

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2014
Volume 41
Nummer 10

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap

> **blz. 82**

Antidiabetica die het incretine-effect versterken en risico van pancreatitis: geen bewijs van een causaal verband

> **blz. 85**

Recente informatie oktober 2014:
Vitis vinifera, glycopyrronium +
indacaterol, alogliptine, dolutegravir,
vaccin tegen zona, vismodegib,
cromoglicinezuur neusspray

> **blz. 86**

Natrium in geneesmiddelen

> **blz. 89**

Geneesmiddelenbewaking:
bromocriptine en cabergoline ter
preventie en suppressie van lactatie:
rekening houden met de voorzorgen
en contra-indicaties

> **blz. 90**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Recent werden de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad voor kinkhoestvaccinatie nogmaals aangepast. Door de toename van de incidentie van kinkhoest loopt de jonge zuigeling, die zelf nog niet beschermd is door vaccinatie, een hoog risico op besmetting. Dit is belangrijk want bij de jonge zuigeling kan kinkhoest een zeer ernstig verloop kennen. Als bijkomende maatregel wordt vaccinatie van zwangere vrouwen tijdens het derde zwangerschapstrimester dan ook aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad. In deze Folia wordt een poging gedaan om de lezer te helpen bij het afwegen van de wetenschappelijke argumenten voor deze strategie, want er blijven hierrond wel nog onzekerheden bestaan.

Dikwijls is men zich niet bewust hoeveel natrium bepaalde geneesmiddelen, en dan vooral bruispreparaten, bevatten. Nochtans is dit van groot belang voor de patiënt die op een zoutarm dieet staat, maar ook bij patiënten die geen specifieke diëtmaatregelen moeten nemen kan chronisch gebruik van natriumhoudende geneesmiddelen het cardiovasculair risico verhogen. In dit nummer vindt u daarom een artikeltje hierover. Op de BCFI-website kan men daarenboven, bijgevoegd aan het artikeltje, de hoeveelheid natrium van heel wat geneesmiddelen terugvinden. Deze lijst toont bijvoorbeeld dat er voor sommige geneesmiddelen een alternatief bestaat dat heel wat minder natrium bevat.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

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, W. Buylaert (Universiteit Gent), 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 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.

VACCINATIE TEGEN KINKHOEST TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Er is wereldwijd, ook in geïndustrialiseerde landen, een toenemende incidentie van kinkhoest. Het doormaken van een kinkhoestinfectie beschermt niet levenslang en de bescherming door het vaccin houdt slechts enkele jaren aan. Dit leidt ertoe dat de kiem blijft circuleren, en dat jonge zuigelingen, bij wie kinkhoest zeer ernstig kan verlopen, een groter risico lopen op besmetting. Om jonge zuigelingen die nog niet of slechts gedeeltelijk zijn gevaccineerd, beter te beschermen, zijn de laatste jaren een aantal maatregelen genomen, met name herhalingsinenting van adolescenten en zogenaamde “cocoonvaccinatie”. Om het risico bij jonge zuigelingen verder te beperken raadt de Hoge Gezondheidsraad sinds eind 2013 ook vaccinatie aan van zwangere vrouwen, dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen de 24ste en 32ste zwangerschapsweek.

Commentaar van het BCFI

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap is te verdedigen op basis van gegevens inzake placentaire transfer van kinkhoestantilichamen en op basis van recente gegevens verzameld in het Verenigd Koninkrijk over het effect van de vaccinatie op de incidentie van kinkhoest en kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties bij de jonge zuigeling. De evidentie van een reële impact van vaccinatie tijdens de zwangerschap op kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de jonge zuigeling blijft evenwel zwak. Alle beschikbare gegevens wijzen er wel op dat vaccinatie met niet-levende vaccins, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap.

