

Recente informatie september 2016

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

- **Levosimendan (Simdax®▼)**, hoofdstuk 1.3.3.) heeft, zoals milrinon, een positief-inotrop effect en vasodilaterende eigenschappen. Levosimendan heeft als indicatie de kortdurende behandeling van acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen, indien de standaardbehandeling onvoldoende doeltreffend is. De plaats van levosimendan bij de aanpak van hartfalen is niet duidelijk en lijkt zeer beperkt omwille van het risico van ernstige ongewenste effecten (ventrikularitmieën, hypotensie, myocardischemie). Er zijn geen argumenten voor een gunstig effect op de overleving¹.

- **Phenylephrine Aguetant®** (hoofdstuk 1.9.) is een **intraveneuze oplossing van fenylefrine**, een sympathicomimeticum, met als indicatie de behandeling van hypotensie tijdens een anesthesie. Het vasoconstrictorisch effect van fenylefrine is geringer dan dit van noradrenaline maar is van langere duur. De voornaamste ongewenste effecten van fenylefrine zijn bradycardie, arteriële hypertensie, nausea en braken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische cardiopathie (door mogelijke daling van het hartdebiet), en bij patiënten met ernstig hartfalen (door toename van de *afterload*). Fenylefrine wordt ook gebruikt in het oog als mydriaticum (zie 16.4.), en langs nasale of orale weg bij de behandeling van neuscongestie (zie 17.3.).¹

- **Alirocumab (Praluent®▼)** en **evolocumab (Repatha®▼)** zijn de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse hypolipemiërende middelen: de PCSK9-inhibitoren (hoofdstuk 1.12.7.). Het gaat om monoklonale antilichamen gericht tegen PCSK9, een enzym betrokken bij de regulering van de LDL-cholesterolreceptoren. Alirocumab en evolocumab hebben als indicatie “primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling van een voedingsdieet:

- in associatie met een statine alleen of met een statine + andere hypolipemiërende middelen bij patiënten bij wie de LDL-streefwaarden niet worden bereikt met een statine aan de maximaal verdragen dosis of,
- alleen of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie statines gecontra-indiceerd zijn”.

Evolocumab heeft ook als indicatie “de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie”.

De PCSK9-inhibitoren worden langs subcutane weg toegediend in één injectie om de twee weken (soms 1 x per maand voor evolocumab). De voornaamste gerapporteerde ongewenste effecten zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats en luchtweginfecties. De ervaring met de PCSK9-inhibitoren is echter nog gering en hun

1 Martindale- The Complete Drug Reference, 38th edition 2014

ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend.

In de klinische studies leidden alirocumab en evolocumab tot een uitgesproken daling (ongeveer 60 %) van de LDL-cholesterolwaarden (intermediair eindpunt) maar er zijn geen gegevens beschikbaar over een effect op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit. De huidige beschikbare studies zijn kortdurend (maximum 1,5 jaar) en laten niet toe de veiligheid en doeltreffendheid te evalueren van geneesmiddelen die chronisch worden gebruikt. Deze twee geneesmiddelen werden vooral onderzocht bij patiënten die ook een behandeling met statines kregen, en er zijn geen vergelijkende studies tussen PCSK9-inhibitoren en statines, de enige hypolipemiërende middelen waarvoor tot op heden duidelijk bewezen is dat ze een gunstig effect hebben op de morbiditeit en mortaliteit. Een cardiovasculaire aandoening is een multifactoriële ziekte met evolutie op lange termijn en een oorzakelijk verband tussen verminderd LDL-cholesterol en verminderd cardiovasculair risico werd nooit aangetoond. De resultaten van studies met harde eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit) zullen ten vroegste eind 2017 beschikbaar zijn [zie ook bericht van 05/08/15 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website]. De kostprijs van deze geneesmiddelen is zeer hoog (ongeveer 90 maal de kostprijs van een statine). Het RIZIV voorziet momenteel terugbetaling - onder bepaalde voorwaarden - voor Praluent® voor be-

paalde vormen van heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie www.bcfi.be of www.riziv.be, situatie op 28/09/16). Als gevolg van de vele onzekerheden en van de kostprijs, is de plaats van PCSK9-inhibitoren dus zeer beperkt.³

- De associatie **netupitant + palonosetron (Akynzeo®▼** ; hoofdstuk 3.4.4.) is een associatie van anti-emetica voor oraal gebruik met als indicatie de preventie van nausea en braken ten gevolge van bepaalde chemotherapeutica met matig of sterk emetisch effect. Netupitant is een NK₁-antagonist, zoals aprepitant (zie 3.4.3.). Palonosetron is een 5HT₃-antagonist die ook beschikbaar is in intraveneuze oplossing (zie 3.4.2.). De ongewenste effecten zijn deze van de 5HT₃-antagonisten en de NK₁-antagonisten (vooral hoofdpijn, obstipatie). Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4. Bij gelijktijdige behandeling met oraal dexamethason gebruikt als anti-emetikum dient de dosis van dexamethason met de helft gereduceerd te worden.

- **Olodaterol**, een langwerkend β_2 -mimeticum voor inhalatie dat reeds beschikbaar is in associatie met tiotropium (Spiolto®, hoofdstuk 4.1.3.), is nu beschikbaar in monotherapie (**Striverdi®**, hoofdstuk 4.1.1.2.) voor de behandeling van COPD. Vergelijkende studies met formoterol toonden geen verschil in termen van mortaliteit of vermindering van de exacerbaties. De langere werkingsduur van olodaterol laat een eenmaal daagse dosis toe, zoals voor indacaterol.⁴

3 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 326-31 en 36:331; *DTB* 2016; 54: 18-21; *Pharm Sel* 2016; 32:22-5

4 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 437-43