

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2011
Volume 38
Nummer 11

Geneesmiddelen die uit de handel zijn
genomen omwille van ongewenste
effecten: enkele reflecties

> **blz. 91**

Bevacizumab bij de behandeling van
leeftijdsgebonden maculadegeneratie

> **blz. 94**

Flash: advies van de Hoge
Gezondheidsraad over de
indicaties voor het toedienen van
immunoglobulinen

> **blz. 95**

Recente informatie oktober 2011

> **blz. 96**

Goed om te weten: recente aandacht
voor het mogelijke verband tussen
domperidon en risico van plotse dood

> **blz. 97**

Commentaren: keuze van een
anticonceptieve behandeling: enkele
aanvullingen i.v.m. het risico van
veneuze trombo-embolie

> **blz. 98**

Geneesmiddelenbewaking:
Pandemrix®: geen evidentie voor
Guillain-Barré syndroom, wel signalen
van narcolepsie?

> **blz. 99**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De lijst van de geneesmiddelen die de laatste 10 jaar uit de handel zijn genomen wegens ongewenste effecten is vrij lang en stemt tot nadenken. Enerzijds is het geruststellend dat de ongewenste effecten aan het licht kwamen, wat betekent dat het verder opvolgen van de risico-batenverhouding na commercialisering wel degelijk informatie oplevert. Anderzijds beklemtoon dit dat op het ogenblik van commercialisering niet alles gekend is: het is wel verontrustend dat deze gegevens soms al lang beschikbaar waren, maar zonder dat door het bedrijf of door de autoriteiten de gepaste maatregelen werden genomen. In deze Folia wordt toegelicht hoe men tot een beslissing kwam om deze geneesmiddelen uit de handel te nemen. Het is echter niet altijd eenvoudig om signalen van mogelijke ongewenste effecten te interpreteren en er de gepaste conclusies uit te trekken. Voor heel wat dergelijke signalen is het niet mogelijk te bepalen of er een causaal verband is tussen het gebruik van een geneesmiddel en de mogelijke ongewenste effecten. De studies die hierover duidelijkheid zouden moeten geven (dikwijls gecontroleerde gerandomiseerde studies) zijn in de praktijk soms niet uitvoerbaar omdat het bijvoorbeeld gaat om zeer zeldzame ongewenste effecten of ongewenste effecten die pas na zeer langdurig gebruik optreden, of omdat er soms onvoldoende geld en interesse voor is. Anderzijds ontbreken vaak de objectieve criteria om de risico's en de baten ten opzichte van elkaar af te wegen. In deze Folia komen dergelijke moeilijkheden aan bod bij de bespreking van het mogelijke verband tussen domperidon en het risico van plotse dood, en bij de bespreking van mogelijke ongewenste effecten van Pandemrix®.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffloux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

GENEESMIDDELEN DIE UIT DE HANDEL ZIJN GENOMEN OMWILLE VAN ONGEWENSTE EFFECTEN: ENKELE REFLECTIES

De laatste jaren zijn, ook in België, een aantal geneesmiddelen uit de handel genomen. Dit gebeurt soms om commerciële redenen, maar dikwijls omwille van ongewenste effecten. In dit artikel wordt daarover gereflecteerd. Het is duidelijk dat vooral in de eerste jaren na commercialisering, maar ook in een latere fase, aandacht voor het optreden van ongewenste effecten noodzakelijk is.

Het komt voor dat een geneesmiddel op een bepaald ogenblik niet meer beschikbaar is. Dit kan meerdere oorzaken hebben. Soms gaat het om productieproblemen, en is de onbeschikbaarheid slechts tijdelijk. Soms neemt de firma het geneesmiddel uit de handel om commerciële redenen; denken we maar aan het verdwijnen meerdere jaren geleden van hydrochloorthiazide en trimethoprim als monopreparaten (ze kunnen wel nog magistraal worden voorgeschreven). In dit artikel wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die omwille van ongewenste effecten uit de handel genomen worden, dit op initiatief van de firma of na een beslissing van de gezondheidsinstanties. In de tabel op pagina 92 wordt een lijst gegeven van geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten.

Enkele reflecties

- Ongewenste effecten komen vaak pas na commercialisering aan het licht. Pas dan wordt het geneesmiddel op grote schaal en voor lange tijd gebruikt, buiten de goed gecontroleerde omstandigheden van de klinische studies uitgevoerd in voorbereiding van de registratie (bv. ook bij patiënten met onderliggend lijden en met risico van interacties, die waren uitgesloten voor de klinische studies vóór commercialisering).

