

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
september 2016
Volume 43
Nummer 8

Opioiden bij de behandeling van
chronische niet-kankerpijn

> **blz. 64**

Aanpak van fibromyalgie

> **blz. 67**

Recente informatie juli - augustus 2016:
propranolol, defibrotide,
empagliflozine + metformine, vaccin
tegen humaan papillomavirus met
9 HPV-types, pindolol, telaprevir,
zinkgluconaat, alprostadil uretraal,
chloroquine

> **blz. 69**

Geneesmiddelenbewaking:
inhalatiecorticosteroiden en risico
van pneumonie bij patiënten met
COPD

> **blz. 72**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Een adequate aanpak van pijn is niet zomaar via een “one fits all” formule te realiseren. Er zijn tal van factoren die in rekening moeten worden gebracht om de beste strategie van elk individueel geval te bepalen en zo nodig tijdens het verdere verloop bij te sturen. De intensiteit en de beleving van de pijn zijn daarenboven niet gemakkelijk meetbaar, wat het nog moeilijker maakt om de risico-batenverhouding van een aanpak te evalueren. De laatste decennia is er veel meer aandacht dan vroeger om kankerpijn onder controle te krijgen en zo de kwaliteit van het leven van patiënten te verbeteren. Er wordt hiervoor terecht ook meer dan vroeger gebruikt gemaakt van opioïden (narcotische analgetica). Deze middelen worden echter ook meer en meer ingezet bij chronische niet-kankerpijn, in vele gevallen echter zonder duidelijke onderbouwing van een dergelijke aanpak. Het wordt steeds duidelijker dat dit dikwijls leidt tot een ongunstige risico-batenverhouding, en dat opioïden bij niet-kankerpijn restrictiever moeten worden gebruikt. Meer hierover in deze Folia.

Een meer specifiek, maar niet zo afgelijnd pijnsyndroom is fibromyalgie. Ook hier is de pijnstilling een onderdeel van de aanpak. Er zijn geen eenvoudige richtlijnen om die pijnstilling te realiseren. In deze Folia wordt een poging gedaan om de plaats van geneesmiddelen bij fibromyalgie te bepalen.

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 Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

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 (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, 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), H. Marsily, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, 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 of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

OPIOÏDEN BIJ DE BEHANDELING VAN CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN

De pijnladder die 30 jaar geleden opgesteld werd door de WGO, is een belangrijk hulpmiddel dat geleid heeft tot een betere aanpak van kankerpijn in de palliatieve zorg. Er wordt daarbij gebruik gemaakt van onder andere de opioïden. Naast hun gebruik in de palliatieve zorg worden de opioïden ook meer en meer gebruikt bij chronische niet-kankerpijn, dit door extrapolatie van de WGO-pijnladder. Op dit ogenblik is er echter geen hard bewijs van hun doeltreffendheid op lange termijn bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. Daarentegen zijn hun ongewenste effecten en medicamenteuze interacties talrijk en goed gedocumenteerd. De aanpak van chronische pijn moet multidisciplinair zijn; medicamenteuze behandeling vormt slechts één aspect van de aanpak. Wanneer overwogen wordt een behandeling met een opioïde te starten, moet de risicobatenverhouding zorgvuldig worden geëvalueerd.

De opioïden (vroeger narcotische analgetica genoemd) omvatten een brede waaier van moleculen met divers pijnstillend vermogen. Het betreft krachtige analgetica (buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, tapentadol), matig krachtige analgetica (pentazocine, pethidine, tilidine), maar ook weinig krachtige analgetica (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol).

Inleiding

Dertig jaar geleden werd door de WGO een pijnladder opgesteld die geleid heeft tot een rationeler gebruik van opioïden in het kader van pijnbestrijding bij palliatieve zorg. Het principe van de WGO-pijnladder is het opioïde, in langzaam toenemende dosis en pijnstillend vermogen op te bouwen, wanneer de pijn niet meer kan gecontroleerd worden door een niet-opioïd analgeticum. Zo kunnen vele kankerpatiënten adequaat behandeld worden voor pijn en krijgen ze meer comfort rond het levenseinde.

