

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
December 2013  
Volume 40  
Nummer 11

---

De Transparantiefiches: een update  
> **blz. 92**

---

Flash: veiligheid van ondansetron  
tijdens de zwangerschap  
> **blz. 97**

---

Vaccinatie tegen gele koorts en nood  
voor herhaalvaccinaties  
> **blz. 98**

---

Recente informatie november 2013:  
eptotermine alfa, eribuline,  
ocriplasmine, zanamivir  
> **blz. 99**

---

Geneesmiddelenbewaking: syndroom  
van Cushing door niet-systemisch  
corticosteroidgebruik bij patiënten  
onder anti-hiv-therapie  
> **blz. 100**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar halfjaarlijkse gewoonte is er weer een update van de Transparantiefiches in de Folia. Deze updates bieden de mogelijkheid om in een paar bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics.

Recente gegevens wijzen erop dat hervaccinatie om de 10 jaar met het gelekoortsvaccin in de toekomst misschien niet meer nodig zal zijn. In deze Folia wordt uitgelegd welke deze gegevens zijn en hoe deze momenteel moeten worden geïnterpreteerd.

Naar aanleiding van enkele meldingen van syndroom van Cushing ten gevolge van gebruik van een inhalatiesteroïd in combinatie met andere geneesmiddelen die de afbraak van corticosteroiden inhiberen, wordt in deze Folia hierover meer informatie gegeven.

### 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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertoireum)

[administratie@bcfi.be](mailto: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](mailto: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, A. Crepel, P. De Paep (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 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.

---

**Zoals reeds aangekondigd, zal er vanaf dit jaar geen gedrukte index meer verschijnen bij de Folia van december**

---

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### ADHD

- In een overzicht van het *Geneesmiddelenbulletin* werd, naast de meta-analyse reeds vermeld in de Transparantiefiche, nog een andere meta-analyse besproken die methylfenidaat vergeleek met atomoxetine<sup>1,2</sup>. Geen van deze meta-analyses kon een verschil in werkzaamheid op het vlak van de kernsymptomen of in ongewenste effecten tussen methylfenidaat en atomoxetine aantonen.

### Angststoornissen

Over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

### Benigne prostaathypertrofie

- Tadalafil 5 mg (een fosfodiësterase type 5-inhibitor gebruikt bij erectiestoornissen) heeft nu ook als indicatie de behandeling van benigne prostaathypertrofie (BPH). In een artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin* is het besluit dat tadalafil geen plaats heeft in de behandeling van BPH<sup>3</sup>. Het beperkte klinisch effect en de hoge kostprijs zijn de belangrijkste argumenten. Tadalafil werd in 4 RCT's vergeleken met placebo. Het verschil met placebo in IPSS (een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen, score van 0 tot 35) bedroeg maximaal 2,6 punten. Er zijn geen studies gepubliceerd die tadalafil rechtstreeks vergelijken met een  $\alpha$ -blokker of een  $5\alpha$ -reductase-inhibitor.

- Na 18 jaar follow-up van de PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*)-studie, die preventief gebruik van finasteride vergeleek met placebo bij mannen *zonder klachten van BPH* maar met hoog risico van ontwikkelen van prostaatkanker [zie Folia oktober 2012],

bleek er geen verschil in sterfte; de berekende 10-jaarsoverleving bedroeg in beide groepen 79%<sup>4,5</sup>. Dit bevestigt dat finasteride geen plaats heeft in de preventie van prostaatkanker.

- Bij patiënten met *symptomen van BPH* die gedurende 4 jaar met een  $5\alpha$ -reductase-inhibitor werden behandeld, toont een *case-control* studie een afname van het risico van laaggradige prostaatkanker en geen toename van het risico van hooggradige prostaatkanker, wat in tegenspraak is met bevindingen uit eerder onderzoek waarbij  $5\alpha$ -reductase-inhibitoren het risico van hooggradige tumoren zouden verhogen<sup>4,6</sup> [zie Folia oktober 2012].

- Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving, tot januari 2012, negen meldingen van depressie bij patiënten behandeld met de  $\alpha_1$ -blokker tamsulosine<sup>7</sup>. Bij acht van deze patiënten verdwenen de depressieve klachten nadat tamsulosine was gestaakt. Dit maakt een causaal verband waarschijnlijker.