Achtergrond

De incidentie van kinkhoest neemt in een groot aantal geïndustrialiseerde landen, ook in België, toe¹. Jonge zuigelingen, die het hoogste risico hebben van ernstige kinkhoestcomplicaties, hebben dan ook een steeds grotere kans om in contact te komen met de kiem². Om de jonge zuigeling die nog niet of niet volledig is gevaccineerd tegen kinkhoest, beter te beschermen, zijn in België reeds

meerdere jaren een aantal maatregelen genomen: hervaccinatie van adolescenten en vaccinatie van volwassenen die frequent in contact komen met zuigelingen (bv. toekomstige ouders, ouders direct na de geboorte, grootouders) (“cocoonvaccinatie”) [zie Folia april 2008 en februari 2013]. Sinds eind 2013 raadt de Hoge Gezondheidsraad ook vaccinatie aan van zwangere vrouwen, dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen de 24ste en

-
- 1 De reden hiervoor is multifactorieel: dalende bescherming door het vaccin vanaf 5 à 10 jaar na de vaccinatie; geen levenslange immuniteit na het doormaken van een kinkhoestinfectie; grotere alertheid voor het optreden van kinkhoest; betere diagnosemogelijkheden.
 - 2 Sinds 2010 zijn er in België per jaar 1 tot 5 fataal verlopende kinkhoestgevallen bij jonge zuigelingen. Sinds 2000 komt het aantal kinkhoestgevallen bij kinderen onder één jaar vooral voor bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. (Bron: Vaccinatiefiche HGR 9110)

32ste zwangerschapsweek³. Vaccinatie van zwangere vrouwen werd ook aanbevolen in een aantal andere landen zoals het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

Recent ter beschikking gekomen gegevens

- In het Verenigd Koninkrijk (V.K.) werd in oktober 2012, toen het aantal kinkhoestgevallen er een piek bereikte, een campagne gestart voor de systematische vaccinatie van zwangere vrouwen in het 3de trimester met een gecombineerd vaccin tetanus-difterie-kinkhoest-polio. De gegevens over de gevaccineerde vrouwen en hun kinderen werden verzameld tussen oktober 2012 en september 2013 en werden verwerkt in twee observationele studies, de ene naar de werkzaamheid, de andere naar de veiligheid.

- *Studie naar de werkzaamheid*⁴. Na de start van de vaccinatiecampagne werd in het V.K. een daling gezien van het aantal “laboratorium-bevestigde kinkhoestgevallen” en van het aantal kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties, niet alleen bij zeer jonge zuigelingen, maar ook bij oudere kinderen en bij adolescenten. De incidentie van kinkhoest kent een cyclisch verloop, met pieken om de 3 à 4 jaar in de maanden juli tot september; de daling die gezien werd in deze studie zou dus kunnen te wijten zijn aan dit cyclische verloop. Er was wel een grotere daling bij de zeer jonge kinderen dan bij de oudere kinderen en adolescenten, wat een effect van de vaccinatiecampagne suggereert.

- In de *studie naar de veiligheid*⁵ werden ongeveer 20.000 gevaccineerde zwangere vrouwen vergeleken met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen. Er werd geen verschil gevonden in de incidentie van ernstige zwangerschapscomplicaties zoals (pre-)eclampsie, intra-uteriene sterfte, doodgeboorte, sterfte van de moeder of de pasgeborene, zowel onmiddellijk na de vaccinatie (binnen de 2 weken) als over het ganse verdere verloop van de zwangerschap (follow-up tot minstens 44 weken na de laatste menstruatie).
- In de Verenigde Staten (V.S.) werd een kleinschalige (n=48), gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd⁶. Een trivalent vaccin tetanus-difterie-pertussis werd gebruikt: bij de helft van de vrouwen werd het vaccin tijdens de zwangerschap toegediend, bij de andere helft onmiddellijk na de bevalling. De frequentie van ongewenste effecten t.g.v. de vaccinatie, zoals reacties ter hoogte van de injectieplaats en systemische reacties (o.a. hoofdpijn, myalgie, malaise), verschilde bij beide groepen niet. De gegevens tonen placentaire transfer van kinkhoestantilichamen naar de pasgeborene. De studie was te kleinschalig om het effect op de incidentie van kinkhoest te kunnen onderzoeken. In de studie werd ook nagegaan of de verhoogde antilichaamspiegels bij de pasgeborene als gevolg van de vaccinatie tijdens de zwangerschap, een invloed hebben op de immunrespons wanneer het kind zelf wordt gevaccineerd tegen kinkhoest: de respons op

3 Vaccinatiefiche HGR 9110 “Vaccinatie tegen kinkhoest” (laatste update 2014)

4 *The Lancet, early Online Publication*, 16 juli 2014 (doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3), met editoriaal (doi:10.1016/S0140-6736(14)60977-6)

