

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Januari 2014  
Volume 41  
Nummer 1

---

Nieuwigheden 2008, stand van zaken  
5 jaar later: aliskiren, berendruif,  
exenatide en sitagliptine, fesoterodine,  
melatonine, nabumeton, retapamuline,  
rimonabant, natalizumab

> **blz. 1**

---

Recente informatie december 2013:  
ceftarolinefosamil, decitabine,  
lixisenatide, dihydroergotamine oraal,  
ketoconazol oraal, ritodrine oraal

> **blz. 5**

---

Herziene adviezen van de  
Hoge Gezondheidsraad over  
pneumokokkenvaccinatie bij  
volwassenen en bij hoogrisicokinderen

> **blz. 7**

---

Geneesmiddelenbewaking: beperking  
van het gebruik van de  $\beta_2$ -mimetica  
als tocolyticum

> **blz. 9**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Zoals in januari 2013 blikken we in de Folia terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, en die een impact hebben op de algemene praktijk. Rimonabant (Acomplia®), in januari 2008 gecommmercialiseerd voor de behandeling van obesitas, werd al snel uit de markt genomen omwille van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten. Voor enkele andere geneesmiddelen heeft de toegenomen kennis van de laatste vijf jaar tot minder ingrijpende conclusies geleid, maar lukt het nu beter om hun plaats in het medisch arsenaal te bepalen.

Deskundigen zijn het erover eens dat hoogrisicopatiënten (zowel kinderen als volwassenen) door vaccinatie moeten beschermd worden tegen invasieve pneumokokkeninfecties. Wie deze hoogrisicopatiënten zijn, en met welke vaccins en op welk tijdstip ze best worden gevaccineerd, is niet altijd duidelijk, zeker nu het 13-valent geconjugeerde vaccin door de Hoge Gezondheidsraad ook voor vaccinatie van volwassenen wordt aanbevolen. In dit nummer wordt getracht de beschikbare gegevens op een rijtje te zetten, en hulp te bieden bij de vraag hoe deze bescherming het best in de praktijk kan worden gerealiseerd.

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

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

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

##### Administratief en technisch

BCFI

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 Geneesmiddelen-repertoireum)

**administratie@bcfi.be** (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireum; 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 Repertoireum)

#### 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, A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), 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 auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique), 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.

## NIEUWIGHEDEN 2008: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

Het artikel in dit nummer is een update van de kennis over een aantal geneesmiddelen die in 2008 op de markt kwamen, 5 jaar na hun commercialisering. Zoals in het artikel “Nieuwigheden 2007: stand van zaken 5 jaar later” verschenen in de Folia van januari 2013, bespreken we een selectie van geneesmiddelen, namelijk deze die een impact hebben op de algemene praktijk.

### Aliskiren

Aliskiren, een renine-inhibitor, is geen eerste keuze bij de behandeling van hypertensie. Vijf jaar na commercialisering van aliskiren is er geen evidentie over de meerwaarde ervan ten opzichte van andere antihypertensiva, en gegevens over een eventueel effect op de morbiditeit of mortaliteit ontbreken nog steeds. De associatie van aliskiren met een ander geneesmiddel dat inwerkt op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor, sartaan) wordt zeker niet aanbevolen: dit gaat gepaard met een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten.

Aliskiren (Rasilez®) is de eerste vertegenwoordiger van de directe renine-inhibitoren die, zoals de ACE-inhibitoren en de sartanen, inwerken op het renine-angiotensinesysteem. Aliskiren wordt voorgesteld in monotherapie of in associatie met andere antihypertensiva voor de behandeling van arteriële hypertensie [zie Folia mei 2008]. De doeltreffendheid van aliskiren op de bloeddrukwaarden is vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren en de sartanen, maar in tegenstelling tot de ACE-inhibitoren en de sartanen zijn er voor aliskiren geen gegevens over de morbiditeit of mortaliteit beschikbaar. Aliskiren is niet aangewezen voor de behandeling van chronisch hartfalen en evenmin van chronische nefropathie. Het profiel van ongewenste effecten van aliskiren en de gebruiksvoorzorgen in verband met het risico van hypotensie, hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren en de sartanen. Er werden ook gevallen van angio-

oedeem gerapporteerd met aliskiren, en voorzichtigheid is geboden bij patiënten die reeds angio-oedeem vertoonden na inname van een ACE-inhibitor of een sartaan.

