

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
September 2011
Volume 38
Nummer 9

Basisbehandeling van reumatoïde
artritis

> **blz. 73**

Goed om te weten

- De Hoge Gezondheidsraad vraagt
extra aandacht voor vaccinatie
tegen mazelen

> **blz. 77**

- Varenicline en verhoogd risico van
cardiovasculaire events

> **blz. 78**

- Vaccinatie tegen HPV: ook gratis in
de Franse Gemeenschap

> **blz. 79**

- Pioglitazon (Actos®): nieuwe
voorzorgen omwille van een licht
verhoogd risico van blaaskanker

> **blz. 79**

Recente informatie juli 2011

> **blz. 80**

Flash: ernstige
overgevoelighedsreacties door
prasugrel

> **blz. 81**

Geneesmiddelenbewaking:
beperking door de FDA van het gebruik
van de hoge dosis simvastatine

> **blz. 81**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De aanpak van reumatoïde artritis is de laatste jaren sterk gewijzigd en de impact van geneesmiddelen op het verloop ervan is duidelijk toegenomen. Het zijn vooral patiënten met de ernstigste vormen bij wie, op voorwaarde dat de juiste behandeling in een vroeg stadium van de ziekte gestart wordt, het voordeel het grootst is, met een belangrijke verbetering van de levenskwaliteit. Indien er voldoende argumenten zijn om te overwegen dat een patiënt lijdt aan reumatoïde artritis kan men dan ook niet meer volstaan met een afwachterende houding en symptomatische behandeling, maar moet zo snel mogelijk de meest adequate aanpak gestart worden. In deze Folia wordt de medicamenteuze basisbehandeling van reumatoïde artritis belicht.

Dankzij vaccinatie beschermt iemand zichzelf tegen een ziekte, maar kan men dikwijls ook anderen helpen beschermen. Indien de vaccinatiegraad tegen bepaalde infecties voldoende hoog is, bekomt men een groepsimmunitet (*herd immunity*) die bescherming biedt voor de niet-immune personen. Deze niet-immune personen kunnen gevaccineerden zijn die onvoldoende reageren op een vaccin, of die om bepaalde redenen (nog) niet gevaccineerd zijn. Voor mazelen is er in België een belangrijke groepsimmunitet. Toch werden er recent enkele clusters van mazelen vastgesteld. Daarom blijft het belangrijk te streven naar een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad en naar de toediening van de twee aanbevolen doses van het vaccin.

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, M.L. Bouffioux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), E. Delmée, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, 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), K. Vantieghem.

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 het redactie bureau. 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.

BASISBEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

De basisbehandeling met *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is de hoeksteen van de medicamenteuze aanpak van reumatoïde artritis. De huidige aanbevelingen pleiten voor een vroegtijdige en intensieve aanpak met het doel klinische en radiologische remissie, of een zo laag mogelijke ziekteactiviteit te bereiken binnen de eerste 3 à 6 maanden. Methotrexaat, een klassiek DMARD, aan een voldoende hoge dosis, is de eerste keuze. Bij zeer actieve vormen van de ziekte kan het echter nodig zijn om reeds van bij het begin te behandelen met een associatie van DMARD's, al of niet met glucocorticoïden. Er is geen evidentie dat in het vroege stadium van de ziekte associëren van een klassieke DMARD en een biologisch middel zoals een TNF-remmer, doeltreffender is dan associëren van een klassieke DMARD en een glucocorticoïd. Mede rekening houdend met de kostprijs en de terugbetalingsvoorwaarden van de TNF-remmers, moet hun gebruik voorbehouden worden voor patiënten met actieve en evolutieve vormen van reumatoïde artritis die onvoldoende reageren op minstens twee klassieke DMARD's, waaronder methotrexaat.