### Dementie

- Het preventieve effect van fysieke inspanning op de functionele achteruitgang van de demente patiënt werd bevestigd in een gerandomiseerde studie bij meer dan 200 patiënten die gedurende 1 jaar werden gevolgd<sup>8</sup>. Oefenprogramma's die thuis werden gevolgd (1 uur 2x /week) gaven het minst achteruitgang in het motorisch en cognitief functioneren.

- Een meta-analyse van 23 studies van matige kwaliteit toonde een positief effect aan van niet-farmacologische interventies via mantelzorgers (vaardigheidstraining en opleiding, steun, activiteitenplanning, zelfzorg-

technieken,...) op volgende eindpunten: frequentie of ernst van psychische symptomen en gedragsproblemen van dementie, reacties van de mantelzorg op deze symptomen en stress bij de mantelzorg veroorzaakt door deze symptomen<sup>9</sup>. Het langetermijneffect van niet-farmacologische interventies moet verder worden onderzocht: amper 6 van de 23 studies liepen over 12 maanden of meer<sup>10</sup>.

- Uit een RCT bleek dat het stoppen van een behandeling met risperidon bij patiënten met ziekte van Alzheimer en psychose of agitatie, die goed gereageerd hadden op risperidon, sneller en vaker tot herval van de gedragsproblemen leidde dan wanneer de behandeling werd voortgezet<sup>11</sup>.

- Een Cochrane-review bracht 9 studies (waaronder de studie hierboven besproken) samen over het (abrupt of geleidelijk) stoppen van een behandeling met antipsychotica bij patiënten met dementie en gedragsproblemen<sup>12</sup>. Primaire eindpunten waren het succesvol staken van de behandeling met het antipsychoticum (d.w.z. dat de patiënt de studie tot het einde kon doorlopen zonder antipsychoticum) en het optreden van gedragsproblemen. De auteurs concludeerden dat bij heel wat patiënten met dementie en gedragsproblemen, de behandeling met antipsychotica gestopt kon worden zonder negatieve effecten op hun gedrag. Bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling met het antipsychoticum ernstige gedragsproblemen vertonen, wordt de behandeling wellicht beter niet gestaakt.

- In een Cochrane-review werd de plaats van cholinesterase-inhibitoren in de preventie van dementie bij volwassenen met milde cognitieve stoornissen samengevat<sup>13</sup>. Na 2 jaar werd een zeer beperkte winst vastgesteld maar noch na 1 jaar, noch na 3 jaar vond men een

effect. Er traden significant meer ongewenste effecten op in de groep die cholinesterase-inhibitoren nam. De auteurs besloten dat cholinesterase-inhibitoren geen plaats hebben in de aanpak van milde cognitieve stoornis.

## **Dermatomycosen**

- In een placebogecontroleerde dubbelblinde RCT werd de doeltreffendheid van een lokale behandeling op basis van ureum (20 %), propyleenglycol (> 60 %) en melkzuur (10 %) (Naloc®, niet als geneesmiddel vergund) onderzocht bij distale subunguale onychomycose<sup>14</sup>. Na dagelijkse toepassing gedurende 24 weken waren er bij de matige onychomycosen (tot 50 % van de nagel is aangetast) significant meer mycologische genezingen in de groep behandeld met het product (27,2 % vs 10,4 %). Er was geen significant verschil meer bij de ernstigere onychomycosen (51 à 75 % van de nagel is aangetast). Het eindpunt “klinische genezing” werd niet onderzocht.

## **Fluor vaginalis**

- Pseudomembraneuze colitis is een bekend maar zeldzaam ongewenst effect van clindamycine langs orale weg. Dit ernstig ongewenst effect kan ook optreden met clindamycine langs vaginale weg toegediend<sup>15</sup>.

- In twee meta-analyses en een patiëntcontroleonderzoek werd geen teratogeen effect gezien bij gebruik van metronidazol oraal gedurende het eerste trimester van de zwangerschap<sup>15</sup>. Naar aanleiding hiervan en van vroegere studies zal de melding van mogelijke teratogeniteit in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium weggelaten worden.

- In een meta-analyse werden de gegevens over antibioticabehandeling van bacteriële

vaginose gedurende de zwangerschap en over het effect op het risico van vroeggeboorte, herzien<sup>16</sup>. Hoewel antibiotica-behandeling een positief effect heeft op de eradicatie van bacteriële vaginose, werd daarmee geen gunstige invloed aangetoond op het risico van vroeggeboorte, d.w.z. geboorte vóór 37 weken amenorroe, of van het risico van vroegtijdig gebroken vliezen. Ook bij vroegtijdige behandeling (vóór 20 weken amenorroe) is er geen verminderd risico van vroeggeboorte. Bij vrouwen met antecedenten van vroeggeboorte had antibioticabehandeling evenmin een effect op het risico van een nieuwe vroeggeboorte.