De associatie van aliskiren met een ACE-inhibitor of een sartaan (dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem) werd besproken in de Folia van september 2013 en is niet gerechtvaardigd. Een dergelijke associatie heeft geen therapeutisch voordeel in termen van cardio- en nefroprotectie bij risicopatiënten, en heeft evenmin een voordeel wat betreft de mortaliteit. Een dergelijke associatie gaat daarenboven gepaard met een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten.

[Folia maart 2011, juni 2012 en september 2013; *Australian Prescriber* 2009;32:132-5; *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. CD007066 (doi:10.1002/14651858.CD007066.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012;341:173, 349:820 en 350:85]

## Berendruif

Ook 5 jaar na de introductie van dit bladextract van *Arctostaphylos uva-ursi* (syn. berendruif: Urocystil®) ontbreekt nog steeds bewijs van doeltreffendheid en veiligheid, en er zijn

geen argumenten voor het gebruik van dit product bij de symptomatische aanpak van niet-gecompliceerde cystitis.

## Exenatide en sitagliptine

Exenatide en sitagliptine zijn antidiabetica die het incretine-effect verhogen; ze worden voorgesteld, meestal in associatie met andere antidiabetica, bij onvoldoende doeltreffendheid of bij intolerantie aan metformine, vooral bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een grote bezorgdheid is. Met exenatide of sitagliptine zijn er geen studies beschikbaar over de mortaliteit en de langetermijncomplicaties van diabetes. In twee recente studies, uitgevoerd met andere geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen (saxagliptine, alogliptine) in het kader van de door de FDA geëiste evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica, werd noch een daling noch een stijging van de incidentie van cardiovasculaire events aangetoond over een periode van 1,5 à 2 jaar [zie Folia november 2013]. De precieze plaats van geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen is nog steeds onduidelijk omwille van hun hoge kostprijs en de onzekerheden over hun langetermijneffecten op klinisch relevante eindpunten.

Exenatide (Byetta®) en sitagliptine (Januvia®) zijn de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse antidiabetica die inwerken op het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de glykemiecontrole verzekert door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de pancreas [zie Folia februari 2008]. Men onderscheidt enerzijds de GLP-1-analogen (exenatide, liraglutide, lixisenatide), die via subcutane injectie worden toegediend, en anderzijds de DPP-4-inhibitoren of gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), die oraal worden toegediend. De vraag is wat de plaats is van deze klassen van antidiabetica bij de aanpak van type 2-diabetes. Volgens de aanbevelingen van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), besproken in de Folia

van mei 2013, zijn de GLP-1-analogen en de DPP-4-inhibitoren tweedekeuze-antidiabetica, d.w.z. bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine, of bij contra-indicatie voor of intolerantie aan metformine, vooral bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een grote bezorgdheid is. Ten opzichte van de andere antidiabetica leiden de geneesmiddelen die inwerken op het incretinehormoon niet tot gewichtstoename en geven ze minder aanleiding tot hypoglykemie, maar vijf jaar na hun commercialisering zijn er nog onvoldoende gegevens over hun effect op de mortaliteit of de langetermijncomplicaties van diabetes. In twee recent verschenen studies, uitgevoerd in het kader van de door de FDA geëiste evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica, werd met de DPP-4-inhibitoren saxagliptine en alogliptine (niet beschikbaar in België) noch een daling, noch een stijging van de incidentie van cardiovascu-

laire events aangetoond over een periode van 1,5 à 2 jaar [zie Folia november 2013]. Langer durende studies zijn lopende. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hogere kostprijs van de nieuwe antidiabetica t.o.v. de oudere geneesmiddelen, met hun ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale stoornissen; zie 5.1.6. en 5.1.7. in het Repertorium) en met de onzekerheden wat betreft hun veiligheid op lange termijn. Het EMA evalueerde

onlangs het mogelijke risico van pancreatitis en pancreaskanker met geneesmiddelen die het incretine-effect versterken en concludeerde dat een causaal verband niet aangetoond is. Voorzichtigheid blijft echter geboden bij patiënten met antecedenten van pancreatitis of alcoholmisbruik.