Reumatoïde artritis is een chronische immuunziekte die gepaard gaat met gewrichtssymptomen (pijn, zwelling, stijfheid, bewegingsbeperking), soms met algemene symptomen (moeheid, koorts, zweten, gewichtsverlies) en systemische aantasting (nodules, longaantasting, vasculitis...). Reumatoïde artritis manifesteert zich klassiek door een symmetrische polyartritis ter hoogte van handen of voeten. In de loop van de ziekte kan echter eender welk gewricht worden aangetast, met inbegrip van de grote gewrichten. De ziekte kan ook atypisch verlopen (mono- of oligo-artritis). Uiteindelijk kan gewrichtsdestructie optreden, en op lange termijn is er een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen en osteoporose. De aanpak van reumatoïde artritis is multidisciplinair en berust op medicamenteuze en niet-medicamenteuze (kinesitherapie, ergotherapie, psychologische ondersteuning) maatregelen. De medicamenteuze behandeling van

reumatoïde artritis werd reeds besproken in de Folia van maart 2005 en februari 2008. De symptomatische behandeling betreft de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en de glucocorticoïden. De basisbehandeling met *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) vormt de hoeksteen van de medicamenteuze aanpak, en omvat de klassieke DMARD's (zoals methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine en de antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine) alsook de meer recent ontwikkelde DMARD's, in het bijzonder de biologische middelen. Naast de DMARD's hebben ook de glucocorticoïden een gunstig effect op de evolutie van de ziekte. De aanpak van reumatoïde artritis is de laatste jaren sterk geëvolueerd; dit artikel baseert zich vooral op de aanbevelingen die onlangs gepubliceerd werden door het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en de *European League Against Rheumatism* (EULAR).

Doel van de behandeling

Het doel van de behandeling van reumatoïde artritis is het bereiken van klinische en radiologische remissie, of van een zo laag mogelijke ziekteactiviteit binnen de eerste 3 à 6 maanden. Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden inderdaad een gunstig effect van een vroegtijdige en intensieve aanpak op de evolutie van de klinische symptomen, de gewrichtsdestructie, de functionaliteit en de levenskwaliteit op lange termijn.

Het is daarom aanbevolen elke patiënt bij wie reumatoïde artritis vermoed wordt, zo vlog mogelijk door te verwijzen naar een reumatoloog, en als de diagnose bevestigd wordt, zonder uitstel een basisbehandeling met een DMARD te starten. Vervolgens moet de behandeling regelmatig geëvalueerd worden (om de 2 maanden) en aangepast om het beoogde doel binnen de 3 à 6 maanden te bereiken ("treat to target").

Basisbehandeling

Meerdere geneesmiddelen worden voorgesteld als basisbehandeling. Men onderscheidt enerzijds de klassieke DMARD's zoals methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine en de antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine, en anderzijds de meer recente DMARD's, in het bijzonder de biologische middelen zoals de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab en tocilizumab. In België bestaan er geen specialiteiten meer op basis van goudzouten. Hoewel de glucocorticoïden niet tot de DMARD's worden gerekend, beïnvloeden ze de evolutie van de ziekte eveneens gunstig.

Wat is de eerstekeuzebehandeling?

Methotrexaat is doeltreffend zowel op de klinische symptomen als op de radiologische tekenen van reumatoïde artritis, en is de eerste keuze. Methotrexaat wordt oraal in één gift per week toegediend; de startdosis is gewoonlijk 7,5 à 15 mg per week en kan progressief opgedreven worden tot 25 mg per week. De wekelijkse dosis kan eventueel verdeeld worden over drie innamen met telkens een interval van 12 uur. De voornaamste ongewenste effecten van methotrexaat bij de doses gebruikt bij reumatoïde artritis zijn hepatotoxiciteit, gastro-intestinale last, hematologische stoornissen en, zelden, longaantasting. Foliumzuurtekort kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen, en toediening van foliumzuur (magistrale bereiding) in een dosis van 5 à 10 mg per week, ofwel dagelijks toegediend (1 mg per dag), ofwel wekelijks toegediend (5 mg per week), laat toe bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat te verminderen (bv. de gastro-intestinale en hematologische stoornissen) [zie Folia april 2006].

Leflunomide en *sulfasalazine* kunnen bij de vroegtijdige aanpak een alternatief zijn in geval van contra-indicatie of intolerantie voor methotrexaat, maar hun doeltreffendheid en veiligheid zijn minder onderbouwd. De antimalariamiddelen *chloroquine* en *hydroxychloroquine* lijken minder doeltreffend dan de andere DMARD's maar ze worden soms gebruikt, bv. bij mildere vormen van reumatoïde artritis of in associatie. Methotrexaat en leflunomide zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, maar ook vóór de conceptie (methotrexaat gedurende 3 à 6 maanden vóór de conceptie, leflunomide gedurende 1 à 2 jaar vóór de conceptie).

