

- **Orkambi®**▼ (hoofdstuk 20.3.) is een vaste associatie van **ivacaftor** (reeds beschikbaar in monotherapie onder de specialiteitsnaam Kalydeco®) en **lumacaftor** voor de behandeling van mucoviscidose veroorzaakt door bepaalde mutaties van het gen dat codeert voor CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), betrokken bij de aanmaak van mucus. De voornaamste ongewenste effecten zijn dyspneu, diarree, nausea en hepatotoxiciteit. In de klinische studies leidde de associatie ivacaftor + lumacaftor ten opzichte van placebo tot een verbetering van de longfunctie

(gemeten met de ESW), en tot een vermindering van ongeveer 30 à 40% van de bronchiale exacerbaties waarbij ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotherapie nodig was. Het is echter niet duidelijk in welke mate deze associatie een meerwaarde betekent ten opzichte van ivacaftor alleen.⁸

- De specialiteit **Gynosoya®** (hoofdstuk 6.3.1.4.) die gebruikt werd voor de behandeling van warmte-opwellingen tijdens de menopauze, is uit de markt genomen. Er bestaat geen geneesmiddelen-specialiteit meer op basis van **fyto-oestrogenen**.

7 www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrad/

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) met editoriaal *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PROTONPOMPINHIBITOREN (PPI'S): RECENTE PUBLICATIES EN STAND VAN ZAKEN

Uit steeds meer observationele gegevens blijkt dat regelmatig gebruik van PPI's kan leiden tot zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten. Nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, botfracturen en malabsorptie van magnesium en vitamine B12 zijn beschreven. Hoewel een causaal verband tussen gebruik van PPI's en deze ongewenste effecten niet eenduidig is aangetoond en de frequentie ervan waarschijnlijk laag is, is het belangrijk de risico-batenverhouding van elke behandeling met PPI's o.a. in het licht van deze ongewenste effecten regelmatig te evalueren. Het is aangewezen PPI's enkel voor te schrijven voor onderbouwde indicaties, in de laagst mogelijke dosis en de nood voor behandeling regelmatig te herzien.

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden in België, zoals ook in andere landen, vaak en langdurig voorgeschreven. Onderbouwde indicaties van PPI's zijn voornamelijk refluxoesofagitis en preventie en behandeling van gastroduodenaal ulcus; er bestaan weinig studies over het gebruik bij dyspepsie die niet op reflux berust of bij andere gastro-intestinale klachten [zie Transparantiefiche Maagklachten]. De decennialange ervaring met

deze middelen geeft aan dat PPI's over het algemeen goed verdragen worden. De meest frequente ongewenste effecten zijn nausea, diarree, hoofdpijn en rash; rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling. Anderzijds zijn er steeds meer signalen over zeldzame, maar mogelijk ernstige, ongewenste effecten bij regelmatig gebruik van PPI's. De meeste gegevens

over deze ongewenste effecten berusten op observationeel onderzoek, een onderzoeksdesign dat heel gevoelig is aan verstorende variabelen en waaruit weliswaar een associatie, maar geen causaliteit kan afgeleid worden.

- **Nierlijden:** uit 2 recent gepubliceerde prospectieve cohortstudies blijkt regelmatig gebruik van PPI's het risico van *chronische nierinsufficiëntie* met 30-50% te verhogen vergeleken met niet-gebruik of gebruik van H₂-antihistaminica^{1,2}. Het was eerder al gekend dat gebruik van PPI's kan leiden tot *acute interstitiële nefritis* [zie Folia maart 2007], wat recent werd bevestigd in een aantal studies³.

- **Dementie:** in een recent gepubliceerde prospectieve cohortstudie bleek regelmatig gebruik van PPI's bij ouderen geassocieerd aan een ongeveer 40% verhoogd risico van het ontwikkelen van dementie, vergeleken met niet-gebruik⁴. Er is geen plausibel mechanisme bekend voor het ontstaan hiervan.

- **Gastro-intestinale infecties:** in een meta-analyse van observationele studies

bleek het gebruik van PPI's het risico van gastro-intestinale infecties, o.a. door *Clostridium difficile*, met 70% te verhogen, vergeleken met niet-gebruik³³ [zie ook Folia mei 2012].

- **Pneumonie:** de gegevens rond PPI-gebruik en risico van *community acquired pneumonia* (CAP) zijn niet eenduidig: in sommige studies werd een verhoogd risico van CAP vastgesteld, in andere studies niet³.

- **Osteoporose en fractuurrisico:** in een meta-analyse van observationele studies bleek regelmatig gebruik van PPI's het risico van osteoporotische fracturen te verhogen met ongeveer 30%³ [zie ook Folia april 2009].

- **Malabsorptie van magnesium en vitamine B₁₂:** voornamelijk bij langdurig gebruik van PPI's is hypomagnesiëmie [zie ook Folia juli 2013] en vitamine B₁₂-deficiëntie beschreven³.

- **Subcutane lupus erythematosus:** behandeling met PPI's zou in zeldzame gevallen leiden tot het ontwikkelen van subcutane lupus erythematosus [zie Folia februari 2016].

1 *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46 (doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193)

2 *J Am Soc Nephrol* 2016 (doi : 10.1681/ASN.2015121377), online publicatie 14/04/2016

3 *JAMA Intern Med* 2016;176:172-4 en *CMAJ* 2015 (doi: 10.1503 /cmaj.150570)

4 *JAMA Neurology* 2016 Feb 15 (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791) met editoriaal (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4931), online publicatie 01/04/2016