5 *Brit Med J* 2014;349:g4219 (doi :10.1136/bmj.g4219), met editoriaal 349:g4518 (doi:10.1136/bmj.g4518)

6 *JAMA* 2014 ;311 :1760-9 (doi :10.1001/jama.2014.3633), met editoriaal 311 :1736-7 (doi :10.1001/jama.2014.3555)

de derde dosis van het kinkhoestvaccin (toegediend op de leeftijd van 7 maanden) was verlaagd voor één van de kinkhoestantigenen in het vaccin, maar na de dosis op de leeftijd van 13 maanden was er geen verschil meer tussen kinderen wiens moeder wel of niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap.

Wat brengen de resultaten van deze studies bij?

Wat doeltreffendheid betreft. Tot voor kort waren er enkel gegevens die aantoonde dat bij vaccinatie van de moeder in het 3de zwangerschapstrimester placentaire transfer van kinkhoestantilichamen plaatsvindt. De studie uit het V.K. is de eerste studie die aanwijzingen geeft dat de vaccinatie een gunstig effect heeft op de incidentie van kinkhoest en op het risico van kinkhoest-gerelateerde hospitalisatie bij de pasgeborene.

Wat veiligheid betreft. De hier besproken studies voegen zich bij de bestaande gegevens dat vaccinatie met een niet-levend vaccin, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap. Vaccinatie tijdens de zwangerschap lijkt op basis van de huidige beschikbare gegevens, de immunrespons bij het kind wanneer deze zelf gevaccineerd wordt tegen kinkhoest, weinig of niet te wijzigen.

Commentaar van het BCFI

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap (bij voorkeur tussen de 24ste en 32ste zwangerschapsweek) is op dit ogenblik de enige bijkomende maatregel die kan genomen worden om de jonge zuigeling – die nog niet of slechts onvolledig is gevaccineerd – nog beter te beschermen. Deze aanbeveling is te verde-

digen op basis van gegevens inzake placentaire transfer van kinkhoestantilichamen en op basis van de recent ter beschikking gekomen studiegegevens. De evidentie van een reële impact op kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de jonge zuigeling blijft evenwel zwak. Alle beschikbare gegevens wijzen er wel op dat vaccinatie met niet-levende vaccins, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap. Verder verzamelen van gegevens is noodzakelijk om de risico-batenverhouding van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap beter te definiëren. Daarenboven dienen een aantal kritische vragen te worden gesteld, waarvan een aantal ook worden verwoord in de editoriaal bij de hier besproken studies: (1) Is routinematige kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap noodzakelijk of dient vaccinatie enkel aanbevolen te worden tijdens periodes van verhoogde incidentie van kinkhoest? (2) Is vaccinatie bij elke opeenvolgende zwangerschap noodzakelijk en gewenst, en zijn monovalente vaccins, d.w.z. vaccins enkel gericht tegen kinkhoest, niet te verkiezen? (3) Moet er, om de globale incidentie van kinkhoest te verminderen, niet geïnvesteerd worden in meer doeltreffende vaccins met een langer durende immuniteit dan de huidige, geïnactiveerde vaccins (levende vaccins, andere toedieningsweg, andere antigeensamenstelling gebaseerd op analyses van de circulerende stammen)?

Het is nuttig om vermoede ongewenste effecten, zeker wanneer deze ernstig en/of onverwacht zijn, te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (via gele fiche of online via www.gelefiche.be).

Nota

- In de Vlaamse Gemeenschap wordt Boostrix®, het combinatievaccin tegen difterie, tetanus en kinkhoest, gratis ter beschikking gesteld voor vaccinatie van zwangere vrouwen, voor volwassenen ter gelegenheid van de herhalingsinenting tegen tetanus, en voor “cocoovaccinatie”. Het vaccin dient besteld te worden via Vaccinnet. Bij aflevering op voorschrift in de apotheek zijn de kosten van het Boostrix® vaccin volledig of

ten dele (categorie b, hoofdstuk IV, a priori-controle) ten laste van de patiënt. Tedivax Pro Adulto®, het combinatievaccin tegen difterie en tetanus wordt niet meer gratis ter beschikking gesteld en wordt bij aflevering op voorschrift terugbetaald in categorie b.