- Een aantal geneesmiddelen werd reeds

in de eerste jaren na commercialisering in België uit de handel genomen; voor lumiracoxib en rimonabant was dit zelfs binnen het jaar. Bijzondere aandacht voor het optreden van ongewenste effecten voor recent gecommercialiseerde geneesmiddelen is dan ook aangewezen; om deze reden worden in het Repertorium de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel gedurende de eerste drie jaren na commercialisering aangeduid met het symbool ▼.

- Voor een aantal geneesmiddelen vermeld in de tabel waren er reeds signalen van ernstige ongewenste effecten bij de klinische studies uitgevoerd vóór commercialisering, of waren er reeds belangrijke contra-indicaties op het ogenblik van de commercialisering, bv. voor rimonabant (contra-indicatie bij patiënten met depressie), voor sibutramine (contra-indicatie bij patiënten met cardiovasculair lijden), voor rosiglitazon (contra-indicatie bij patiënten met hartfalen).

- Voor sommige geneesmiddelen werden in de jaren vóór de terugtrekking reeds beperkingen opgelegd. Dit was het geval bv. voor cisapride (aflevering onderworpen aan bepaalde voorwaarden in 2003 en 2005, zie Folia februari 2003 en februari 2005), voor benzbromaron (beperking van de indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) tot tweedekeuzemiddel in 2002, zie Folia de-

Geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten

Jaar van terugtrekking	Jaar van commercialisering	Geneesmiddel	Reden van terugtrekking
2001	< 1987	Meerdere amfetamine-derivaten*	Pulmonale hypertensie [Folia november 1999, april 2002 en september 2006]
2001	1999	Cerivastatine (Cholstat®, Lipobay®)	Rhabdomyolyse [Folia september 2001]
2002	< 1987	Fenylpropranolamine (Nasapert®, Sinutab® oude samenstelling)	Cerebrale bloedingen [Folia december 2000 en april 2004]
2003 (associatie in 2007)	< 1987	Benzbromaron (Desuric®; + allopurinol Comburic®)	Hepatotoxiciteit [Folia december 2007]
2004	2000	Rofecoxib (Vioxx®, VioxxDolor®)	Cardiovasculaire events [o.a. Folia november 2004]
2005	< 1987	Thioridazine (Melleril®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [“Goed om te weten” van 27/01/05]
2005	2004	Valdecoxib (Bextra®)	Cardiovasculaire events en ernstige huidreacties [Folia mei 2005]
2006	< 1987	Efedrine per os (meerdere specialiteiten)	Cardiovasculaire en centrale ongewenste effecten [Folia april 2004 en april 2006]
2007	< 1987	Clobutinol (Silomat®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia oktober 2007]
2007	< 1987	Aprotinine (Trasylol®)	Verhoogde mortaliteit [Folia december 2007]
2007	1993 of 1994	Veralipride (Agregal®)	Centrale ongewenste effecten [Folia oktober 2007]
2007	1996	Nimesulide (Mesulid®)	Hepatotoxiciteit [Folia november 2007 en februari 2008]
2007	2007	Lumiracoxib (Prexigem®)	Hepatotoxiciteit [Folia september 2007 en december 2007]
2008	2008	Rimonabant (Acomplia®)	Psychiatrische ongewenste effecten [Folia november 2008 en december 2008]
2010	2001	Sibutramine (Reductil®)	Cardiovasculaire events [Folia februari 2010]
2010	2001	Rosiglitazon (Avandia®; + metformine Avandamet®)	Cardiovasculaire events [Folia oktober 2010]
2011	< 1987	Dextropropoxyfeen (Depronal®; + paracetamol Algophene®)	Ernstige toxiciteit bij overdosering [Folia november 2010 en februari 2011]
2011	1989 of 1990	Cisapride (Prepulsid®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia juli 2011]
2011	< 1987	Bufloamedil (Loftyl®)	Cardiale en neurologische ongewenste effecten [Folia juli 2011]

* De amfetaminederivaten fenfluramine (Fentrata®, Ponderal®) en dexfenfluramine (Isomeride®) werden in 1997 teruggetrokken van de markt omwille van risico van pulmonale hypertensie en hartkleplijden [zie Folia oktober 1997]

cember 2002), voor buflomedil (terugtrekking van de hooggedoseerde vormen in 2007, zie Folia februari 2007 en augustus 2007) en voor rosiglitazon (toevoeging aan de SKP in 2008 van contra-indicatie bij patiënten met acuut coronair syndroom en waarschuwing i.v.m. gebruik bij patiënten met ischemisch hartlijden).