Monotherapie of associatie van DMARDs ?

Er wordt algemeen aanvaard dat patiënten met een gunstige prognose dikwijls goed reageren op een monotherapie met methotrexaat. Patiënten met een ernstige en agressieve vorm reageren daarentegen beter op een startbehandeling die ook een glucocorticoïd bevat. Studies tonen dat toevoegen van een ander DMARD (klassiek DMARD of biologisch middel) aan methotrexaat de doeltreffendheid verhoogt, en dit zowel voor wat betreft de klinische symptomen als de radiologische tekenen van reumatoïde artritis.

- Volgens de EULAR-aanbevelingen is toediening van een klassiek DMARD (gewoonlijk methotrexaat), eventueel geassocieerd aan een glucocorticoïd in lage dosis (max. 10 mg prednisolon of equivalent per dag), de eerste keuze in het vroege stadium van de ziekte. Bij onvoldoende doeltreffendheid van methotrexaat na een behandeling gedurende 6 maanden dient een ander klassiek DMARD geassocieerd te worden. Een biologisch middel, meestal een TNF-remmer, kan aan methotrexaat toegevoegd worden als er geen respons optreedt op de klassieke DMARD's en als er factoren zijn die wijzen op een ongunstige prognose (bv. hoog gehalte aan antilichamen zoals de reumatoïde factor of anti-CCP-antilichamen, hoge activiteitsscore van de ziekte, hoge inflammatoire parameters, vlug optreden van gewrichtserosies). Volgens een artikel dat recent verscheen in de *British Medical Journal*, lijkt de meerwaarde van de biologische middelen echter beperkt in absolute waarden.

- Volgens de NICE-aanbevelingen wordt best van bij het begin een associatie van klassieke DMARD's (methotrexaat +

minstens één ander klassiek DMARD) samen met glucocorticoïden gedurende een korte tijd voorgesteld, behalve bij contra-indicatie (bv. omwille van comorbiditeit of bij zwangerschap). TNF-remmers zijn enkel te overwegen bij onvoldoende doeltreffendheid van minstens twee klassieke DMARD's (waaronder methotrexaat) gedurende 6 maanden.

Men is het er momenteel niet over eens welke aanpak de beste is. Men dient ook rekening te houden met de terugbetalingsvoorwaarden van het RIZIV (zie verder).

Wat is de rol van de glucocorticoïden ?

Glucocorticoïden hebben, naast hun anti-inflammatoir symptomatisch effect, ook een gunstig effect op de evolutie van de ziekte. Een systematisch overzicht van gerandomiseerde studies vond dat orale toediening van glucocorticoïden (7,5 à 10 mg prednisolon per dag of equivalent) samen met een DMARD of met een associatie van DMARD's, de gewrichtsdestructie vermindert en de symptomen verbetert. Gezien glucocorticoïden de ziekteactiviteit vlug verminderen, kunnen ze nuttig zijn bij het starten van een basisbehandeling (soms aan hogere doses met daarna vermindering van de dosis). Omwille van de risico's van een langdurige behandeling met glucocorticoïden wordt, van zodra de symptomen onder controle zijn, deze behandeling echter best gestopt, of wordt de dosis zo laag mogelijk gehouden.

De biologische middelen

De biologische middelen omvatten de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) evenals abatacept, rituximab en tocilizumab.

- Gezien de ruimere ervaring met de TNF-remmers zijn deze middelen op dit ogenblik

de eerste keuze wanneer een biologisch middel nodig is, bv. bij onvoldoende doeltreffendheid van een associatie van klassieke DMARD's. Bij gebrek aan direct vergelijkende studies tussen de TNF-remmers onderling is het niet mogelijk een voorkeur uit te spreken voor een van deze middelen. De TNF-remmers worden in principe toegediend in associatie met methotrexaat, gezien de grotere doeltreffendheid van deze associatie ten opzichte van elk afzonderlijk gebruikt geneesmiddel. Er is geen evidentie dat in een vroeg stadium van de ziekte onmiddellijk associëren van een klassieke DMARD en een TNF-remmer doeltreffender is dan associëren van een klassieke DMARD en een glucocorticoïd. Daarenboven dient men rekening te houden met de kostprijs en de terugbetalingsvoorwaarden [n.v.d.r.: in België worden de TNF-remmers in het kader van reumatoïde artritis slechts terugbetaald door het RIZIV bij onvoldoende effect van een voorafgaand optimaal gebruik van minstens twee klassieke DMARD's (achtereenvolgend of in associatie) waaronder methotrexaat (situatie op 01/08/11)].