### **Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)**

- In een overzichtsartikel van *Drug and Therapeutics Bulletin* werd een meta-analyse vermeld die de werkzaamheid van nasale spoeling met een isotone zoutoplossing bij allergische rhinitis onderzocht<sup>17,18</sup>. De meta-analyse toonde aan dat door het toepassen van deze eenvoudige behandeling gedurende enkele weken de symptomen van rhinitis met een derde verminderen.

- Een systematische review vond matig bewijs voor een beter effect op de symptomen van rhinitis en conjunctivitis met sublinguale desensibilisatie dan met placebo<sup>19,20</sup>. De beschikbare informatie liet niet toe om conclusies te trekken over de veiligheid van de therapie. Een groot deel van de studies onderzocht één bepaald extract (bv. voor graspollen, voor huisstofmijt...), terwijl in de realiteit de meeste patiënten allergisch zijn aan meerdere allergenen. Er blijft onduidelijkheid over de optimale duur en dosis van behandeling<sup>21</sup>.

### **Slapeloosheid**

- Een RCT bij ouderen met chronische slapeloosheid stelde een beter effect vast op de slaap met een zelfhulpprogramma (wekelijks gedurende 6 weken, een nieuwe brochure met cognitieve strategieën) dan in de controlegroep (eenmalige brochure met adviezen over slaaphygiëne). In de groep behandeld met het zelfhulpprogramma werden een zes maanden aanhoudende, betere subjectieve slaapkwaliteit en tijdelijk minder gebruik van slaapmedicatie vastgesteld. Na 6 maanden was het slaapmiddelengebruik niet meer significant gedaald<sup>22,23</sup>.

- Een meta-analyse over de werkzaamheid van *Z-drugs* (zolpidem en zopiclon) bevestigt dat de winst in de inslaapduur ten opzichte van placebo beperkt is: het verschil in objectieve inslaapduur bedroeg 22 minuten; het verschil in subjectieve inslaapduur bedroeg 7 minuten (dit laatste niet statistisch significant). Op de totale slaapduur of het aantal keer wakker worden 's nachts kon geen winst aangetoond worden<sup>24</sup>.

- Retrospectief onderzoek bij Amerikaanse geïnstitutionaliseerde ouderen vond een zesmaal hoger risico van vallen of heupfractuur bij gebruik van *Z-drugs*. Met dit type studies kan geen causaal verband bewezen worden, maar dit signaal is wel verontrustend. Ook benzodiazepines werden reeds in verband gebracht met een verhoogd risico van vallen en heupfractuur<sup>25-28</sup>.

### **Type 2-diabetes**

- De nieuwe aanbevelingen van de *American Diabetes Association* en de *European Association for the Study of Diabetes*, waarin het belang van individualisering van de glyke-

mische streefwaarde wordt beklemtoond, volgden op de publicatie van een aantal studies waarbij een strikte controle van de glykemie geen verbetering, maar eerder een verergering van de patiëntengerelateerde eindpunten toonde<sup>29</sup>. Bij ouderen en diabetici met comorbiditeit wordt een minder strikte HbA1c-streefwaarde voorgesteld. Deze varieert volgens de klinische situatie van de patiënt van < 7,5 tot < 8,5 %<sup>30</sup>.

- In een prospectieve studie werd het effect van fysieke activiteit op de mortaliteit bij diabetici (type 1- en type 2-diabetes) onderzocht. Fysieke activiteit, zelfs indien matig, ging gepaard met een ongeveer driemaal geringer risico van vroegtijdig overlijden<sup>31</sup>.

- In een gecontroleerde en gerandomiseerde studie uitgevoerd in een Chinese populatie, werd metformine vergeleken met glipizide bij 304 patiënten met type 2-diabetes met bekend coronairlijden. Na een follow-up van 5 jaar (mediaan) werden er met metformine 26 % cardiovasculaire events gezien versus 38 % met glimepiride (NNT=7; 95 %-BI 5 tot 34)<sup>32</sup>.