- Bij de beslissing tot terugtrekking is vanzelfsprekend de risico-batenverhouding belangrijk: bv. voor sibutramine en rimonabant is het beperkt klinisch voordeel, naast het vinden van ongewenste effecten, een belangrijk element geweest bij de beslissing tot terugtrekking.

- Voor meerdere van deze geneesmiddelen stelt men zich de vraag waarom het zo lang geduurd heeft vooraleer ze teruggetrokken werden.

- In de commentaren en editoria's in de medische tijdschriften die volgden op de terugtrekking van bijvoorbeeld rosiglitazon wordt opgeroepen tot verbetering van het registratie- en geneesmiddelenbewakingsbeleid.

P.S. Bij deze reflecties denkt men zeker aan het probleem van benfluorex. Benfluorex is een amfetaminederivaat verwant met (dex) fenfluramine, en werd in 2009 in Frankrijk uit de handel genomen omwille van pulmonale hypertensie (benfluorex was in Frankrijk beschikbaar o.a. onder de specialiteitsnaam Mediator®, maar was nooit gecommercialiseerd in België). Er waren nochtans aanhoudende signalen van het induceren van pulmonale hypertensie sinds eind jaren '90.

Nota

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

[Vervolg van pagina 99]

Zoals vermeld in de Folia van september 2009 is het belangrijk om bij vaccinatiecampagnes de ongewenste effecten van dichtbij te volgen, vooral wanneer een vaccin onder tijdsdruk ter beschikking wordt gesteld, zoals dit het geval was met het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus. Het is raadzaam om op het ogenblik dat de diagnose van narcolepsie wordt gesteld, zelfs indien recent, na te gaan of de patiënt gevaccineerd werd met

Pandemrix® en wanneer de symptomen voor het eerst optraden; de symptomen zijn immers maar sluimerend aanwezig, en de diagnose van narcolepsie wordt soms pas laat gesteld. Indien Pandemrix® was toegediend, is het nuttig dit te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

[meer info via www.ema.europa.eu; zoekterm: Pandemrix]

BEVACIZUMAB BIJ DE BEHANDELING VAN LEEFTIJDGEBONDEN MACULADEGENERATIE

Bevacizumab (Avastin®) wordt frequent gebruikt via intravitreale injectie bij de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Deze indicatie wordt niet vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Avastin®, maar recente gegevens leveren wel evidentie van doeltreffendheid.

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) is een chronische en evolutieve degeneratieve aandoening van het netvlies, die optreedt na de leeftijd van 50 jaar en leidt tot een progressieve uitval van het centrale zicht. De voornaamste risicofactor is de leeftijd. Andere mogelijke risicofactoren zijn roken, genetische voorbeschiktheid, pigmentatiegraad, arteriële hypertensie, ultraviolette stralen en onevenwichtige voeding.

Twee inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), pegaptanib (Macugen®) en ranibizumab (Lucentis®) zijn geregistreerd voor de behandeling van LMD, en worden onder bepaalde voorwaarden terugbetaald voor deze aandoening [zie Folia december 2007]. In de Folia van december 2007 werd ook bevacizumab (Avastin®) besproken, een VEGF-inhibitor die als antitumoraal middel geregistreerd is maar dikwijls “off label” gebruikt wordt bij LMD: deze indicatie is niet vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP), en is niet terugbetaalbaar voor bevacizumab. Bevacizumab werd bij LMD vooral gebruikt omwille van de lage kostprijs, ondanks dat er nog geen bewijs van doeltreffendheid was.

Onlangs werden twee multicentrische gerandomiseerde gecontroleerde studies gepubliceerd waarin de doeltreffendheid van bevacizumab bij LMD werd onderzocht.