Daarentegen wordt momenteel in de meeste ontwikkelde landen, vooral in de

Verenigde Staten maar ook in Europa, een toenemend gebruik van opioïden buiten de palliatieve setting vastgesteld, wat ernstige vragen oproept. In de Verenigde Staten gaat de alarmerende toename van het gebruik van deze geneesmiddelen gepaard met een toename van het aantal overlijdens en opnames in een spoedgevallendienst omwille van misbruik¹. Dit toegenomen gebruik is te verklaren door de extrapolatie van de WGO-pijnladder naar de behandeling van chronische niet-kankerpijn (bijvoorbeeld artrosepijn of neuropathische pijn, lage rugpijn), zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor dit gebruik. Indien beslist wordt een dergelijke behandeling te starten, moet de risicobatenverhouding hiervan zorgvuldig worden geëvalueerd en moet de patiënt duidelijk geïnformeerd worden over het beoogde doel van de behandeling; de situatie moet ook regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Werkzaamheid

Er is onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik van opioïden de controle van chronische niet-kankerpijn en het fysieke

functioneren op lange termijn verbetert.¹⁻⁴ Enerzijds heeft dit te maken met het feit dat de meeste studies over de werkzaamheid van opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn minder dan 6 weken duurden, en dat de methodologische kwaliteit van de studies dikwijls onvoldoende is.² Anderzijds kunnen de teleurstellende resultaten over de doeltreffendheid van de behandeling op lange termijn verklaard worden door het feit dat gehoopt wordt om chronische niet-kankerpijn op dezelfde manier te kunnen behandelen als kankerpijn of acute pijn, d.w.z. op basis van de WGO-pijnladder. De mechanismen betrokken bij kankerpijn of acute pijn lijken echter verschillend van deze bij chronische niet-kankerpijn. Wanneer pijn evolueert naar chroniciteit, treden veranderingen op in cerebrale verbindingen (onder andere ter hoogte van de hippocampus), en wordt de pijn eerder in verband gebracht met hersencircuits die een rol spelen in emotie en beloning, dan met deze die een rol spelen in nociceptie^{9,10}.

Veiligheid

Opioïden veroorzaken vele ongewenste effecten, alsook afhankelijkheid en tolerantie die tot misbruik kunnen leiden. De ongewenste effecten nemen toe met de dosis van het opioïde^{1-4,7}. Het gaat om cognitieve stoornissen, verminderd welzijn en vermindering van de levenskwaliteit, hormonale stoornissen en toename van het aantal ongevallen^{1,3}. Andere goed bekende ongewenste effecten zijn obstipatie, nausea en braken, slaperigheid, orthostatische hypotensie en respiratoire depressie (zie Repertorium, hoofdstuk 8.3.). Een recente retrospectieve cohortstudie⁸ toont dat het risico van *all cause* mortaliteit 1,64 maal ho-

ger is met een langwerkend opioïde (morphine of oxycodon met vertraagde afgifte, fentanylpleisters) dan met een anti-epilepticum of een tricyclisch antidepressivum gebruikt voor dezelfde indicaties. Opioïden kunnen ook betrokken zijn bij belangrijke medicamenteuze interacties, bijvoorbeeld met alcohol of benzodiazepines. De arts moet in dat geval waakzaam zijn bij de analyse van de risico-batenverhouding van de behandeling. Voor meer details in verband met de medicamenteuze interacties van opioïden verwijzen we naar het Repertorium (hoofdstuk 8.3.) en de Folia van mei 2016 i.v.m. serotoninesyndroom.