- Naar aanleiding van 4 retrospectieve studies uitgevoerd in 2009, werd een mogelijk verband tussen insuline glargine en een risico van kanker, in het bijzonder borstkanker, ter sprake gebracht<sup>33</sup>. Na een grondige analyse van deze studies en nieuwe gegevens, was het besluit van het Europees geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) dat er geen bewijzen zijn van een verhoogd risico van kanker bij gebruik van insuline glargine<sup>34</sup>.

- Het nut van een tijdsinterval tussen de maaltijd en de preprandiale injectie van humane insuline werd in een kleine geran-

domiseerde studie onderzocht<sup>35</sup>. Er werd geen klinisch relevant verschil gezien tussen een injectie juist vóór de maaltijd of 20 à 30 minuten vóór de maaltijd wat betreft de glykemische controle (primair eindpunt), het optreden van hypoglykemie of de levenskwaliteit (secundaire eindpunten). In de groep zonder tijdsinterval tussen de injectie en de maaltijd waren de patiënten meer tevreden over hun behandeling.

- Een aantal publicaties die begin 2013 verschenen zijn, suggereerden een verband tussen het gebruik van geneesmiddelen die op het incretinesysteem inwerken en pancreaskanker<sup>36</sup>. Het EMA heeft op 26 juli 2013 besloten dat er op dit ogenblik geen bewijzen zijn van een causaal verband<sup>37</sup>. Het signaal blijft wel bestaan en voorzichtigheid blijft geboden in verband met het risico van pancreatitis bij gebruik van deze therapeutische klassen.

- In het kader van cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes, blijven vele vragen onbeantwoord betreffende de werkzaamheid van acetylsalicylzuur. In een Cochrane-review werd het preventieve effect van andere anti-aggregantia (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) bestudeerd<sup>38</sup>. Acht studies met in totaal 21.379 diabetespatiënten werden in deze review geïncludeerd. Uit de analyse van deze gegevens blijkt dat deze anti-aggregantia niet werkzamer zijn dan placebo om de globale mortaliteit of de cardiovasculaire mortaliteit te verminderen.

### Urine-incontinentie

- De specialiteit Botox<sup>®</sup> (op basis van botulinetoxine type A; syn. onabotulinumtoxine A) is sinds kort vergund voor gebruik bij bepaalde gevallen van blaasdisfunctie. Een

RCT vergeleek bij 247 vrouwen met urge-incontinentie een anticholinergicum (solifenacine 5-10 mg) met een éénmalige injectie van 100 eenheden botulinetoxine type A in de detrusorspier<sup>39</sup>. Na 6 maanden was er geen verschil in het aantal incontinentie-episodes. In de botulinetoxinegroep was er wel meer kans op volledig verdwijnen van de incontinentie (een secundair eindpunt) en minder monddroogte, maar er was ook meer kans op urineweginfecties en urineretentie.

### Voorkamerfibrillatie

- Sinds de publicatie van de drie grote trials met de nieuwe orale anticoagulantia dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET AF) en apixaban (ARISTOTLE) werden ook vooraf gedefiniëerde subgroepen analyses gepubliceerd.

- Een subgroepenanalyse van de ROCKET AF studie toont dat rivaroxaban even werkzaam is bij patiënten die voordien

reeds vitamine K-antagonisten kregen, als bij patiënten die nog nooit vitamine K-antagonisten hadden gekregen<sup>40</sup>.

- Een subgroepenanalyse van de ARISTOTLE studie toont dat de werkzaamheid van apixaban niet verschilt naargelang het type (paroxysmaal of permanent) of de duur van de voorkamerfibrillatie<sup>41</sup>.
- Een andere subgroepenanalyse van de ARISTOTLE studie toont dat apixaban even werkzaam is als warfarine ongeacht de nierfunctie<sup>42</sup>.
  - Tot op heden zijn er nog geen studies verschenen die de nieuwe orale anticoagulantia onderling vergeleken.
  - Het tijdstip waarop de nieuwe orale anticoagulantia best onderbroken worden vóór een heelkundige ingreep hangt af van het bloedingsrisico van de ingreep en van de nierfunctie van de patiënt<sup>43,44</sup>. Op basis van consensus tussen specialisten gelden volgende aanbevelingen voor het stoppen van een behandeling met deze anticoagulantia:

Dabigatran:	Laag bloedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinineklaring $\geq 80$ ml/min 36u voor ingreep bij creatinineklaring 50-80 ml/min 48u voor ingreep bij creatinineklaring 30-50 ml/min
	Hoog bloedingsrisico:	48u voor ingreep bij creatinineklaring $\geq 80$ ml/min 72u voor ingreep bij creatinineklaring 50-80 ml/min 96u voor ingreep bij creatinineklaring 30-50 ml/min
Rivaroxaban en apixaban:	Laag bloedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinineklaring $> 30$ ml/min. 36u voor ingreep bij creatinineklaring 15-30ml/min
	Hoog bloedingsrisico:	48u voor ingreep, ongeacht nierfunctie

### Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

- Ondansetron is een anti-emeticum dat gebruikt wordt ter preventie en behandeling van nausea en braken, postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie. Het wordt soms ook *off-label* (d.w.z. in een indicatie die niet vermeld wordt in de SKP) gebruikt bij ernstige vormen van braken tijdens de zwangerschap (hyperemesis gravidarum). In de Folia van maart 2012 vermeldden we het gebruik van ondansetron in deze indicatie, en er werd gezegd dat de gegevens over de doeltreffendheid beperkt zijn. Recent kwamen nieuwe gegevens over de **veiligheid van ondansetron tijdens de zwangerschap** ter beschikking. Een retrospectieve Deense cohortstudie bij meer dan 1.000 blootgestelde vrouwen (vooral in de tweede helft van het eerste zwangerschapstrimester) en meer dan 7.000 controles, toont geen aanwijzingen voor een verhoogd risico van spontane abortus, doodgeboorte, majeure congenitale afwijkingen (o.a. cardiovasculair, orofaciaal of ter hoogte van het zenuwstelsel), vroeggeboorte, laag geboortegewicht of *small-for-gestational age babies*<sup>1</sup>. Deze resultaten zijn bemoedigend, maar kunnen geen

definitief uitsluitel geven, onder andere omdat de studie onvoldoende power heeft om een eventuele geringe verhoging van de incidentie van al deze congenitale afwijkingen ten opzichte van de lage achtergrondincidentie uit te sluiten. De studie voegt zich bij een kleinschaligere cohortstudie die evenmin aanwijzingen voor een teratogeen risico vond<sup>2</sup>, en een *case-control* studie die wel een geringe toename van het risico van gespleten gehemelte vond<sup>3</sup>. Ondansetron dient slechts gebruikt te worden bij ernstige vormen van hyperemesis gravidarum wanneer andere behandelingen (meclozine, metoclopramide, intraveneuze hydratatie met elektrolytentoediening) falen. Ondansetron is in hoge intraveneuze doses in verband gebracht met QT-verlenging [zie Folia november 2012], en in dat verband is voorzichtigheid geboden bij vrouwen met dehydratie en elektrolytentoornissen (bv. hypokaliëmie). In de SKP's van de specialiteiten op basis van ondansetron wordt momenteel vermeld dat gebruik van ondansetron tijdens de zwangerschap niet aanbevolen is (situatie op 01/12/13).

1 *New Engl J Med* 2013;368:814-23 (doi:10.1056/NEJMoa1211035)

2 *BJOG* 2004;111:940-3

3 *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:22-30

## VACCINATIE TEGEN GELE KOORTS EN NOOD VOOR HERHAALVACCINATIES

Gele koorts is een virale infectie overgedragen door muggen, en komt enkel voor in bepaalde tropische gebieden in Afrika en Zuid-Amerika. Hoewel de meeste infecties asymptomatisch of weinig ernstig verlopen, kan een ernstig ziektebeeld, met mogelijk fatale afloop, optreden. Er bestaat geen geneesmiddel tegen gele koorts, maar wel een doeltreffend vaccin (Stamaril<sup>®</sup>, levend verzwakt vaccin). In een recente

aanbeveling van de *Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation* van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) wordt gesteld dat eenmalige toediening van het gelekoortsvaccin bij immunocompetente personen (vanaf de leeftijd van 9 maanden) langdurige immuniteit en levenslange bescherming tegen gele koorts biedt, en dat boostervaccinatie om de 10 jaar, in tegenstelling tot wat vroeger voorzichtigheids-