De voornaamste ongewenste effecten van de TNF-remmers zijn allergische (lokale of algemene) reacties en een verhoogde gevoeligheid voor bacteriële of virale infecties, met mogelijke reactivatie van tuberculose [zie Folia september 2005]. Er zijn suggesties dat het gebruik van deze geneesmiddelen geassocieerd is aan een verhoogd risico van lymfoom [zie Folia januari 2010], maar het is niet duidelijk bewezen dat dit risico hoger is bij patiënten behandeld met een TNF-remmer dan bij andere patiënten met reumatoïde artritis, wat ook de behandeling is. In de SKP's van de specialiteiten op basis van een TNF-remmer wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden gezien het gebrek aan gegevens. Met sommige TNF-remmers

lijkt de ervaring, hoewel beperkt, echter geruststellend en er wordt daarom gesuggereerd dat de TNF-remmers een alternatief kunnen zijn wanneer teratogene DMARD's zoals methotrexaat en leflunomide, gestopt moeten worden vóór een zwangerschap.

- Wanneer de TNF-remmers niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden, kunnen volgens NICE en EULAR andere biologische middelen overwogen worden zoals abatacept, rituximab of tocilizumab, bij voorkeur in associatie met methotrexaat. De beschikbare gegevens laten niet toe een van deze geneesmiddelen te verkiezen boven de andere. [N.v.d.r.: in België worden abatacept en tocilizumab terugbetaald door het RIZIV onder dezelfde voorwaarden als de TNF-remmers; rituximab wordt slechts terugbetaald bij falen van een basisbehandeling met minstens één TNF-remmer]. Zoals alle immunomodulators kunnen deze middelen het optreden van infecties bevorderen. Gezien het gebrek aan gegevens, zijn deze biologische middelen te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die wensen zwanger te worden.

Stoppen van de behandeling

Bij patiënten met persisterende klinische remissie vraagt men zich dikwijls af of de basisbehandeling mag verminderd of gestopt worden. Het stoppen van de basisbehandeling kan een inflammatoire opstoot uitlokken, en een progressieve en trage vermindering van de basisbehandeling is dan ook slechts te overwegen bij langdurige remissie (meer dan 6 maanden), en in overleg met de reumatoloog en de patiënt.

Referenties

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website www.bcfi.be

DE HOGE GEZONDHEIDSRaad VRAAGT EXTRA AANDACHT VOOR VACCINATIE TEGEN MAZELEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 07/07/11]

Naar aanleiding van recente clusters van mazelen in België en andere Europese landen vraagt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) extra aandacht voor de vaccinatie tegen mazelen: zie www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/index.htm (bericht van 30/06/11).

De HGR meldt dat van januari tot mei 2011, 400 gevallen van mazelen werden gemeld in België, wat tien keer meer is dan in het volledige jaar 2010. Ook in andere Europese landen wordt een stijging van het aantal gevallen van mazelen gezien. Men stelt vast dat het in de meerderheid van de gevallen gaat om kinderen en volwassenen die nooit werden gevaccineerd tegen mazelen; ook worden gevallen gerapporteerd bij kinderen jonger dan 12 maanden, dus vóór de leeftijd van de eerste dosis van het vaccin.

De HGR pleit voor een zo groot mogelijke vaccinatiegraad en voor de toediening van de twee aanbevolen doses van het vaccin (eerste dosis op de leeftijd van 12 maanden, tweede dosis op de leeftijd van 10 à 13 jaar; het gaat steeds om een gecombineerd vaccin tegen bof, mazelen en rubella). In bepaalde omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden één dosis van het vaccin toe te dienen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij reizen naar de tropen, maar volgens de HGR is dit ook het geval bij reizen naar bepaalde Europese landen waar er momen-