Aanbevelingen

- Gezien hun ongunstige risico-batenverhouding buiten het kader van de palliatieve zorg, en van de behandeling van kankerpijn en acute pijn, zijn de opioïden geen eerste keuze bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn.
- Volgens de in maart 2016 door de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁷ gepubliceerde aanbevelingen, is de aanpak van chronische niet-kankerpijn niet beperkt tot medicamenteuze behandeling, maar moet deze geïntegreerd worden in een globale en multidisciplinaire aanpak, met inbegrip van niet-medicamenteuze maatregelen zoals kinesiotherapie, technieken voor stressmanagement of verbetering van de slaap, gewichtsverlies of cognitieve gedragstherapie.⁵⁻⁷
- Indien medicamenteuze behandeling nodig is, zijn niet-opioïde analgetica, dikwijls paracetamol of NSAID's, de eerstekeuzemiddelen. De doeltreffendheid van deze geneesmiddelen is echter soms beperkt en sommige ervan, vooral de NSAID's, veroorzaken niet te verwaarlo-

zen ongewenste effecten [in verband met chronische pijn, zie ook hoofdstuk 8.1. in het Repertorium]⁷.

- Bij falen van de andere behandelingen, kunnen opioïden met grote voorzichtigheid gebruikt worden in het kader van ernstige aandoeningen zoals destructieve reumatoïde artritis, sikkelcelanemie, bepaalde vormen van ernstige neuropathische pijn [zie Transparantiefiche "Neuralgie"] of ernstige collageenziekten, maar ze zijn geen eerstekeuzebehandeling.⁴
- Wanneer het pijnstillend effect niet meer voldoende is, is het belangrijk de situatie opnieuw te evalueren vooraleer te beslissen de dosis te verhogen, gezien de dosis bepalend is voor het ontstaan van ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik.
- In tegenstelling tot slaperigheid, die meestal slechts optreedt gedurende de eerste dagen, is obstipatie een ongewenst effect waarvoor geen tolerantie optreedt, en starten van een preventieve laxerende behandeling is dan ook aangewezen bij de aanvang van de behandeling.

Enkele epidemiologische gegevens

De Verenigde Staten zijn de grootste verbruikers van opioïden; tussen 1999 en 2010 is de verkoop van deze geneesmiddelen verviervoudigd, met een parallele stijging van het aantal overlijdens en hospitalisaties ten gevolge van misbruik.¹

Uit een Noorse studie² blijkt dat het voorschrijven van opioïden in rusthuizen tussen 2000 en 2011 toegenomen is van 10,9% tot 23,8%. Het meest opvallende resultaat van deze studie is het voorschrijven van krachtige opioïden (buprenorfine, fentanyl, morfine, oxycodon) dat toegenomen is van 1,9% in 2000 tot 17,9% in 2011.

Op basis van cijfers van het RIZIV is er de laatste 15 jaar een sterke toename in het voorschrijven van de meeste opioïden.

Deze cijfers stemmen tot nadenken maar zijn moeilijk te interpreteren omdat men niet weet of ze overeenkomen met een toename van inadequaat gebruik of aan een toename van behandelingen voor kankerpijn.

-
- 1 Ballantyne J. et al. WHO analgesic ladder : a good concept gone astray. (Editorial) *BMJ* 2016 (doi: 10.1136/bmj.i20.)
 - 2 Reidun S. et al. Analgesic prescribing patterns in Norwegian nursing homes from 200 to 2011 : trend analyses of four data samples. *Age and Ageing* 2016; 45: 54-60 (doi: 10.1093/ageing/afv184.)
 - 3 Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013; 346: 1-8 (doi: 10.1136/bmj.f2937.)
 - 4 Franklin G. et al. Opioids for chronic non cancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-84 (doi: 10.1212/WNL.0000000000000839.)
 - 5 *Minerva* 2015; 14: 39 (www.minerva-ebm.be/nl/article/1333)
 - 6 Thomas D. et al. Reflexion on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain (Editorial). *J Intern Med* 2015; 278: 92-4 (doi: 10.1111/joim.12345.)
 - 7 Dowell D. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA* 2016; 18:1-49 (doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.)
 - 8 Ray WA. et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-23 (doi: 10.1001/jama.2016.7789.)
 - 9 Hashmi JA et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013; 136: 2751-68.
 - 10 Mutso A. et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology* 2013; 111: 1065-76. (doi:10.1152/jn.00611.2013)