- In de eerste studie, de ABC-studie [*Avastin® (bevacizumab) for choroidal neovascularisation trial*,

131 patiënten], verschenen in de *British Medical Journal*, werd bevacizumab, toegediend via intravitreale injectie aan een dosis van 1,25 mg (om de 6 weken), vergeleken met de gangbare aanpak (pegaptanib, verteporfine). Deze studie toont een grotere doeltreffendheid van bevacizumab wat betreft de gezichtsscherpte, met weinig ernstige ongewenste effecten ter hoogte van de ogen. Het risico van systemische ongewenste effecten dient nog geëvalueerd te worden bij een bredere populatie.

- De tweede studie, de CATT-studie [*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*, 1.208 patiënten], een 2 jaar durende non-inferioriteitsstudie, vergeleek bevacizumab (1,25 mg via intravitreale injectie) met ranibizumab (0,5 mg via intravitreale injectie), en dit volgens een schema van maandelijkse toediening of van behandeling “volgens noodzaak” (d.w.z. bij aanwezigheid van tekenen van actieve neovascularisatie). De preliminaire resultaten (na 1 jaar) werden onlangs gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*. Uit deze resultaten blijkt dat bevacizumab en ranibizumab, toegediend volgens hetzelfde schema, een gelijkaardige verbetering van de gezichtsscherpte geven na één jaar behandeling. De resultaten tonen eveneens dat een behandeling “volgens noodzaak” met ranibizumab equivalent is aan een schema van systematische maandelijkse behandeling. Hoewel het aantal ernstige sys-

temische verwickelingen wat hoger is in de bevacizumab-groep, is dit verschil niet statistisch significant. De resultaten van deze studie na een follow-up van 2 jaar, evenals de resultaten van vijf momenteel lopende multicentrische vergelijkende studies zouden klaarheid moeten brengen.

De in de literatuur beschreven ongewenste effecten van de verschillende VEGF-inhibitoren die langs intravitreale weg worden toegediend, lijken gelijkaardig; het betreft vooral oculaire problemen (infecties en ontstekingen, cornealetsels, netvliesloslating, verergering van cataract, trombose, bloeding t.h.v. het oog, ...) maar mogelijk ook systemische effecten, vooral cardiovasculaire (bloeddrukverhoging, myocardinfarct, cerebrovasculair accident) omwille van de passage naar de algemene circulatie.

Hoewel deze resultaten over de doeltreffendheid van bevacizumab bij LMD bemoedigend zijn, moet men de aandacht vestigen op het feit dat voor Avastin®, in tegenstelling tot de twee andere VEGF-inhibitoren, deze indicatie niet vermeld wordt in de SKP en niet terugbetaalbaar is. We herinneren eraan dat indien een arts een geneesmiddel voorschrijft buiten de in de SKP vermelde aanbevelingen, hij hiervoor verantwoordelijk is op medisch-juridisch vlak. Indien toch beslist wordt bevacizumab te gebruiken, dient men de nodige maatregelen te nemen om de stabiliteit en steriliteit van het preparaat op basis van bevacizumab, na reconstitutie, te verzekeren.

Nota

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

Flash

-In 2010 verscheen het **advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) “Aanbevelingen aangaande de indicaties voor het toedienen van immunoglobulinen”** (advies nr. 8366; via <http://tinyurl.com/HGR-8366-immunoglobulinen>); dit advies is nu ook onderwerp van een artikel in *Acta Clinica Belgica* [2011;66:346-60]. Polyvalente immunoglobulinen hebben een belangrijke rol in de aanpak van een aantal klassieke indicaties zoals congenitale immuundeficiënties, ziekte van Kawasaki en posttransfusionele purpura. Ze worden echter ook meer en meer gebruikt bij allerlei andere aandoeningen die gepaard gaan met immuundeficiëntie en bij allerlei neurologische aandoeningen. Deze

nieuwe indicaties zijn niet altijd sterk onderbouwd. Door de toenemende vraag die hiervan het gevolg is en de soms onregelmatige bevoorrading, is het belangrijk dat op ogenblikken van schaarste aan deze immunoglobulinen verantwoorde keuzes kunnen gemaakt worden. Op vraag van het Geneesmiddelenagentschap (FAGG) heeft de Hoge Gezondheidsraad daarom de verschillende indicaties voor de toediening van polyvalente immunoglobulinen beschreven en gerangschikt in functie van prioriteit. In het advies is er ook aandacht voor de verschillende bereidingswijzen van immunoglobulinen uit plasma, hun ongewenste effecten en hun werkingsmechanisme.