halve gesteld werd, dus niet nodig is<sup>1</sup>. Deze aanbeveling is gebaseerd op gegevens over immunorespons uit langetermijnstudies (10 tot 40 jaar na vaccinatie) en over vaccinfalen: een adequate antilichaamtiter wordt behouden bij 75 à 100% van de gevaccineerden, wat voldoende wordt geacht om epidemieën van gele koorts te vermijden. Daarenboven zijn de gevallen van vaccinfalen (12 gevallen beschreven in de literatuur over een periode van 60 jaar) te wijten aan een gebrekkige immunorespons op het vaccin, en niet aan het dalen van de immuniteit over de jaren. Gezien men met de tijd toch een daling van de antilichaamspiegels ziet, zal bij sommige groepen met een mogelijk geringer immuunantwoord (bv. jonge kinderen, ondervoede kinderen, hiv-patiënten met CD4+ T-lymfocytenpiegel > 200/ µl) de nood voor booster doses in de endemische landen moeten onderzocht worden door klinisch onderzoek en surveillantie. Op dit ogenblik blijven de internationale aanbevelingen voor 10-jaarlijkse vaccinatie in meerdere Afrikaanse en Zuid-Amerikaanse landen van kracht, en wordt een bewijs van vaccinatie geëist alvo-

rens men het land binnen mag. De WGO zal deze landen aanmoedigen om hun vaccinatievoorschriften te wijzigen. Toch kan het jaren duren alvorens dit zal zijn doorgevoerd. Zeer uitzonderlijk zijn met het gelekoortsvaccin levensbedreigende ongewenste effecten beschreven, met symptomen gelijkend op deze van gele koorts; deze werden uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie, en iets frequenter bij personen ouder dan 60 jaar en bij zuigelingen. Het gelekoortsvaccin heeft een aantal absolute contra-indicaties (bv. na transplantatie of tijdens immuunsuppressieve behandeling) en een aantal relatieve contra-indicaties waarbij individueel de risico's en voordelen van vaccinatie moeten worden beoordeeld (bv. personen ≥ 60 jaar, kinderen tussen 6 en 9 maanden, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven); in die omstandigheden kan, na zorgvuldige afweging van het besmettingsrisico in een centrum voor vaccinatie tegen gele koorts, een vrijstellingsattest voor vaccinatie worden afgeleverd. [Voor meer informatie over gele koorts, zie [www.itg.be](http://www.itg.be), kies "Reisgeneeskunde"]

<sup>1</sup> Zie [www.who.int/ith/updates/20130521/en/index.html](http://www.who.int/ith/updates/20130521/en/index.html), [www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/3\\_YF\\_BOOSTER\\_FINAL\\_DRAFT2.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/3_YF_BOOSTER_FINAL_DRAFT2.pdf) en [www.who.int/wer/2013/wer8820.pdf](http://www.who.int/wer/2013/wer8820.pdf)

## RECENTE INFORMATIE NOVEMBER 2013: EPTOTERMINE ALFA, ERIBULINE, OCRIPLASMINE, ZANAMIVIR

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

- **Eptotermine alfa (Osigraft®▼)**; hoofdstuk 9.6.) is een botweefselinducerend eiwit, gebruikt bij orthopedische chirurgie voor de behandeling van niet-geheelde tibiafracturen.
- **Eribuline (Halaven®▼)**; hoofdstuk 13.5.3.), een halichondrine-B-analoog, is een antitumoraal middel dat, zoals de taxanen, de microtubulen inhibeert. Eribuline wordt voorgesteld voor de behandeling van

lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom. De ongewenste effecten van eribuline zijn voornamelijk hematologische stoornissen (vooral neutropenie, anemie) en, zoals met de taxanen, perifere neuropathie<sup>1</sup>.

- **Ocriplasmine (Jetrea®▼)**; hoofdstuk 16.12.) is een recombinant protease gebruikt via intravitreale injectie bij de behandeling van vitreomaculaire tractie. De ongewenste effecten van ocriplasmine zijn voornamelijk visusstoornissen en oogbloedingen, zelden

retinale loslating of scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure<sup>2</sup>.

- De specialiteit **Relenza®** op basis van het antivirale middel **zanamivir** (hoofdstuk 11.4.2.) is uit de markt genomen. Zanamivir werd voorgesteld voor gebruik via inhalatie bij de behandeling en de preventie van seizoensgebonden influenza. Een protectief effect op de influenzacomplicaties werd noch voor zanamivir, noch voor oseltamivir (Tamiflu®) aangetoond [zie Folia juli 2012].