AANPAK VAN FIBROMYALGIE

Fibromyalgie wordt gekenmerkt door chronische, verspreide pijn, zowel boven als onder de gordel, in associatie met symptomen zoals vermoeidheid en slaap- en stemmingsstoornissen; er is geen sprake van ontsteking of afwijkingen van het spierweefsel. Er bestaat discussie over fibromyalgie als ziektebeeld op zich en over het nut van diagnosestelling. Niet-medicamenteuze maatregelen (educatie, gedragstherapie, fysieke inspanning) zijn essentieel. Enkele geneesmiddelen zijn onderzocht, maar voor geen enkel geneesmiddel wordt fibromyalgie als indicatie vermeld in hun Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). De evidentie voor eender welk geneesmiddel is zwak, en het effect is gemiddeld gezien gering tot matig. Voor amitriptyline, duloxetine en pregabaline zijn er aanwijzingen dat bij een minderheid van de behandelde patiënten matige tot substantiële pijnstilling kan bekomen worden, maar het merendeel van de patiënten zal geen voordeel ondervinden.

“Fibromyalgie” wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van chronische, verspreide pijn, zowel boven als onder de gordel, in associatie met een of meerdere van volgende symptomen: verhoogde drukpijngevoeligheid (aanwezigheid van zogenaamde *tender points* of drukpunten), uitgesproken vermoeidheid, slaapstoornissen, stemmingsstoornissen, cognitieve disfunctie. De oorzaak van fibromyalgie is niet bekend. Er worden geen structurele of functionele afwijkingen in het spierweefsel gevonden, en er is geen ontsteking. Veeleer wordt abnormale pijnverwerking in het centrale zenuwstelsel als oorzaak vermoed; ook sociale en psychologische factoren en omgevingsfactoren spelen een rol in het ontstaan en aanhouden van fibromyalgie.

Er bestaat nog veel discussie of “fibromyalgie” op zichzelf als ziektebeeld bestaat, en over het nut van diagnosestelling bestaat evenmin unanimititeit: volgens sommigen is de diagnosestelling een voorbeeld van overmedicalisering, volgens anderen kan deze bij

de patiënt een zekere geruststelling bieden, onnodige onderzoeken vermijden, en de start zijn van een poging om de symptomen aan te pakken. De tentatieve diagnose wordt louter op klinische grond gesteld (pijn en de lokalisatie ervan, aanwezigheid en ernst van vermoeidheid, slaapstoornissen, geheugenproblemen, hoofdpijn, prikkelbare darm, stemmingsstoornissen), na uitsluiten van andere (bv. auto-immune) aandoeningen; er worden geen specifieke afwijkingen gevonden bij beeldvorming of bloedonderzoek. Zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze behandelingen worden voorgesteld.¹

Niet-medicamenteuze maatregelen

Niet-medicamenteuze maatregelen betreffen onder andere uitleg over de aard en het beloop van de aandoening, over het belang van aanpassingen van de levensstijl en over de te verwachten winst van niet-medicamenteuze en medicamenteuze maatregelen. Aanpassingen van de levensstijl zijn o.a. stressreductie en verbetering van het slaap-

1 *BMJ* 2014;348:g1224 (doi:10.1136/bmj.g1224) ; *JAMA* 2014;311:1547-55 (doi:10.1001/jama.2014.3266) ; *Ann Rheum Dis* 2013;72:955-62 (doi:10.1136/annrheumdis-2011-201249) ; *La Revue Prescrire* 2008 ;28 :763-8 ; *Ann Rheum Dis* 2016 online publicatie op 04/07/16 (doi :10.1136/annrheumdis-2016-209724)

patroon, gedragstherapie (vooral cognitieve gedragstherapie) en fysieke inspanning (vooral aerobe training). De onderbouwing voor deze maatregelen is beperkt, maar in alle bronnen is er toch unanimiteit dat zij een belangrijke plaats hebben in de aanpak van patiënten met fibromyalgie, met vooral een gunstig effect op het functioneren.