[Folia september 2013; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)]

## Fesoterodine

**De behandeling van blaasinstabiliteit berust voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen. De doeltreffendheid van medicamenteuze behandelingen is beperkt, en er is geen bewijs van meerwaarde van fesoterodine t.o.v. de andere anticholinergica.**

Fesoterodine (Toviaz®) is een anticholinerg spasmolyticum voorgesteld volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor de behandeling van urge-incontinentie [zie Folia december 2008]. Fesoterodine wordt vlug gehydrolyseerd in een actieve metaboliet die identiek is aan deze van tolterodine. Zoals de andere anticholinergica is de doeltreffendheid van fesoterodine bij de aanpak van urinaire

incontinentie beperkt, en er werd geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van tolterodine of andere anticholinergica. De keuze wordt bepaald in functie van de tolerantie van de patiënt voor de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling. [Transparantiefiche “Urinaire incontinentie”; *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.; *La Revue Prescrire* 2012;349:812]

## Melatonine

**Melatonine is niet aanbevolen bij de aanpak van slapeloosheid omwille van zijn geringe doeltreffendheid, het risico van interacties, de onzekerheden op lange termijn en zijn tweemaal hogere kostprijs t.o.v. de benzodiazepines en de Z-drugs.**

Melatonine is geregistreerd onder de specialiteitsnaam Circadin® voor de kortetermijnbehandeling van primaire (d.w.z. zonder onderliggende oorzaak) slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar of ouder [zie Folia februari 2008]. De doeltreffendheid van melatonine bij slapestoornissen is echter weinig onderbouwd en er zijn geen vergelijkende studies van melatonine met benzodiazepines

of Z-drugs; bij indirecte vergelijking was melatonine minder doeltreffend dan zolpidem. Hoewel melatonine veilig lijkt op korte termijn, zijn er geen gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn; een risico van afhankelijkheid op lange termijn is dus niet uitgesloten. Met melatonine is er een risico van farmacodynamische interacties, o.a. met alcohol en geneesmiddelen met

sederend effect, en van farmacokinetische interacties met o.a. verhoging van het melatoninegehalte door CYP1A2-inhibitoren (zoals fluvoxamine, cimetidine, oestroge-

nen en oestroprogestagenen, chinolonen). [Transparantiefiche “Slapeloosheid”; *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012;32:413]

### **Nabumeton**

Nabumeton (Gambaran®) is een in België sedert mei 2008 gecommmercialiseerd niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) dat reeds een 20-tal jaar bestaat in andere landen. Het is een prodrug die vlog omgezet wordt tot een actieve metabooliet verwant aan naproxen. Nabumeton is slechts aangewezen bij de symptomatische behandeling van musculoskeletale aandoeningen. Volgens een Cochrane-review heeft nabumeton geen plaats bij de aanpak

van postoperatieve pijn gezien de doeltreffendheid niet bewezen werd. Er zijn geen bewijzen van meerwaarde van nabumeton qua ongewenste effecten, ten opzichte van andere NSAID's zoals ibuprofen of de COX-2-selectieve NSAID's.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. CD007548 (doi:10.1002/14651858.CD007548.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) ]

### **Retapamuline**

**Retapamuline is, zoals fusidinezuur, veilig en doeltreffend bij de kortetermijnbehandeling van oppervlakkige niet-gecompliceerde huidinfecties, maar men dient rekening te houden met de hogere kostprijs. Retapamuline is niet aangewezen bij infecties door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).**