Voor de "Recente Informatie" van november 2011, zie de rubriek "Goed om te weten" op onze website en de Folia van december 2011.

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

- Een **allergeenextract van vijf verschillende grassen voor sublinguaal gebruik (Oralair®▼)**; hoofdstuk 12.4.2.) wordt voorgesteld voor de behandeling van allergische rhinitis door graspollen bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar, na bevestiging door een positieve huidtest en/of de aanwezigheid van specifieke IgE-antilichamen tegen graspollen. De behandeling moet ongeveer 4 maanden vóór de geschatte aanvang van het pollenseizoen gestart worden en gedurende het ganse pollenseizoen voortgezet worden, en dit gedurende drie opeenvolgende seizoenen. De voornaamste ongewenste effecten zijn frequente lokale reacties (zwellings in de mond, jeuk). Hoewel het risico van ernstige allergische reacties (soms gaande tot anafylactische shock) minder hoog lijkt dan met allergeenextracten langs subcutane weg, kan een dergelijk risico niet uitgesloten worden. Het effect van dit allergeenextract voor sublinguaal gebruik op de symptomen van rhinoconjunctivitis en op het gebruik van symptomatische behandelingen (vooral orale H₁-antihistaminica en lokale corticosteroiden) is echter zeer beperkt t.o.v. placebo. Er zijn geen vergelijkende studies met subcutane allergeenextracten. [Zie ook Folia augustus 2011 en de Transparantiefiche "Hooikoorts"]

- De specialiteit **Nifedipine-Ratiopharm®** is van de markt teruggetrokken, en er bestaat geen preparaat meer op basis van **nifedipine met**

niet-vertraagde vrijstelling (hoofdstuk 1.6.1.). In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium werd vermeld dat gebruik van kortwerkende nifedipine af te raden is omwille van het risico van hypotensie en reflexe tachycardie.

- **Euphyllin®**, een inspuittbare specialiteit op basis van **theofylline** (hoofdstuk 4.1.7.), is niet meer beschikbaar voor gebruik in de ambulante praktijk. De plaats van theofylline in de aanpak van astma is zeer beperkt; theofylline is nog beschikbaar in comprimés met verlengde werking.

- De specialiteit **Acedicone®**, op basis van **thebacon** (hoofdstuk 4.2.1.), een narcotisch antitussivum, is van de markt teruggetrokken.

- De specialiteit **Permax®**, op basis van **pergolide** (hoofdstuk 10.6.2.), een dopamine-agonist (ergotderivaat), is van de markt teruggetrokken. Gezien de ongewenste effecten (vooral fibrotische inflammatoire reacties) was pergolide slechts aangewezen als tweedekeuzebehandeling bij de ziekte van Parkinson. Bij patiënten die pergolide kregen, wordt aanbevolen over te schakelen op een andere dopamine-agonist (niet-ergotderivaat).

- Op vraag van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), werd de **siroop** op basis van het anti-epilepticum **lacosamide (Vimpat®)**, hoofdstuk 10.7.2.7.) van de markt teruggetrokken. Er was met de siroop een kwaliteitsprobleem (ongelijke verdeling van het actieve bestanddeel) wat kon leiden tot over- of onderdosering. Lacosamide is nog altijd beschikbaar in comprimés.

RECENTE AANDACHT VOOR HET MOGELIJKE VERBAND TUSSEN DOMPERIDON EN RISICO VAN PLOTSE DOOD

[Zie ook “Goed om te weten” van 12/10/11 op onze website]

In Knack van 12 oktober 2011 verscheen een artikel over domperidon (Motilium® en andere specialiteitsnamen), waarin de Belgische farmacoloog Luc Hondeghem de alarmbel luidt over een mogelijk verband tussen inname van domperidon en het optreden van plotse dood. Dit artikel krijgt veel weerklank in de media.

Wat weet men over domperidon en het risico van plotse dood?

- Bij *intraveneus* gebruik van hoge doses domperidon ter preventie van braken door chemotherapie bij volwassenen werden zeldzame gevallen van ventrikularitmieën en plotse dood gerapporteerd; omwille van deze rapporten werden de parenterale vormen van domperidon reeds jaren geleden uit de handel genomen.