Medicamenteuze aanpak

- “Fibromyalgie” wordt voor geen enkel geneesmiddel als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, situatie op 01/08/16). Voor duloxetine (een antidepressivum, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer), pregabaline (een anti-epilepticum) en milnacipran (een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer die niet beschikbaar is in België) werd de indicatie “fibromyalgie” enkele jaren geleden aangevraagd door de verantwoordelijke bedrijven, maar geweigerd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA); het EMA besloot dat de werkzaamheid onvoldoende bewezen was.²

- De meeste studies over geneesmiddelen bij fibromyalgie zijn van korte duur (maximum 6 maanden). Er zijn in deze studies uitgebreide exclusiecriteria waardoor de extrapolatie naar patiënten in de dagelijkse praktijk beperkt is. Het effect dat bekomen wordt op pijn en levenskwaliteit is gering tot matig, en de klinische relevantie van het effect voor de meeste patiënten wordt betwijfeld. Hieronder worden enkele details gegeven voor de geneesmiddelen die worden voorgesteld bij fibromyalgie. Waar beschikbaar worden de resultaten van een *Cochrane Review* vermeld.

- *Analgetica*
 - *Paracetamol* is niet onderzocht bij fibromyalgie.
 - Een aantal *NSAID's* zijn in enkele kleinschalige studies onderzocht maar ze bleken niet werkzamer dan placebo.
 - De gegevens over *tramadol* zijn te beperkt (1 kleinschalige studie, in combinatie met paracetamol) om een uitspraak te doen en om tramadol aan te bevelen in deze indicatie. *Andere opioïden* (vroeger *narcotische analgetica* genoemd) kunnen evenmin worden aangeraden. Er is een gebrek aan onderbouwing, en er zijn de ongewenste effecten (o.a. afhankelijkheid). Er zijn daarenboven aanwijzingen dat opioïden de pijn bij fibromyalgie kunnen verergeren. [In verband met gebruik van opioïden bij niet-kankerpijn, zie elders in dit nummer]
- *Antidepressiva*
 - Voor *amitriptyline* (25 à 50 mg p.d. in studies over 6 tot 24 weken) toont een *Cochrane Review* dat 36% (range 22% - 60%) van de patiënten op amitriptyline “≥ 30% pijnverlichting” hadden ten opzichte van 12% (range 2% - 19%) van de patiënten onder placebo.³ Dit komt overeen met een *Number Needed to Treat* (NNT) van ongeveer 4; dit betekent dat ongeveer 4 patiënten dienden te worden behandeld om ten opzichte van placebo bij één bijkomende patiënt minstens 30% pijnverlichting te bekomen.
 - Voor *duloxetine* (60 mg p.d. in studies over max. 12 weken) toont een *Cochrane Review* een NNT van 8 (95%-BI 4 tot 21) voor het eindpunt “≥ 50%

2 www.ema.europa.eu, klik “Search document library”, zoektermen: “EMA/590296/2008” (voor duloxetine), “EMA/814249/2009” (voor milnacipran), “EMA/464033/2009” (voor pregabaline)

3 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242 (doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub2.)

pijnverlichting” (dit betekent dat 8 patiënten dienden te worden behandeld om ten opzichte van placebo bij één bijkomende patiënt minstens 50% pijnverlichting te verkrijgen), en een NNT van 6 (95%-BI 3 tot 12) voor het eindpunt “≥ 30% pijnverlichting”.⁴

- SSRI's zijn onderzocht, maar de gegevens zijn onvoldoende om een uitspraak te doen.
- *Anti-epileptica*^{5,6}
 - Voor *pregabalin* (300, 450 of 600 mg p.d., de meeste studies 6 weken) toont een *Cochrane Review* de beste resultaten voor de dosis van 450 mg p.d.: de NNT bedroeg 9,8 (95%-BI 7,0 tot 16) voor het eindpunt “≥ 50% pijnverlichting”, en bedroeg 6,6 (95%-BI 5,0 tot 9,8) voor het eindpunt “≥ 30% pijnverlichting”.
 - Voor *gabapentine* is de beschikbare evidentie (één studie) te beperkt om een uitspraak te doen.