teel een verhoogd epidemisch risico is, bv. Frankrijk, Duitsland, Spanje [zie http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Documents/2011_06_17_measles_update_mass%20gatherings.pdf]. Wanneer wordt gevaccineerd vóór de leeftijd van 1 jaar, moet een nieuwe inenting gebeuren rond de leeftijd van 1 jaar (minstens 4 weken na de eerste dosis) gezien de bescherming door het vaccin vóór de leeftijd van 1 jaar maar kortdurend is; ook de dosis op de leeftijd van 10 à 13 jaar blijft noodzakelijk. De HGR wijst er ook op dat bij personen geboren na 1970, die geen mazeleninfectie doormaakten en niet of niet volledig werden gevaccineerd, een inhaalvaccinatie wenselijk is: deze bestaat uit de toediening van 2 doses met een interval van minstens 4 weken. Personen geboren voor 1970 mogen als beschermd beschouwd worden.

Gezien het vaccin tegen bof, mazelen en rubella een levend vaccin is, mag het in principe niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, en een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de inenting; bij accidentele vaccinatie kan de vrouw echter gerustgesteld worden (geen bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit), en zwangerschapsonderbreking moet niet overwogen worden.

Bij personen die niet gevaccineerd zijn tegen mazelen en in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.

VARENICLINE EN VERHOOGD RISICO VAN CARDIOVASCULAIRE EVENTS

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 07/07/11]

De pers berichtte recent over een verhoogd risico van cardiovasculaire events door varenicline (Champix®), een geneesmiddel voorgesteld om rookstop te vergemakkelijken. Deze waarschuwing gebeurde naar aanleiding van de publicatie op 4 juli 2011 in de *Canadian Medical Association Journal* [CMAJ 2011; doi:10.1503/cmaj.110218] van een meta-analyse van 14 gerandomiseerde gecontroleerde studies bij meer dan 8.000 patiënten. Hierbij werd met varenicline een verhoging van 72 % van het risico van cardiovasculaire events gezien ten opzichte van placebo (1,06 % van de patiënten onder varenicline versus 0,82 % van de patiënten onder placebo; odds-ratio 1,72 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,09 tot 2,7).

Kort vóór de publicatie van deze meta-analyse had de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) eveneens een waarschuwing gepubliceerd [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm] over een lichte verhoging van het risico van bepaalde cardiovasculaire events bij patiënten die varenicline kregen. Deze waarschuwing van de FDA was gebaseerd op de resultaten van een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie over een periode van één jaar, bij 700 patiënten met een stabiele hartaandoening [Circulation 2010;121:221-9 (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008, met editoriaal: 188-90 (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915546)]. Hoewel het besluit van de onderzoekers was dat varenicline globaal gezien niet geassocieerd was aan een verhoogd risico van cardiovasculaire events en mor-

taliteit, toonde een subanalyse dat bepaalde cardiovasculaire events (angina pectoris, niet-fataal myocardinfarct, perifere arteriopathie, coronaire revascularisatieprocedures) frequenter optraden bij patiënten onder varenicline dan bij patiënten onder placebo.

Een risico van cardiovasculaire events met varenicline was reeds vroeger gesuggereerd. Reeds in 2007 heeft het *European Medicines Agency* (EMA) in de SKP van varenicline (Champix®) laten opnemen dat “enkele gevallen van myocardinfarct werden gerapporteerd bij gebruikers” [zie update van de Transparantiefiches in de Folia van december 2007].

Hoewel de verhoging van het risico van cardiovasculaire events door varenicline in de hoger vermelde meta-analyse een signaal is, dient de aandacht te worden gevestigd op het feit dat dit risico in absolute waarden gering blijft en moet afgewogen worden tegen het cardiovasculaire risico van roken.

Bij het voorschrijven van een geneesmiddel om rookstop te vergemakkelijken, dienen de verwachte voordelen afgewogen te worden tegen de risico's van de behandeling. Wat varenicline betreft, dient niet alleen rekening te worden gehouden met het bekende risico van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie met zelfmoordgedachten, zie Folia mei 2008) maar dus ook met het risico – zij het gering – van cardiovasculaire events. Er bestaan doeltreffende alternatieven om rookstop te vergemakkelijken [zie Transparantiefiche “Hulpmiddelen bij rookstop”], in het bijzonder verscheidene vormen van nicotinesubstitutie waarbij het cardiovasculaire risico niet zo sterk naar voor komt.