- In de Franse Gemeenschap zal Boostrix® vanaf 1 januari 2015 gratis ter beschikking worden gesteld voor de vaccinatie tijdens de zwangerschap.

ANTI-DIABETICA DIE HET INCRETINE-EFFECT VERSTERKEN EN RISICO VAN PANCREATITIS: GEEN BEWIJS VAN EEN CAUSAAL VERBAND

De mogelijkheid van een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker werd gesuggereerd met de anti-diabetica die het incretine-effect versterken; het gaat om de incretinemimetica (GLP-1-analogen) exenatide en liraglutide, en de DPP-4-inhibitoren (gliptines) alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine. Dit mogelijk risico heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) ertoe aangezet de gegevens uit toxicologische, klinische en epidemiologische studies grondig te evalueren. Het EMA besluit in zijn advies van 26 juli 2013 dat er op dit ogenblik geen bewijs is van een causaal verband tussen inname van anti-diabetica die het incretine-effect versterken en het risico van pancreatitis of pancreaskanker [zie Folia september 2013].

In een meta-analyse¹ van 55 gerandomiseerde gecontroleerde studies en 5 observationele studies bij patiënten met type 2-diabetes werd het risico van pancreatitis bij gebruik van geneesmiddelen die het incretine-effect

versterken, geëvalueerd. Het risico van pancreaskanker werd in deze meta-analyse niet onderzocht. De resultaten suggereren dat de incidentie van acute pancreatitis laag is bij patiënten met type 2-diabetes behandeld met geneesmiddelen die het incretine-effect versterken, en dat deze geneesmiddelen het risico van pancreatitis niet verhogen. De auteurs van deze meta-analyse benadrukken echter dat de gegevens afkomstig uit gerandomiseerde gecontroleerde studies weinig geschikt zijn om het risico van pancreatitis te evalueren (omwille van de lage incidentie van dit ongewenst effect en van de beperkte duur van deze studies) en dat in de observationele studies methodologische problemen niet kunnen uitgesloten worden (omwille van de mogelijkheid van verstoringe variabelen).

Daarenboven blijkt uit een recente grote cohortstudie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk bij meer dan 20.000 patiënten, dat de geneesmiddelen die het incretine-effect versterken niet geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van acute pancreatitis ten opzichte van de hypoglykemiërende

1 *BMJ* 2014;348:g2366 (doi:10.1136/bmj.g2366)

sulfamiden. De auteurs besluiten dat deze resultaten, hoewel geruststellend, moeten bevestigd worden in andere studies^{2,3}.

Ten slotte wordt er in een recent verschenen artikel in de *New England Journal of Medicine*⁴ ook aan herinnerd dat het risico van pancreatitis en pancreaskanker door deze geneesmiddelen niet volledig verwor-

pen wordt, en dat het FDA en het EMA hun evaluatie voortzetten. Klinische studies zijn nog steeds lopende. Indien men ook rekening houdt met de afwezigheid van bewijzen van een gunstig effect op de langetermijncomplicaties van diabetes, en ook met de hogere kostprijs, zijn deze geneesmiddelen niet te verkiezen boven de andere antidiabetica [zie ook Folia mei 2013].

2 *BMJ* 2014;348:g2780 (doi :10.1136/bmj.g2780)

3 *BMJ* 2014;348:g2779 (doi :10.1136/bmj.g2779)

4 *N Engl J Med* 2014;370:794-7

Recente informatie oktober 2014

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

- Een **droog extract van *Vitis vinifera*** (syn. rode wijnstok; **Antistax**®▼; hoofdstuk 1.11.) dat reeds meerdere jaren beschikbaar is als voedingssupplement, is nu als geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie (op basis van *well established use*). Gegevens uit een aantal placebogecontroleerde gerandomiseerde studies en observationele studies suggereren een geringe en tijdelijke doeltreffendheid van het droog extract van *Vitis vinifera* op het oedeem van de onderste ledematen en op de symptomen van veneuze insufficiëntie, maar in andere studies werden tegenstrijdige resultaten gerapporteerd. Zoals voor de andere venotrope middelen is er geen bewijs van doeltreffendheid op lange ter-

mijn op de symptomen of de evolutie van veneuze insufficiëntie¹.