Retapamuline (Altargo®) is een antibioticum voor lokaal gebruik, dat sedert juni 2008 voorgesteld wordt voor de kortetermijnbehandeling (5 dagen) van oppervlakkige huidinfecties (zoals impetigo, wondinfecties) bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 9 maanden. Retapamuline is het eerste pleuromutilinederivaat voor huimaan gebruik; deze antibioticagroep wordt sinds lang gebruikt in de diergeneeskunde. Volgens de beschikbare gegevens is retapamuline bij oppervlakkige huidinfecties door kiemen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* even doeltreffend als de andere antibiotica voor lokaal gebruik (fusidinezuur, mupirocine) en als cefalex-

ne langs orale weg. Retapamuline is niet aanbevolen bij infecties die (mogelijk) veroorzaakt zijn door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA); mupirocine is daarbij de eerstekeuzebehandeling.

Omwille van zijn werkingsmechanisme is er met retapamuline een gering risico van kruisresistentie met andere antibiotica voor lokaal gebruik. De ongewenste effecten van retapamuline zijn zeldzaam en bestaan vooral uit lokale reacties door de aanwezigheid van de hulpstof butylhydroxytolueen. [*Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1. CD003261 (doi: 10.1002/14651858.CD003261.pub3); *Martindale The Complete Drug Reference*]

## Rimonabant

Rimonabant (Acomplia®) is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïd-1-receptoren, die in januari 2008 geregistreerd en gecommercialiseerd werd voor de behandeling van obesitas, en uit de markt ge-

nomen werd in december 2008 omwille van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten (met inbegrip van depressie en zelfmoordneigingen). [Folia februari en december 2008; *Pharma Selecta* 2010;20]

## Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®) is een monoclonaal antilichaam voorgesteld, als intraveneuze injectie eenmaal per maand, voor de behandeling van zeer actieve vormen van recidiverende en herstellende multiple sclerose bij falen van andere behandelingen [zie Folia februari 2008]. Er zijn echter geen

bewijzen dat natalizumab doeltreffender is dan  $\beta$ -interferonen, en natalizumab leidt tot soms ernstige ongewenste effecten zoals leuko-encefalitis of overgevoeligheidsreacties.

[Folia maart 2009; *La Revue Prescrire* 2013;352:141]

## Recente informatie december 2013

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Ceftarolinefosamil (Zinforo®▼)**; hoofdstuk 11.1.1.2.5.) is de prodrug van ceftaroline, een nieuw cefalosporine van de zogenaamde vijfde groep, voorgesteld voor de behandeling in hospitaalmilieu van *community acquired pneumonia* (CAP) en van ernstige infecties van de huid en de weke weefsels. De prodrug wordt langs intraveneuze weg toegediend, en wordt snel in het bloed omgezet tot ceftaroline. Het spectrum van ceftaroline is gelijkaardig aan dit van cefotaxim (cefalosporine van de vierde groep), maar ceftaroline is actiever tegenover Gram-positieve kokken waaronder meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Ceftaroline is inactief tegenover de meeste enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* en de zogenaamde

“atypische” bacteriën (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*). De ongewenste effecten van ceftaroline zijn deze van de cefalosporines (vooral allergische reacties, gastro-intestinale stoornissen, hematologische stoornissen, renale stoornissen). Ceftaroline wordt vooral via de nieren uitgescheiden, en het gebruik ervan wordt afgeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Ceftaroline geeft farmacodynamische interacties met geneesmiddelen met niertoxiciteit zoals de aminoglycosiden en de lisdiuretica. Er zijn geen bewijzen dat ceftaroline doeltreffender is dan de andere antibiotica waarmee het product vergeleken werd, zowel bij *community acquired pneumonia* als bij infecties van de huid en de weke weefsels. Ceftaroline is dus geen eerstekeuzeantibioticum maar kan gebruikt

worden als alternatief bij falen van andere antibiotica.<sup>1,2</sup>

- **Decitabine (Dacogen®▼**; hoofdstuk 13.2.3.) is een pyrimidine-analoog, voorgesteld voor de behandeling van acute myeloïde leukemie bij de volwassene. De ongewenste effecten zijn vooral gastro-intestinale stoornissen en hematologische stoornissen (met risico van ernstige infecties en bloedingen).