Wanneer in een netwerkmeta-analyse gepubliceerd in *Annals of the Rheumatic Diseases* enkel rekening gehouden werd met de stu-

dies met minstens 100 patiënten, werd alleen voor duloxetine en pregabalin een statistisch significant effect op pijn en levenskwaliteit gevonden, dat echter beschouwd werd als klein en klinisch niet relevant.

Conclusie

De onderbouwing van het effect van de geneesmiddelen voorgesteld bij fibromyalgie is zwak. Voor amitriptyline, duloxetine en pregabalin is er wel enige evidentie van een gunstig effect op de pijn bij een beperkt aantal patiënten: een minderheid ondervindt matige (daling met 30% tot 50%) tot substantiële (daling met minstens 50%) pijnstilling. Bij een pijnstilling van minstens 30% kan men wel een gunstige impact op levenskwaliteit en functioneren verwachten. Het effect dient afgewogen te worden tegenover de mogelijke ongewenste effecten en interacties (zie in dit verband het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium). Op dit ogenblik blijft de voorkeur gaan naar de niet-medicamenteuze benadering.

4 Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115 (doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.)

5 Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD007938 (doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.)

6 Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567 (doi: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.)

Recente informatie juli-augustus 2016

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

- De specialiteit **Hemangirol®** (hoofdstuk 1.5.), op basis van **propranolol** onder vorm van siroop, is vergund voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom wanneer systemische therapie vereist is, zoals bij levens- of functiebedreigend hemangioom. De behandeling kan worden gestart bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot

5 maanden en dit moet gebeuren door een gespecialiseerd geneesheer in een gecontroleerde ziekenhuisomgeving. De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 6 maanden.

Hemangiomen zijn vasculaire benigne tumoren die meestal spontaan verdwijnen tijdens de eerste levensjaren; in ongeveer 90% van de gevallen is de tumor volledig verdwe-

nen tegen de leeftijd van 9 jaar. Sommige hemangiomen kunnen echter, omwille van hun omvang en/of lokalisatie, leiden tot ernstige en levensbedreigende complicaties zoals visusstoornissen of ademhalingsmoeilijkheden: bij deze kinderen is een systemische behandeling aangewezen. Propranolol per os blijkt werkzaam dan placebo en even werkzaam als corticosteroiden per os, de vroeger meest gebruikte behandeling voor regressie van het hemangioom. Behandeling met propranolol heeft een gunstiger profiel qua ongewenste effecten dan systemische corticosteroiden. De voornaamste ongewenste effecten van propranolol vastgesteld bij baby's zijn bradycardie, bronchospasme en hypoglykemie. Voorzichtigheid is geboden bij baby's die borstvoeding krijgen van een moeder die geneesmiddelen neemt die kunnen interageren met β -blokkers.¹

- **Defibrotide (Defitelio®▼**; hoofdstuk 2.1.) is een antitromboticum met als indicatie de behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte bij hematopoëtische stamceltransplantatie. Het gaat om een weesgeneesmiddel.²

- **Synjardy®▼** (hoofdstuk 5.1.10.) is een vaste associatie van **empagliflozine** (een gliflozine, hoofdstuk 5.1.9.) en **metformine** (hoofdstuk 5.1.2.).³ Het hypoglykemiërende effect van de gliflozinen (syn. SGLT2-inhibitoren) is gebaseerd op een vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie. De posologie bedraagt 10 à 25 mg empagliflozine en 1700 à 2000 mg metformine in twee doses. De ongewenste effecten zijn deze van de bestanddelen, en voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met

verminderde nierfunctie gezien het risico van nierstoornissen en ketoacidose met de gliflozinen [zie ook Geneesmiddelenbewaking in Folia september 2015]. Het voordeel van een dergelijke vaste associatie in termen van therapietrouw moet afgewogen worden tegenover de meer beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing. In de EM-PA-REG studie werd met empagliflozine, ondanks een vergelijkbare controle van de glykemie, een beperkte daling van de cardiovasculaire mortaliteit vastgesteld, vergeleken met placebo. Hoe de resultaten van deze studie moeten geïnterpreteerd worden is momenteel niet duidelijk [zie ook Folia november 2015].