- Bij *orale* toediening van domperidon is het vermoeden van een risico van plotse dood vooral gebaseerd op de resultaten van drie patiënt-controle onderzoeken [*Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 216-23; *Drug Safety* 2010; 33: 1003-14; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 881-8]. De resultaten suggereren een toename van het risico van plotse dood, die dosisafhankelijk is en versterkt wordt door farmacokinetische interacties. Door extrapolatie van gegevens uit een van deze studies wordt in het artikel in Knack een schatting gemaakt van de incidentie van plotse dood door domperidon in België. Patiënt-controle studies laten toe signalen van ongewenste effecten te genereren, maar zij bezitten niet de bewijs-

kracht van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Verder zijn ook in Canada enkele gevallen gerapporteerd van “torsades de pointes” met domperidon, maar de causaliteit was moeilijk te beoordelen.

In het artikel “Aanpak van gastro-oesofageale reflux bij jonge kinderen” [Folia augustus 2011] was de conclusie dat “domperidon in verband is gebracht met verlenging van het QT-interval bij jonge kinderen, maar dat de gegevens schaars zijn, zeker over een eventueel risico van “torsades de pointes”.

Wat nu?

Bij de meeste patiënten wordt domperidon symptomatisch gebruikt voor het verlichten van banale klachten. In dergelijke gevallen weegt zelfs een geringe toename van een ernstig risico sterk door in de beslissing om een middel te gebruiken. In afwachting van meer gegevens lijkt het dan ook aangewezen om domperidon voorzichtig te gebruiken, zeker bij patiënten met andere risicofactoren voor “torsades de pointes” (zie Inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).

[Zie ook bericht van het FAGG van 26/10/11, via www.fagg.be, zoekterm: domperidon].

KEUZE VAN EEN ANTICONCEPTIEVE BEHANDELING: ENKELE AANVULLINGEN I.V.M. HET RISICO VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

In de Folia van juli 2010 verscheen een artikel over de keuze van een anticonceptieve behandeling. In wat volgt worden enkele aanvullingen gegeven i.v.m. het risico van veneuze trombo-embolie, enerzijds met orale anticonceptiva op basis van drospirenon, en anderzijds met de transdermale en vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie.

Orale anticonceptiva op basis van drospirenon

Twee recente observationele studies geven bijkomende argumenten voor een twee- tot drievoudig hoger risico van veneuze trombo-embolie bij vrouwen die een oraal anticonceptivum nemen op basis van drospirenon dan bij vrouwen die een oraal anticonceptivum nemen op basis van levonorgestrel [*Br Med J* 2011;340:d2139 (doi.10.1136/bmj.d2139) en d2151 (doi.10.1136/bmj.d2151) met editoriaal d2519 (doi.10.1136/bmj.2519)]. De incidentie van veneuze trombo-embolie met drospirenon-bevattende anticonceptiva bedroeg 23 per 100.000 vrouwen per jaar in de ene studie en 31 per 100.000 vrouwen per jaar in de andere studie; de incidentie met levonorgestrel-bevattende anticonceptiva bedroeg 9 per 100.000 vrouwen per jaar in de ene studie en 12,5 per 100.000 vrouwen per jaar in de andere studie. De odds-verhouding (schatting van het relatieve risico), gecorrigeerd voor leeftijd, bedroeg in de ene studie 2,7 (95 % betrouwbaarheidsinterval van 1,5 tot 4,7), in de andere studie 2,8 (95 % betrouwbaarheidsinterval van 2,1 tot 3,8). Naar aanleiding van deze nieuwe gegevens publiceerde het EMA een waarschuwing (via

www.ema.europa.eu (zoekterm: drospirenone; kies: "PhVWP Monthly Report May 2011") en de SKP's van de specialiteiten op basis van drospirenon (Yasmin®, Yasminelle® en Yaz®) werden in die zin aangepast.