- **Lixisenatide (Lyxumia®▼**; hoofdstuk 5.1.6.) is, zoals exenatide en liraglutide, een incretinemimetikum of GLP-1-analoog (*glucagon-like peptide-1*-analoog). Lixisenatide is vergund voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie (bi- of tritherapie) met orale antidiabetica en/of basale insuline (d.w.z. een insuline met intermediaire werkingsduur of een insulineanaloog met lange werkingsduur). Het toevoegen van lixisenatide aan een behandeling bestaande uit een hypoglykemiërend sulfamide en een basale insuline is niet aanbevolen omwille van het verhoogde risico van hypoglykemie. De posologie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product is 10 à 20 µg per dag in één subcutane injectie, toegediend binnen het uur vóór de eerste maaltijd van de dag of het avondmaal. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met deze van de andere GLP-1-analogen (vooral gastro-intestinale stoornissen, hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of een basale insuline). De GLP-1-analogen vertragen de maaglediging met mogelijke verandering van resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen. De doeltreffendheid van de incretinemimetica op lange termijn,

vooral wat betreft de micro-en macrovasculaire complicaties van diabetes, is niet bekend, evenmin hun veiligheid op lange termijn. De plaats van deze geneesmiddelen bij de aanpak van type 2-diabetes blijft dus beperkt.

- De specialiteiten **Dihydergot®** en **Dys-tonal®** op basis van **dihydroergotamine langs orale weg** (hoofdstuk 10.9.1.2.) zijn uit de markt genomen. Dihydroergotamine oraal werd zonder veel argumenten gebruikt bij de behandeling van een acute migrainecrisis en van orthostatische hypotensie [zie Folia april 2013]. Dihydroergotamine is als nasale spray nog steeds beschikbaar voor de behandeling van een acute migrainecrisis.

- De **comprimés op basis van ketoconazol (Nizoral®**; hoofdstuk 11.2.3.) zijn uit de markt genomen. De plaats van systemisch toegediende ketoconazol was beperkt omwille van zijn hepatotoxiciteit. Ketoconazol is nog steeds beschikbaar als crème en shampoo.

- De **comprimés op basis van ritodrine (Pre-Par®**; hoofdstuk 6.4.2.), een  $\beta_2$ -mimetikum gebruikt als tocolyticum, zijn uit de markt genomen. Deze beslissing gebeurde naar aanleiding van een aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) omwille van de negatief beoordeelde risico-batenverhouding (zie blz. 9 in dit nummer van de Folia). Ritodrine is nog steeds beschikbaar in inspuitable vorm voor kortdurende tocolyse onder specifieke voorwaarden.

<sup>1</sup> *La Revue Prescrire* 2013; 33: 657

<sup>2</sup> *Australian Prescriber* 2013; 36: 105-7



## HERZIENE ADVIEZEN VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad OVER PNEUMOKOKKENVACCINATIE BIJ VOLWASSENEN EN BIJ HOOGRISICOKINDEREN

De Hoge Gezondheidsraad heeft de adviezen over de vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen en over de vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties (hierna “hoogrisicokinderen” genoemd) herzien. Bij volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties en bij hoogrisicokinderen wordt sequentiële toediening van het 13-valent en het 23-valent vaccin aanbevolen (eerst het 13-valent vaccin, gevolgd na minstens 8 weken door het 23-valent vaccin). De aanbeveling voor dit sequentiële schema is gebaseerd op immunologische gegevens, met aanwijzingen van een betere immuunrespons; wat dit schema betekent in termen van bescherming tegen (invasieve) pneumokokkeninfectie is nog niet gekend. De aanbevelingen over pneumokokkenvaccinatie bij kinderen in goede gezondheid blijven ongewijzigd.