- **Gardasil 9®▼** (hoofdstuk 12.1.1.11.) is het derde vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) dat beschikbaar komt in België. Cervarix®, Gardasil® en Gardasil 9® bevatten HPV-types 16 en 18, die verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker; Gardasil 9® bevat daarenboven de types 31, 33, 45, 52 en 58, verantwoordelijk voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. Gardasil® en Gardasil 9® bevatten ook types 6 en 11, verantwoordelijk voor minstens 90% van de genitale wratten. De indicatie van Gardasil 9® in de SKP luidt: "Preventie van premaligne lesies en carcinoomen van de cervix, vulva, vagina en anus en preventie van genitale wratten door HPV-types aanwezig in dit vaccin." Bij vrouwen (16 - 26 jaar) die HPV-negatief waren op het ogenblik van de vaccinatie, was Gardasil 9® even doeltreffend als Gardasil® qua preventie van hooggradige cervicale, vulvaire en vaginale lesies door types 16 en 18, en qua im-

1 *La Revue Prescrire* 2015;35:246-50 ; www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, zoekterm "Hemangioli"

2 *La Revue Prescrire* 2015;35:418-9 ; www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, zoekterm "defibrotide"

3 www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, zoekterm "Synjardy"

munogeniciteit. Bij deze zelfde vrouwen was er met Gardasil 9®, ten opzichte van Gardasil®, een bescherming van meer dan 95% tegen hooggradige cervicale, vulvaire en vaginale letsels door types 31, 33, 45, 52 en 58 (30 gevallen op 6.017 vrouwen versus 1 geval op 6.016 vrouwen na maximaal 54 maanden follow-up). Bij meisjes en jongens van 9 - 15 jaar, en bij mannen van 16 - 26 jaar zijn er geen gegevens op klinische eindpunten, maar Gardasil 9® was bij hen minstens even immunogeen als bij vrouwen van 16 - 26 jaar. De ongewenste effecten betreffen vooral reacties ter hoogte van de injectieplaats (erytheem, zwelling); deze zijn frequenter dan met Gardasil® (erytheem 34% versus 25%; zwelling 40% versus 30%). Bij de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie (meisjes van 10 tot 14 jaar) bestaat het vaccinatieschema uit 2 doses (zie Repertorium voor details). Gardasil 9® wordt niet terugbetaald (situatie op 05/07/16); voor de gratis vaccinatie via de school van jonge meisjes wordt op dit ogenblik door beide Gemeenschappen Cervarix® aangeboden (situatie op 05/07/16).⁴

- **Zinc Aguettant®**, een intraveneuze infusieoplossing op basis van **zinkgluconaat** (hoofdstuk 14.1.6.), is aangewezen als supplement in geval van parenterale voeding of van bewezen ernstig tekort. De ongewenste effecten bij gebruik van hoge doses zijn vooral: stijging van de amylasen, spijsverteringsstoornissen, hartritimestoornissen, anemie en trombocytopenie.

- De specialiteit **Visken®** (hoofdstuk 1.5.), op basis van **pindolol**, een β -blokker, is uit de markt genomen. Er bestaat in België

geen specialiteit meer op basis van pindolol.
- De specialiteit **Vytoros®** (hoofdstuk 7.3.1.) op basis van **alprostadil**, onder vorm van urethrale crème, is uit de markt genomen. Alprostadil is nog beschikbaar in oplossing voor intracaverneuze injectie (zie 7.3.1.) voor gebruik bij erectiestoornissen, en in intraveneuze of intra-arteriële oplossing (zie 1.14) om de ductus arteriosus opnieuw te openen of open te houden bij pasgeborenen met bepaalde hartafwijkingen.