VACCINATIE TEGEN HPV: OOK GRATIS IN DE FRANSE GEMEENSCHAP

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 25/08/11]

Sinds september 2010 wordt in Vlaanderen via de school vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) (met Gardasil®) gratis aangeboden aan meisjes in het eerste jaar secundair onderwijs. Sinds 1 september 2011 is ook in de Franse Gemeenschap een vaccin tegen HPV (Cervarix®) gratis ter beschikking, dit eveneens via de school, voor meisjes in het tweede jaar secundair onderwijs. Vaccinatie tegen HPV van meisjes van 10 tot 13 jaar is opgenomen in de basisvaccinatiekalender aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad (zie tabel 12a in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2011). Men gaat ervan uit dat vaccinatie moet gebeuren vóór de eerste seksuele contacten om optimaal kosten-effectief te zijn [zie Folia april 2008]. In verband met de vaccinatie tegen HPV blijven een aantal vragen echter nog onbeantwoord. De huidige klinische gegevens over werkzaamheid van het vaccin hebben betrekking op precancereuze letsels, niet op baarmoederkanker zelf,

en werden bekomen bij meisjes en vrouwen ouder dan 14 à 15 jaar. Zoals benadrukt in een recent commentaar in *The Lancet* [2011;377:2057-8] volstaat een dergelijk indirect bewijs niet; de auteurs roepen op tot een monitoring van het effect van vaccinatie, wat pas na jaren uitsluitsel zal geven. Bij pre-adolescente meisjes (jonger dan 14 à 15 jaar) zijn er geen opvolggegevens over doeltreffendheid in termen van preventie van infectie of van precancereuze letsels; immunogeniciteitsgegevens tonen wel dat het immuunantwoord bij meisjes jonger dan 14 jaar minstens even groot is als bij meisjes ouder dan 14 jaar. De duur van bescherming door het vaccin is onbekend; uit immunogeniciteitsgegevens in studies blijkt al zeker een beschermend effect tot 7 jaar na vaccinatie. Screening blijft op dit ogenblik het belangrijkste instrument in de preventie van invasieve baarmoederkanker en daaraan gerelateerde sterfte, ook bij de gevaccineerde meisjes en vrouwen.

PIOGLITAZON (ACTOS®): NIEUWE VOORZORGEN OMWILLE VAN EEN LICHT VERHOOGD RISICO VAN BLAASKANKER

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 28/07/11]

Op basis van recente epidemiologische studies uitgevoerd in de Verenigde Staten en Frankrijk is gesuggereerd dat patiënten behandeld met pioglitazon (Actos®, een oraal antidiabeticum) een licht verhoogd risico van blaaskanker hebben [zie “Goed om te weten” van 10/06/11]. Dit risico van blaaskanker werd reeds vastgesteld in preklinische studies bij ratten, en dit wordt vermeld in de SKP. Het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het *European Me-*

dicines Agency (EMA) heeft de beschikbare gegevens daaromtrent opnieuw geëvalueerd. De conclusie is dat pioglitazon gepaard gaat met een licht verhoogd risico van blaaskanker, maar dat bij een beperkt aantal patiënten met type 2-diabetes de risico-batenverhouding van pioglitazon niettemin positief blijft. Het CHMP raadt wel aan om pioglitazon niet te gebruiken bij patiënten met blaaskanker of met antecedenten van blaaskanker, evenmin bij patiënten met niet-onderzochte

macroscopische hematurie. Zoals vermeld in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreptorium is de plaats van pioglitazon bij de aanpak van type 2-diabetes beperkt en pio-

glitazon zou slechts als derde keuze mogen gebruikt worden.

[www.ema.europa.eu (zoekterm: Actos; bericht van 21/07/11)].

Recente informatie juli 2011

Voor de "Recente informatie" van augustus-september 2011, zie rubriek "Goed om te weten" op onze website en Folia oktober 2011.

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

- Een nieuwe specialiteit op basis van **prednison (Lodotra®▼)**; hoofdstuk 5.4.7.) wordt voorgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis.

Prednison wordt in de lever afgebroken tot prednisolon; dit laatste is te verkiezen bij ernstige leverinsufficiëntie. De in de SKP aanbevolen posologie is 10 mg per dag. Dit preparaat met laattijdige werking wordt vóór het slapengaan in één gift ingenomen, samen met wat voedsel; dit in tegenstelling tot corticosteroiden met gewone vrijstelling die 's morgens worden ingenomen.