Er zijn twee types vaccins tegen pneumokokken beschikbaar: een niet-geconjugeerd (23-valent) vaccin en een geconjugeerd (10-valent en 13-valent) vaccin. In de Folia van juni 2012 meldden we dat het geconjugeerde 13-valent vaccin tegen pneumokokken, dat tot dan enkel gebruikt werd bij zuigelingen en kinderen, ook aanvaard was voor het gebruik bij volwassenen van 50 jaar en ouder. Ondertussen heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) het 13-valent vaccin aanvaard voor gebruik bij alle leeftijden.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft recent de adviezen over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken en over vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties (hierna “hoogrisicokinderen” genoemd) herzien. De herziene vaccinatiefiches kunnen geraadpleegd worden via [www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm](http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm).

### **Vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken (HGR-advies nr. 8817)**

De Hoge Gezondheidsraad heeft de doelgroepen voor vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokkeninfecties opnieuw gedefinieerd, in dalende prioriteit.

- Volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties, o.a. personen met immunodepressie, met splenectomie of functionele asplenie, met lek van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat.
- Volwassenen met chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden, alcoholici, rokers.

• Gezonde volwassenen van 65 jaar en ouder. De HGR raadt bij de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties aan om eerst 1 dosis van het 13-valent vaccin toe te dienen, gevolgd na minstens 8 weken door 1 dosis van het 23-valent vaccin; een rappel met het 23-valent vaccin wordt aanbevolen om de 5 jaar.

Bij de andere doelgroepen wordt de keuze gelaten tussen (1) het schema van de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties of (2) de toediening van

enkel 1 dosis van het 23-valent vaccin; wat ook de keuze van het schema is, wordt er slechts eenmalig, na 5 jaar, een rappel aanbevolen met het 23-valent vaccin.

Indien een volwassene reeds een dosis van het 23-valent vaccin gekregen heeft, moet minstens één jaar worden gewacht alvorens te vaccineren met het 13-valent vaccin; vervolgens kan na 5 jaar een rappel met het 23-valent vaccin toegediend worden. Het 13-valent vaccin mag gelijktijdig met het influenzavaccin worden toegediend.

Bij personen ouder dan 75 jaar raadt de HGR aan om de nood voor vaccinatie individueel te evalueren; de HGR stelt dat er weinig evidentie is dat pneumokokkenvaccinatie boven de leeftijd van 80 jaar nog effectief is.

### **Vaccinatie van hoogrisicokinderen tegen pneumokokken (HGR-advies nr. 8757)**

Het advies betreft vaccinatie van kinderen (tot de leeftijd van 18 jaar) met hoog risico van invasieve pneumokokkeninfecties: bv. kinderen met functionele of anatomische asplenie, met chronische long-, nier- of hartaandoeningen, met cochleair implantaat, met immunodeficiëntie (congenitaal, door immuunsuppressieve behandeling) of met immuunsuppressieve aandoeningen zoals hiv-infectie of leukemie.

Zoals bij de volwassen hoogrisicopopulatie wordt ook bij de hoogrisicokinderen sequentieel gebruik van het 13-valent en het 23-valent vaccin aanbevolen (eerst het 13-valent vaccin, gevolgd na minstens 8 weken door het 23-valent vaccin). Het aantal doses van het 13-valent vaccin hangt af van de leeftijd en van eventuele eerdere vaccinaties tegen pneumokokken. Rappelvaccinatie (met het 23-valent vaccin) wordt om de 5 jaar aanbevolen bij kinderen met

functionele asplenie of splenectomie (op individuele basis te overwegen bij andere hoogrisicokinderen).

Bij de kinderen in goede gezondheid blijft het vaccinatieschema ongewijzigd, met gebruik van enkel het 13-valent vaccin (zie Basisvaccinatieschema in tabel 12a in het Repertorium).