- **Ultibro Breezhaler**® (hoofdstuk 4.1.3.2.) is een nieuwe, vaste associatie van **glycopyrronium** (een anticholinergicum met lange werkingsduur; zie 4.1.2.2.) + **indacaterol** (een β_2 -mimetikum met lange werkingsduur; zie 4.1.1.2.), die voorgesteld wordt voor de onderhoudsbehandeling van COPD. De associatie van een sympathicomimetikum en een anticholinergicum is slechts aangewezen wanneer één van de twee componenten onvoldoende doeltreffend is. Er is geen bewijs van meerwaarde van glycopyrronium en indacaterol ten opzichte van de andere bronchodilatoren met lange werkingsduur.²

1 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100390.pdf

2 *La Revue Prescrire* 2014;34:655

- **Alogliptine (Vipidia®▼**; hoofdstuk 5.1.7.) is, zoals linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine, een DPP-4-inhibitor (syn. gliptine). Alogliptine wordt voorgesteld bij type 2-diabetes, en dit enkel in associatie met andere antidiabetica (metformine, hypoglykemiërend sulfamide, glitazon of insuline) bij onvoldoende controle van de glykemie met deze geneesmiddelen. De aanbevolen posologie is 25 mg per dag in één dosis. De ongewenste effecten van alogliptine zijn vergelijkbaar met deze van de andere gliptines. De resultaten van een studie over de cardiovasculaire veiligheid van alogliptine toonden noch een verhoogd cardiovasculair risico met alogliptine, noch een cardioprotectief effect, zoals ook het geval is voor de andere gliptines; daarentegen werd een verhoogd risico van levertoxiciteit vastgesteld, wat tot voorzichtigheid noopt. Zoals de andere gliptines leidt alogliptine tot een bescheiden daling van het HbA1c-gehalte, maar er zijn geen vergelijkbare studies met andere gliptinen. De veiligheid op lange termijn van de gliptines en hun invloed op de complicaties van diabetes zijn niet bekend [zie Folia mei 2013 en november 2013].³
- **Dolutegravir (Tivicay®▼**; hoofdstuk 11.4.3.5.) is, zoals raltegravir, een integrase-inhibitor die voorgesteld wordt in associatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van HIV-infectie. De werkzaamheid en ongewenste effecten van dolutegravir zijn vergelijkbaar met deze van raltegravir. Beperkte gegevens suggereren dat dolutegravir doeltreffend zou zijn bij sommige patiënten resistent tegen raltegravir.⁴
- Een **vaccin tegen zona (Zostavax®** ; hoofdstuk 12.1.1.9.) wordt voorgesteld voor de preventie van zona en postherpetische neuralgie bij personen vanaf 50 jaar. Dit vaccin bestaat uit levende verzwakte virussen, en dit aan een sterkere concentratie dan in het vaccin tegen varicella. Het vaccin wordt in één subcutane dosis toegediend. Omwille van het risico van vermindering van de immunogeniteit van het vaccin tegen zona, mag het 23-valent vaccin tegen pneumokokken niet terzelfder tijd toegediend worden. Met het vaccin tegen zona is het risico van zona en postherpetische neuralgie met de helft verminderd bij patiënten tussen 50 en 70 jaar; dit betekent in absolute cijfers dat 59 patiënten moeten gevaccineerd worden om één bijkomend geval van zona te voorkomen, en dat 364 patiënten moeten gevaccineerd worden om één bijkomend geval van postherpetische neuralgie te voorkomen. Daarenboven vermindert de werkzaamheid bij patiënten ouder dan 70 jaar, en is de beschermingsduur na 4 jaar niet bekend. De noodzaak voor een herhalingsinenting staat dus niet vast. Dit levend vaccin is gecontra-indiceerd bij immunogedeprimeerde patiënten, dit zijn de personen met het hoogste risico van ernstig zona. Het effect van de vaccinatie op het risico van hospitalisatie omwille van zona is niet bekend. Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin, vooral bij de personen met het hoogste risico, en met de vele onzekerheden, meent het BCFI dat de plaats van het vaccin tegen

3 *Australian Prescriber* 2014;37:28-35 ; *Worst Pills, Best Pills*, augustus 2014

