlichten. Het niveau van bewijskracht van de studies met peppermuntolie is echter zwak. De voorgestelde dosis bij lichte spasmen bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar bedraagt 1 à 2 capsules, 1 tot 3 maal per dag, gedurende 2 tot 4 weken (max. 3 maanden); bij kinderen tussen 8 en 12 jaar bedraagt de dosis 1 capsule 3 maal per dag. De ongewenste effecten zijn vooral hoofdpijn, brandend maagzuur, brandend gevoel periaanaal en monddroogte; allergische reacties gaande tot anafylactische shock zijn gerapporteerd.

- De commercialisering van **Elthyron®** (**levothyroxine**) wordt definitief stopgezet vanaf 1 november 2013. Twee andere specialiteiten op basis van levothyroxine, Euthyrox® en L-Thyroxine®, blijven beschikbaar. Het is aanbevolen geen nieuwe behandelingen meer op te starten met Elthyron®. Patiënten op Elthyron® kunnen worden overgeschakeld op Euthyrox® of L-Thyroxine® aan eenzelfde dosis. Gezien

de nauwe therapeutisch-toxische marge van thyroïdhormoon behoort levothyroxine in het kader van het voorschrijven op stofnaam tot de geneesmiddelengroep *no switch* en mag hier niet zomaar gesubstitueerd worden. Bij de overschakeling is extra opvolging noodzakelijk [zie daaromtrent

ook Folia april 2012]. Na de overschakeling moet men waakzaam zijn voor heroptreden van de symptomen en is controle van de TSH-concentraties of, bij secundaire hypothyreoïdie van hypofysaire of hypothalamische oorsprong, van vrij T_4 , noodzakelijk.

PROTONPOMPINHIBITOREN (PPI'S) EN HYPOMAGNESIËMIE

Omwille van een verhoogd risico van hypomagnesiëmie bij langdurig gebruik van PPI's wordt vaak aanbevolen de magnesiumspiegels op te volgen, meer specifiek in geval van een behandelingsduur langer dan één jaar alsook bij patiënten die nog andere geneesmiddelen innemen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (zoals lisdiuretica en thiaziden) of patiënten behandeld met digoxine. Magnesiumspiegels opvolgen is in de (huisarts)praktijk echter niet vanzelfsprekend en waarschijnlijk niet nuttig; magnesiumbepaling in het serum is een slechte voorspeller van de totale magnesiumvoorraad in het lichaam en de incidentie van hypomagnesiëmie door gebruik van PPI's is niet gekend (in de klinische studies met PPI's trad hypomagnesiëmie op bij minder dan 1 op 10.000 van

de behandelde patiënten). Het is wel belangrijk dat de behandelende arts op de hoogte is van dit ongewenst effect en aandacht heeft voor mogelijke symptomen. Hypomagnesiëmie geeft aanvankelijk milde klachten zoals apathie en misselijkheid. Bij verdere daling van de magnesiumconcentratie kunnen cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen optreden (paresthesiën, tetanie, convulsies en hartritme stoornissen). Bij een ernstige hypomagnesiëmie wordt ook frequent hypokaliëmie en hypocalcemie vastgesteld. Behandeling van PPI-geïndiceerde hypomagnesiëmie bestaat uit stoppen van het PPI en/of magnesiumsuppletie, zonodig intraveneus [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm], *Drug Ther Bull* 2012;50:74-5 en 2013:3:33-6].

VERSTERKING VAN DE GENEESMIDDELENBEWAKING IN EUROPA

Een nieuwe Europese wetgeving die het huidige systeem van geneesmiddelenbewaking versterkt, werd in 2012 van kracht. Voor meer details verwijzen we naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA; www.ema.europa.eu, kies “Regulatory”, “Human medicines”, “Pharmacovigilance”) en naar de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG, www.fagg.be, o.a. bericht van 11/09/12).

- De **definitie van “ongewenste effecten”** werd uitgebreid met problemen die optreden buiten de normale gebruiksvoorwaarden van het geneesmiddel: o.a. overdosering, gebruik buiten de indicaties vermeld in de SKP (*off-label use*), medicatiefouten [i.v.m. medicatiefouten, zie ook Folia december 2007 en september 2010]. Door ook de ongewenste effecten te verzamelen die in die omstandigheden optreden, wil men een betere kennis van het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel verkrijgen.