### **Discussie**

- De aanbevelingen van de HGR over de vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen en volwassenen met immunodepressie voegen zich bij het advies van de HGR nr. 8561 "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen" [via <http://tinyurl.com/HGR-8561-vacc-immuno>; zie Folia april 2013]. Bij patiënten met immunodepressie is het moeilijk om conclusies te trekken over de werkzaamheid van vaccins: het immuunantwoord kan verminderd zijn, en directe gegevens over bescherming zijn in deze populatie schaars.

- De evidentie over bescherming tegen (invasieve) pneumokokkeninfecties door de pneumokokkenvaccins bij volwassenen is gering.

- Met het niet-geconjugeerde 23-valent vaccin werd bij ouderen zonder comorbiditeit partiële bescherming gezien tegen o.a. bacteriëmie, maar het effect op pneumonie en sterfte was onduidelijk. Er zijn nauwelijks gegevens over bescherming bij patiënten met onderliggend lijden.

- Met het geconjugeerde 13-valent vaccin beperken de gegevens bij volwassenen zich tot meting van de immunrespons. Deze bleek bij immunocompetente volwassenen minstens even hoog als met het 23-valent vaccin [zie Folia juni 2012]. Hoewel geconjugeerde vaccins theoretisch voordelen bieden ten opzichte van niet-geconjugeer-

de voor wat betreft mate en duur van de bescherming, kunnen enkel klinische studies hierover definitieve antwoorden bieden. De eerste resultaten van een studie over de bescherming tegen pneumonie met het 13-valente vaccin bij volwassenen (CAPITA-studie) worden in de loop van 2014 verwacht.

- De gegevens over het sequentiële gebruik van het 13-valent en het 23-valent vaccin beperken zich tot metingen van de immuunrespons bij immunocompetente volwassenen. Wat dit betekent in termen van bescherming tegen (invasieve) pneumokokkeninfectie is nog niet gekend. Studies met klinische eindpunten en opvolging van de epidemiologie van pneumokokkeninfecties zullen dit moeten uitwijzen.
- Morbiditeit en mortaliteit door invasieve pneumokokkeninfecties zijn hoog

bij ouderen en patiënten met immunodpressie of onderliggend lijden. Indien vaccinatie de ziektelast zou kunnen verminderen, is dit zeker belangrijk. Toch moet op dit moment de beslissing tot vaccinatie genomen worden op basis van nog onvolledige evidentie over de werkzaamheid van de pneumokokkenvaccins. Voor volwassenen kan ook de hogere kostprijs van het 13-valent vaccin een element in de beslissing zijn.

- Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splenectomie of functionele asplenie en bij ouderen, en het feit dat vaccinatie geen volledige bescherming biedt, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, zonder uitstel adequaat worden behandeld, ook als het gaat om gevaccineerde patiënten.

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### BEPERKING VAN HET GEBRUIK VAN DE $\beta_2$ -MIMETICA ALS TOCOLYTICUM

Omwille van het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten (aritmieën waaronder tachycardie) en longoedeem heeft het Europese Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) onlangs volgende beperkingen aanbevolen in verband met het gebruik van kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica [ritodrine (Pre-par®) en salbutamol (Ventolin®)], gebruikt als tocolyticum<sup>1,2</sup>.

- De orale vormen van de kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica worden niet meer aanbe-

volen omwille van hun negatief beoordeelde risico-batenverhouding.

- Voor de inspuitable vormen blijft de risico-batenverhouding gunstig; deze vormen worden nog steeds toegestaan voor kortetermijngebruik (tot 48 uren) onder specifieke voorwaarden.

Omwille van hun cardiovasculaire ongewenste effecten zijn de  $\beta_2$ -mimetica in de meeste richtlijnen al meerdere jaren geen eerstekeuzetocolytica meer [zie Folia oktober 2008].

<sup>1</sup> [www.fagg-afmps.be/nl/news/news\\_saba\\_2013\\_09.jsp](http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_saba_2013_09.jsp)

<sup>2</sup> [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema), kies "Document search", zoekterm "short-acting beta-agonists"