4 *La Revue Prescrire* 2014;34:414-5; *Australian Prescriber* 2014, first published online 27 juni 2014

zona beperkt is [zie ook Transparantiefiche “Aanpak van zona”].⁵

- **Vismodegib (Erivedge®▼)**; hoofdstuk 13.8.) is een antitumoraal middel dat voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of lokaal verspreide basaalcelcarcinomen wanneer chirurgie of radiotherapie ongeschikt is. In een open niet-gecontroleerde studie leidde vismodegib tot een partiële regressie van de metastasen, maar het effect

op de mortaliteit en op het aantal recidieven is niet bekend. Vismodegib heeft vele en soms ernstige ongewenste effecten, en is sterk teratogeen.⁶

- De specialiteit **Lomusol® neusspray op basis van cromiglicinezuur** (hoofdstuk 17.3.2.3.), die gebruikt werd voor de preventieve behandeling van allergische rhinitis, is uit de markt genomen. Cromoglicinezuur is nog beschikbaar in oplossing voor verneveling of in oogdruppels.

5 *Australian Prescriber* 2008;31:26 ; *Pharma Selecta* 2007;23:7-9; *La Revue Prescrire* 2012;32:178-1 à 4; *Minerva* 2013 ;12 :56-7

6 *La Revue Prescrire* 2014;34:492-6; *Australian Prescriber* 2013;36:1-2

(Vervolg van blz. 90)

psychiatrische ongewenste effecten niet kunnen uitgesloten worden; deze ongewenste effecten zijn echter zeer zeldzaam. Het EMA versterkt daarom de reeds geldende waarschuwingen en contra-indicaties in verband met het gebruik van bromocriptine bij lactatie als volgt⁴.

- Het gebruik van bromocriptine moet beperkt worden tot vrouwen die borstvoeding niet kunnen of mogen geven (bv. overlijden van het kind tijdens of juist na de bevalling, HIV-infectie). Bromocriptine is niet aangewezen bij stuwung of pijnlijke borsten post partum.

- Bromocriptine is gecontra-indiceerd bij vrouwen met niet-gecontroleerde hypertensie, zwangerschapshypertensie, (pre)-eclampsie, postpartumhypertensie, en (antecedenten van) ernstig cardiovasculair lijden of ernstige psychiatrische stoornissen.

- De bloeddruk moet worden opgevolgd, zeker gedurende de eerste dagen van de behandeling. De behandeling moet dadelijk worden gestopt wanneer hypertensie, precordiale pijn, ernstige progressieve of continue hoofdpijn, of centrale ongewenste effecten optreden.

4 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm: bromocriptine (document van 11/07/14 en 21/08/14) ; zie ook www.fagg.be (bericht van 25/07/14)

NATRIUM IN GENEESMIDDELEN

Overmatige inname van natrium¹ kan een rol spelen in de ontwikkeling van hypertensie, en kan zo een risicofactor zijn voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Sommige geneesmiddelen, vooral bruispreparaten, kunnen een significante hoeveelheid natrium bevatten, en kunnen bijgevolg bij regelmatig gebruik de natriuminname sterk opdrijven. Wanneer een geneesmiddel meer dan 1 mmol (22,9 mg) natrium per eenheid (bv. per comprimé) bevat, moet dit vermeld worden in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)². In een onlangs gepubliceerd patiënt-controleonderzoek³ werd nagegaan in hoeverre geneesmiddelen met hoog natriumgehalte problemen kunnen stellen. De natriuminname per dag (mediaanwaarde) via natriumbevattende geneesmiddelen bedroeg in de studie 106,8 mmol (\pm 2,4 g natrium, overeenkomend met \pm 6,2 g NaCl), wat meer is dan de maximale aanbevolen dagelijkse inname bij een volwassene. De inname van natriumbevattende geneesmiddelen was geassocieerd aan een statistisch significante toename van de incidentie van cardiovasculaire events ten opzichte van hetzelfde werkzaam bestanddeel in een preparaat zonder natrium (odds-ratio 1,16; 95%-BI 1,12 tot 1,22); deze toename hield vooral verband

met een verhoogde incidentie van hypertensie en cerebrovasculair accident. Deze studie laat echter omwille van bias en verstorende variabelen niet toe causaliteit te bewijzen. Bij patiënten op streng zoutarm dieet moet toch rekening gehouden worden met de hoeveelheid natrium in geneesmiddelen (te controleren in de SKP), en zeker bij patiënten met hypertensie worden geneesmiddelen met grote hoeveelheden natrium beter vermeden. Deze studie geeft het signaal dat bij alle personen, geneesmiddelen met grote hoeveelheden natrium voorzichtig moeten worden gebruikt, zeker als meerdere comprimés per dag worden ingenomen of als ze langdurig moeten worden ingenomen.