- Het **melden van ongewenste effecten** aan het FAGG kon tot nu toe enkel door artsen, apothekers en tandartsen gebeuren. Nu is dit ook mogelijk voor **verpleegkundigen/vroedvrouwen** en voor **patiënten**. Voor artsen, apothekers, tandartsen en verpleegkundigen/vroedvrouwen kan de melding gebeuren via de papieren gele fiche of, bij voorkeur, online via www.gelefiche.be. Voor patiënten bestaat er een specifiek formulier dat kan bekomen worden via www.fagg.be (kies achtereenvolgens “Informatie voor het publiek” en “Het melden van bijwerkingen en/of incidenten”) of op aanvraag bij het

FAGG. Op basis van de ervaring die is opgedaan in landen waar patiënten reeds ongewenste effecten kunnen rapporteren, zijn patiëntenmeldingen een nuttige aanvulling gebleken, vooral voor vrij te verkrijgen geneesmiddelen, en voor informatie over het effect van medicatie op de levenskwaliteit.

- Een **lijst van geneesmiddelen die zijn onderworpen aan “aanvullende monitoring”** werd opgesteld door het EMA (zie www.ema.europa.eu, kies achtereenvolgens “Special topics”, “Safety monitoring of medicines” en “Medicines under additional monitoring”). Het gaat om volgende geneesmiddelen.

- Geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en biologische geneesmiddelen (bv. vaccins, bloederivaten), goedgekeurd in de Europese Unie na 1 januari 2011.
- Geneesmiddelen goedgekeurd onder bepaalde voorwaarden (bv. bijkomende studies vereist) of in uitzonderlijke omstandigheden (bv. goedkeuring ondanks beperkt aantal gegevens).
- Geneesmiddelen waarvoor bijkomende veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Een geneesmiddel blijft minimaal 5 jaar op de lijst. De lijst wordt maandelijks bijgewerkt. De betrokken geneesmiddelen zullen in principe vanaf 1 september 2013 geïdentificeerd kunnen worden door een standaardzin en het symbool ▼ in de SKP en de bijsluiter voor het publiek. Dit Europese systeem vervangt het Belgische systeem met symbool ▼ dat van toepassing was sinds 2007 voor de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en de biologische geneesmiddelen. De lijst met geneesmiddelen met symbool ▼ zal zoals nu maan-

delijks gepubliceerd worden op de website van het FAGG en in de rubriek “Goed om te weten” op de BCFI-website, en het symbool ▼ zal nog steeds vermeld worden bij de betrokken geneesmiddelen in het Repertorium. De doelstelling van het symbool ▼ blijft hetzelfde: door aandacht te vestigen op geneesmiddelen waarmee de ervaring nog gering is of waarvoor twijfels over hun veiligheid bestaan, en door het melden van ongewenste effecten aan te moedigen, wordt

getracht een veiliger gebruik van deze geneesmiddelen te garanderen.

- Het EMA stelt de **Europese databank van ongewenste effecten** (‘Eudravigilance’) publiek beschikbaar. De gegevens kunnen geraadpleegd worden via www.adrreports.eu. Het betreft de ongewenste effecten die in het kader van spontane rapportering werden gemeld. Voor meer details, zie bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 12/06/12.

Goed om te weten

DE RISICO-BATENVERHOUDING VOOR DE ASSOCIATIE CYPROTERON + ETHINYLESTRADIOL BLIJFT POSITIEF IN BEPERKTE INDICATIES

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 07/06/13]

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) was in februari 2013 een evaluatie gestart van de geneesmiddelen op basis van cyproteron + ethinylestradiol (Diane-35® en de generieken Chloe®, Claudia®, Daphne®, Elisamylan®, Gratiella®); zie voor meer details het bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 15 maart 2013. De indicaties en de risico’s (vooral het trombo-embolische risico) werden herzien.

Het EMA heeft op 30 mei 2013 haar advies bekendgemaakt (via www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001801.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

Het besluit van het EMA is als volgt.

- De associatie cyproteron + ethinylestradiol moet voorbehouden worden voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige androgeenafhankelijke acne weerstandig aan lokale behandeling of systemische antibiotische behandeling, en voor de behandeling van hirsutisme, dit bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De associatie cyproteron + ethinylestradiol kan enkel

binnen het kader van deze indicaties als anticonceptivum gebruikt worden.

- De indicatie “androgenetische alopecie” wordt geschrapt bij gebrek aan evidentie.

- Het risico van veneuze trombo-embolie is vergelijkbaar met dat van de oestroprogestagene associaties van de derde generatie (op basis van desogestrel of gestodeen) en van de oestroprogestagene associaties op basis van drospirenon [zie Folia februari 2013].

Dit advies moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie, waarna het bindend is voor alle lidstaten van de Europese Unie.

Het advies van het EMA komt overeen met wat vermeld wordt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Er is daarenboven weinig evidentie dat bij therapieresistente acne de associatie cyproteron + ethinylestradiol doeltreffender is dan de klassieke, oestroprogestagene anticonceptiva; er kan in dat geval dus eerder gekozen worden voor een oestroprogestagene anticonceptivum met lager risico van veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld een tweedegeneratie-anticonceptivum met als progestageen levonorgestrel.