Transdermale en vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie

In de Folia van juli 2010 werd vermeld dat het transdermale systeem (Evra®) meer ongewenste effecten geeft (spanning in de borsten, nausea en braken) en de vaginale ring (Nuvaring®) minder (met uitzondering van leukorroë en vaginale irritatie) dan orale anticonceptiva. Deze bewering heeft echter alleen betrekking op bepaalde ongewenste effecten zoals spanning in de borsten en nausea, en niet op het risico van veneuze trombo-embolie. De tekst moet daarom als volgt worden aangepast: "*De oestroprogestagenen langs vaginale weg in de vorm van een ring (Nuvaring®) of in de vorm van een transdermaal systeem (Evra®) bieden dezelfde risicobatenverhouding als de orale oestroprogestagenen. Ze vereisen geen dagelijkse inname maar er is geen evidentie dat hierdoor de therapietrouw op lange termijn verbeterd wordt. Uit een Cochrane review blijkt dat het transdermale systeem meer spanning in de borsten, nausea en braken zou veroorzaken dan de orale oestroprogestagenen, en dat de vaginale ring minder nausea, acne, prikkelbaarheid en depressie zou veroorzaken, maar meer leukorroë en vaginale irritatie dan de orale oestroprogestagenen.* Gegevens uit observationele studies suggereren ook dat het risico van trombo-embolie hoger is met het transdermale systeem dan met de orale oestroprogestagene associaties [zie Folia januari 2007 en maart 2008]."

PANDEMRIX®: GEEN EVIDENTIE VOOR GUILLAIN-BARRE SYNDROOM, WEL SIGNALLEN VAN NARCOLEPSIE ?

Pandemrix® was voor het influenzaseizoen 2009-2010 het enige vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus dat in België beschikbaar was; het bevatte een adjuvans [zie “Goed om te weten”-bericht van 28/10/09 op onze website]. Sinds het seizoen 2010-2011 is het pandemische H1N1-influenzavirus (“A/California/7/2009 of een verwante stam”) opgenomen in de seizoensgebonden influenzavaccins; deze bevatten geen adjuvans.

- De interesse voor het optreden van het **Guillain-Barré syndroom** na influenzavaccinatie komt voort uit de ervaring met het vaccin tegen varkensinfluenza dat in de Verenigde Staten in 1976 gebruikt werd: men neemt aan dat dit vaccin aanleiding heeft gegeven tot een verhoogde incidentie van verlamming door Guillain-syndroom binnen de 6 weken na vaccinatie. In de Folia van augustus 2010 werd reeds vermeld dat er geen evidentie is dat de pandemische vaccins gebruikt in het seizoen 2009-2010, waaronder Pandemrix®, het risico van Guillain-Barré verhoogden. De recent gepubliceerde resultaten van een patiënt-controle onderzoek, uitgevoerd in 5 Europese landen, zijn eveneens geruststellend: er werd geen verhoging van het risico gevonden bij patiënten die in 2009 met een vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus waren gevaccineerd. Pandemrix® was in de onderzochte populatie het meest gebruikte vaccin, maar ook andere pandemische vaccins waren gebruikt [BMJ 2011;343:d3908 (doi.10.1136/bmj.d3908) met editoriaal d4159 (doi.10.1136/bmj.d4159)].

- In de loop van 2010 werden gevallen van **narcolepsie** na vaccinatie met Pandemrix® gerapporteerd aan de Geneesmiddelenbewakingscentra van enkele Europese landen (vooral Zweden en Finland). Narcolepsie is een neurologische aandoening die meestal bij adolescenten gediagnosticeerd wordt. Het voornaamste kenmerk is de overmatige behoefte om overdag te slapen; er kan al of niet ook cataplexie (d.w.z. acute, tijdelijke verslapping van de skeletspieren) optreden. Een auto-immune component wordt vermoed. De incidentie van narcolepsie wordt geschat op ongeveer 1 geval per 100.000 personen per jaar. Het risico van narcolepsie door Pandemrix® werd recent geëvalueerd in retrospectieve cohortstudies in Finland en Zweden. De resultaten toonden een groter aantal gevallen van narcolepsie (met of zonder cataplexie) bij kinderen en adolescenten die gevaccineerd met Pandemrix® t.o.v. niet-gevaccineerde kinderen en adolescenten; er waren 3 tot 7 bijkomende gevallen van narcolepsie per 100.000 personen gevaccineerd met Pandemrix®. Of dit verband causaal is, en wat het mechanisme zou kunnen zijn, is niet duidelijk. Deze studies hebben wel geleid tot de aanbeveling van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) om Pandemrix® niet meer te gebruiken onder de leeftijd van 20 jaar, tenzij er geen alternatief beschikbaar is. Deze aanbeveling heeft op dit ogenblik geen praktische gevolgen gezien Pandemrix® niet meer beschikbaar is. Tot op heden zijn de seizoensgebonden influenzavaccins, niet in verband gebracht met narcolepsie.

[Vervolg op pagina 93]