1 *La Revue Prescrire* 2011;337:816-8

2 *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)

## Dankwoord aan experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2013 hun commentaren zonden: H. Beele, S. Boonen (overleden), A. Bourda, P. Calle, R. Cauwels, P. Chevalier, F. Debiève, T. De Backer, T. De Clercq, M. Decramer, J. De Fruyt, J. de Hoon, C. De Monie, K. Desager, K. Everaert, J. Flamaing, P. Goubau, O. Gurné, H. Habraken, J. Hamdani, G. Hanquet, V. Haufroid, K. Hoppenbrouwers, P. Jadoul, A. Jeanjean, D. De Looze, L. Lagae, E. Mehuys, V. Mertens, P. Neels, F. Niesten, F. Nobels, W. Peetermans, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, B. Pirotte, F. Rasquin, J. Y. Reginster, K. Roelens, S. Rottey, M. Sabbe, J. Saevels, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, H. Van Den Aemele, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, Y. Van Laethem, A. Vanlander, E. Van Leeuwen, M. Van Ranst, A. Verstraete, W. Vervaeke, C. Veys, A. M. Vints.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteuren  
Prof. dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. dr. J.M. Maloteaux

### SYNDROOM VAN CUSHING DOOR NIET-SYSTEMISCH CORTICOSTEROÏD- GEBRUIK BIJ PATIËNTEN ONDER ANTI-HIV-THERAPIE

Het is goed bekend dat systemische toediening van corticosteroiden, vooral bij langdurige behandeling met hoge doses, aanleiding kan geven tot het syndroom van Cushing, met als typische symptomen centrale adipositas, moonface, huidatrofie met ecchymose en striae. Hier wensen we er de aandacht op te vestigen dat in bepaalde omstandigheden het syndroom van Cushing ook kan optreden bij niet-systemische toediening van corticosteroiden. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving enkele meldingen van het syndroom van Cushing bij patiënten met HIV-infectie die behandeld werden met protease-inhibitoren (ritonavir + atazanavir of ritonavir + darunavir: de zogenaamde *ritonavir-boosted therapy*), samen met het inhalatiecorticosteroid fluticason. De Cushingsymptomen traden één maand tot meerdere jaren na het starten van het inhalatiecorticosteroid op. Na stoppen van het inhalatiecorticosteroid verdwenen de symptomen. In de literatuur zijn meerdere gevallen beschreven van het syndroom van Cushing bij HIV-patiënten die, samen met een niet-systemisch toegediend corticosteroid, ritonavir namen, alleen of in associatie met andere protease-inhibitoren. De meeste gevallen betreffen fluticason (intra-nasaal of via inhalatie), maar er zijn ook gevallen beschreven met budesonide (intra-nasaal of via inhalatie) en triamcinolon (o.a. intra-articulair)<sup>1,2,3</sup>. Het syndroom van Cushing ontstaat bij deze patiënten door een interactie waarbij

ritonavir, zeker wanneer toegediend samen met een andere protease-inhibitor, in zeer sterke mate CYP3A4 inhibeert. Inhibitie van de CYP3A4-gemedieerde afbraak van het corticosteroid door de protease-inhibitoren heeft waarschijnlijk geleid tot verhoogde systemische blootstelling aan het corticosteroid. Fluticason staat niet in het Repertorium vermeld als substraat van CYP3A4 omdat het slechts in één van onze bronnen die we raadplegen voor interacties, als CYP3A4-substraat vermeld staat (zie Inl.2. in het Repertorium voor meer uitleg over de totstandkoming van de interactietabellen in het Repertorium). Wij zullen in de toekomst de corticosteroidengroep (met uitzondering van beclomethason) vermelden als substraat van CYP3A4 want de bronnen spreken elkaar tegen i.v.m. de individuele corticosteroiden. Bij patiënten op ritonavir bij wie een corticosteroid, systemisch of niet-systemisch, aangewezen is, wordt best gekozen voor een corticosteroid dat niet wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, bv. beclomethason; de dosis van het corticosteroid dient zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden te worden. Er moet nog worden opgemerkt dat lipodystrofie, een gekend ongewenst effect van de protease-inhibitoren, gelijkenissen vertoont met de symptomen van het syndroom van Cushing, zoals de vetopstapeling ter hoogte van de buik, en tussen nek en rug; dit heeft in meerdere gevallen de diagnose vertraagd.

1 Stockley's Drug Interactions (update 3de kwartaal 2013), elektronische versie, zoekterm "fluticasone"

2 HIV Medicine 2008;9:389-96 (doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00579.x)

3 Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5509