- **Denosumab (Prolia®▼)**; hoofdstuk 9.5.7.), dat voortijdig in de recente informatie van december 2010 was aangekondigd, is nu beschikbaar. Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen het cytokine Rankl. Het wordt voorgesteld, in associatie aan een adequate inname van calcium en vitamine D, voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico en bij mannen met prostaatcancer die hormoonablatie ondergaan. De behandeling

bestaat uit één subcutane injectie om de 6 maanden. Zoals reeds in de Folia van januari 2011 en april 2011 vermeld, is het moeilijk de plaats van denosumab in de aanpak van osteoporose te situeren. In een grootschalige gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij vrouwen met osteoporose werd een vermindering van de incidentie van symptomatische wervelfracturen en van heupfracturen gezien, maar het voordeel in absolute waarden lijkt gering en vergelijkende studies met andere behandelingen tegen osteoporose ontbreken. Bij mannen met prostaatcancer die hormoonablatie ondergaan, werd het effect op symptomatische fracturen onvoldoende aangetoond. De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. Een risico van infecties en een risico van kanker op lange termijn kunnen niet uitgesloten worden. Men dient ook rekening te houden met de kostprijs, die hoog is voor de maatschappij. Denosumab wordt door het RIZIV terugbetaald (categorie b, volgens hoofdstuk IV).

- Gevallen van **ernstige overgevoeligheid**, waaronder gevallen van angio-oedeem, werden onlangs gerapporteerd met **prasugrel** (Efient®▼). Dit thiënoprydine wordt, in associatie met acetylsalicylzuur, voorgesteld voor de preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met acuut coronair syndroom die een percutane coronaire interventie ondergaan [zie Folia juli 2010]. Het tijd-

stip waarop deze gevallen van overgevoeligheid optraden was variabel, gaande van onmiddellijk of binnen de enkele uren, tot na 5 à 10 dagen. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het voorschrijven van prasugrel, vooral bij patiënten met antecedenten van overgevoeligheid voor andere thiënoprydines zoals clopidogrel. De SKP van Efient® werd aangepast.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

BEPERKING DOOR DE FDA VAN HET GEBRUIK VAN DE HOGE DOSIS SIMVASTATINE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/06/11]

Op basis van de resultaten van de SEARCH-studie wees de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) reeds op het verhoogde risico van spiertoxiciteit, met inbegrip van rhabdomyolyse, bij gebruik van hoge doses simvastatine (80 mg per dag): de incidentie van myopathie bedroeg 0,9 % met de dosis van 80 mg versus 0,02% met de dosis van 20 mg [zie Folia juli 2010].

Na herevaluatie van de data van de SEARCH-studie, beveelt het FDA in een recente mededeling (08/06/11, via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm) aan geen nieuwe behandeling meer te starten met simvastatine 80 mg per dag en de behandeling met deze hoge dosis enkel voort te zetten bij patiënten die dit geneesmiddel reeds langer dan een jaar namen zonder problemen van spiertoxiciteit. Het FDA beveelt eveneens aan om rekening te houden met het risico van interacties met andere geneesmiddelen (vooral de CYP3A4-inhibitoren voor atorvastatine en simvastatine, en de CYP2C9-inhibitoren

voor fluvastatine; zie de interactietabellen Ic, Id en Ie in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).

In België wordt in de SKP van de geneesmiddelen op basis van simvastatine, aanbevolen om de dosis van 80 mg per dag voor te behouden voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog risico van cardiovasculaire complicaties, bij wie een lagere dosis onvoldoende effect had.

Spiertoxiciteit is een dosis-afhankelijk ongewenst effect van alle statines. Zoals vermeld in de Folia van februari 2011, tonen sommige studies een geringe winst in termen van morbiditeit en mortaliteit voor een hoge dosis van een statine ten opzichte van de standaarddosis bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico (antecedenten van cardiovasculair risico (antecedenten van cardiovasculair risico events, acuut coronair syndroom). Indien bij dergelijke patiënten een hoge dosis van een statine overwogen wordt, dient het eventuele bijkomende voordeel afgewogen te worden tegenover het verhoogde risico van ongewenste effecten en de hogere kostprijs.