- **Chloroquine (Nivaquine®)**; hoofdstuk 11.3.2.1.), dat soms nog gebruikt wordt voor de preventie van malaria, is uit de markt genomen in België. Chloroquine wordt nog slechts zelden gebruikt in bepaalde gebieden van Latijns-Amerika waar nog geen resistentie tegen *Plasmodium falciparum* bekend is. Volgens de aanbevelingen van de WGO⁵ en het Instituut voor Tropische Geneeskunde⁶ berust malariaprofylaxe in zones A en B voornamelijk op insectenwerende maatregelen. In de zeldzame gevallen waar medicamenteuze profylaxe toch aangewezen is in zone B, kan Nivaquine® ingevoerd worden vanuit het buitenland of kan chloroquine vervangen worden door hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil® 2 compr. van 200 mg in 1 dosis 1 maal per week; indicatie niet vermeld in de SKP) dat ook gebruikt wordt bij bepaalde reumatische aandoeningen (zie 9.2.1.).

- De specialiteit **Incivo®** (hoofdstuk 11.4.5.), op basis van **telaprevir**, een antiviraal middel bij chronische hepatitis C, is uit de markt genomen. Er bestaat in België geen specialiteit meer op basis van telaprevir.

4 *NEJM* 2015;372:711-23 (doi: 10.1056/NEJMoa1405044), met editoriaal 775-6 (doi: 10.1056/NEJMe1415742) en brieven (2016;372:2566-9); *MMWR* (CDC, Verenigde Staten) van 27 maart 2015 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm); www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, zoekterm "Gardasil 9"

5 <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World.jpg>

6 <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nmalaria.htm>

INHALATIECORTICOSTEROÏDEN: RISICO VAN PNEUMONIE BIJ PATIËNTEN MET COPD

In de TORCH-studie, een grootschalige gerandomiseerde studie met fluticason bij COPD-patiënten, werd een verhoogd risico van pneumonie vastgesteld [zie Folia april 2007]. Een dergelijk risico werd na dien ook gezien in meta-analyses van gerandomiseerde studies en in verschillende observationele studies, zowel met fluticason als met andere inhalatiecorticosteroiden. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft dit risico onlangs geëvalueerd. Het besluit van het PRAC is als volgt.

- De analyse van de gegevens uit gerandomiseerd onderzoek bevestigt een verhoogd risico van pneumonie (toename met 40 tot 70 %) bij patiënten met COPD die behandeld worden met een inhalatiecorticosteroid. De gegevens uit observationele studies sluiten volledig aan bij de gegevens uit gerandomiseerd onderzoek.
- Het is niet bewezen dat dit risico verschilt voor de verschillende inhalatiecorticosteroiden.
- In sommige, maar niet alle studies, wordt dosisafhankelijkheid van het risico vastgesteld.
- Men kan zich niet uitspreken over de eventuele invloed van gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (o.a.

langwerkende β -agonisten) op het risico van pneumonie.

- Het risico van pneumonie wijzigt volgens het PRAC de risico-batenverhouding van inhalatiecorticosteroiden bij COPD niet.

In de SKP's en bijsluiters van alle inhalatiecorticosteroiden zal een waarschuwing worden toegevoegd in verband met het risico van pneumonie, waarbij ook zal benadrukt worden dat het klinisch beeld van pneumonie lijkt op dit van een COPD-exacerbatie.

Commentaar van het BCFI

De plaats van inhalatiecorticosteroiden is bij COPD beperkter dan bij astma. Enkel bij patiënten met ernstig (ESW tussen 30 en 50% van de voorspelde normale waarde) tot zeer ernstig (ESW < 30%) COPD die frequente exacerbaties vertonen, is aangetoond dat inhalatiecorticosteroiden het risico van exacerbaties reduceren. Indien na één jaar behandeling met het inhalatiecorticosteroid geen duidelijke daling van het aantal exacerbaties wordt vastgesteld, of indien er na een langere periode (bv. twee jaar) geen exacerbaties meer zijn opgetreden, is het aan te raden het inhalatiecorticosteroid te stoppen, met evaluatie na 3 maanden.

1 www.europa.eu > document library: zoekterm « inhaled corticosteroids pneumonia » ; http://www.fagg-afmps.be/nl/news/prac_maart_2016_start_van_nieuwe_referrals_en_aanbevelingen