Bij dit artikel wordt op onze website een tabel getoond met de hoeveelheid natrium per eenheid in de bruispreparaten, alsook in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst). In de SKP's van de meeste bruispreparaten wordt vermeld hoeveel natrium per eenheid (bv. comprimé) aanwezig is: deze hoeveelheid is soms minder dan 100 mg natrium, maar bedraagt voor vele preparaten tussen de 200 en de 400 mg natrium, en bedraagt zelfs voor enkele preparaten meer dan 500 mg natrium (500 mg natrium komt overeen met 1,3 g NaCl).

- 1 Volgens de “Voedingsaanbevelingen voor België” (Hoge Gezondheidsraad 2009, advies nr. 8309) wordt voor een volwassene een dagelijkse inname van 600 mg tot max. 2 g natrium (ongeveer max. 5 g NaCl) voldoende geacht; bij personen met cardiovasculaire ziekten wordt maximum 1 à 1,2 g natrium aanbevolen (via www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2form/19066661.pdf).
- 2 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
- 3 *Brit Med J* 2013 ;347 :f6954 (doi :10.1136/bmj.f6954), met editoriaal f7321

BROMOCRIPTINE EN CABERGOLINE TER PREVENTIE EN SUPPRESSIE VAN LACTATIE: REKENING HOUDEN MET DE VOORZORGEN EN CONTRA-INDICATIES

Hieronder worden de recente aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) inzake het gebruik van de dopamine-agonist bromocriptine (Parlodel®) ter preventie en suppressie van lactatie, besproken. Het EMA beperkt het gebruik in deze indicatie tot vrouwen die borstvoeding niet kunnen of mogen geven.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI ondersteunt het onder de aandacht brengen van de voorzorgen en contra-indicaties voor bromocriptine, die evenwel reeds grotendeels vermeld zijn in de Belgische Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Parlodel®. Cabergoline (Dostinex® en generiek¹), een andere dopamine-agonist, eveneens gebruikt ter preventie en suppressie van lactatie, werd niet geëvalueerd door het EMA, maar dezelfde voorzorgen en contra-indicaties zijn van toepassing. Er dient toch opgemerkt dat het beperken van het gebruik van deze middelen tot vrouwen die borstvoeding niet kunnen of mogen geven, niet betekent dat bij deze vrouwen de doeltreffendheid hoger is of de risico's lager zijn. Als comfortbehandeling bij preventie en suppressie van lactatie zijn niet-medicamenteuze maatregelen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude kompressen) en indien nodig een analgeticum zoals paracetamol te verkiezen².

Het EMA heeft recent de risico-batenverhouding herzien van bromocriptine (Parlodel®) bij gebruik ter preventie en suppressie van lactatie. De herevaluatie kwam er op initiatief van de Franse gezondheidsinstanties; ondanks de waarschuwingen in de SKP's werden de afgelopen jaren in Frankrijk nog een aantal ernstige ongewenste effecten gerapporteerd bij gebruik van bromocriptine ter preventie of suppressie van lactatie, in het bijzonder cardiovasculair (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident), neurologisch (o.a. convulsies) en psychiatrisch (o.a. manie, hallucinaties). Deze ongewenste

effecten traden vooral op in aanwezigheid van risicofactoren (bv. ernstige hypertensie, antecedenten van cardiovasculair lijden of van psychiatrische stoornissen) of bij niet respecteren van de dosis en de contra-indicaties vermeld in de SKP³.

Het EMA (via het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* of PRAC) is recent tot de conclusie gekomen dat bromocriptine wel doeltreffend is ter preventie en suppressie van lactatie, maar dat ernstige cardiovasculaire, neurologische en

(Vervolg op blz. 88)

1 Sostilar®, een andere specialiteit op basis van cabergoline, heeft niet de indicatie "preventie en suppressie van lactatie".

2 *La Revue Prescrire* 2012;32:918-20 en 2014;34:667

3 <http://ansm.sante.fr> (zoekterm: "bromocriptine", documenten van 25/07/13)

