

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Maart 2013  
Volume 40  
Nummer 3

---

Langetermijnbehandeling met  
antipsychotica bij patiënten met  
schizofrenie

> **blz. 19**

---

Ursodesoxycholzuur in de aanpak van  
zwangerschapscholestase

> **blz. 23**

---

Recente informatie februari 2013

> **blz. 24**

---

De editie 2013 van het  
Gecommentarieerd  
Geneesmiddelenrepertorium

> **blz. 25**

---

Geneesmiddelenbewaking:  
geneesmiddelen tegen hoest en  
verkoudheid: risico-batenverhouding bij  
het kind

> **blz. 27**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

De zoektocht naar een optimale behandeling voor een patiënt met schizofrenie verloopt vaak via een pad met vele hindernissen. De patiënt is niet altijd overtuigd dat hij behandeld moet worden, wat de therapietrouw uiteraard niet ten goede komt. De geneesmiddelen die kunnen gebruikt worden, hebben niet altijd het gewenst effect, of het gewenst effect treedt pas op aan doses die ook belangrijke ongewenste effecten veroorzaken. De optimale behandelingsduur is onduidelijk. Daarenboven is er onduidelijkheid over wat binnen de antipsychotica de eerstekeuzepreparaten zijn in functie van de symptomen (vooral als er negatieve symptomen zijn) of in functie van de ongewenste effecten. Het is dus dikwijls een kwestie van *trial-and-error* om voor een individuele patiënt tot een goede keuze te komen. In deze Folia wordt aangegeven wat er als evidentie beschikbaar is om bij deze keuze te helpen.

Binnenkort komt de editie 2013 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium ter beschikking. Alle hoofdstukken worden jaarlijks herwerkt, dankzij de bijdrage van tal van experts. Daardoor is het Repertorium aan de actualiteit aangepast en is dit werk een betrouwbaar houvast voor gezondheidswerkers die met farmacotherapie te maken hebben. De beknoptheid en de focus op het rationele gebruik van geneesmiddelen maken het tot een praktisch werkinstrument. Ook voor deze editie waren er een paar speciale aandachtspunten die in deze Folia worden beschreven. Eén van de nieuwigheden is het vermelden van een benaderende prijs voor geneesmiddelen die enkel in het ziekenhuis worden gebruikt. Hierdoor krijgt de lezer toch wat zicht op de soms zeer hoge kostprijzen van deze middelen.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het 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](mailto: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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen

van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium;

postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

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

#### REDACTIERAAD

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, 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).

---

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 de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

## LANGETERMIJNBEHANDELING MET ANTIPSYCHOTICA BIJ PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie en verminderen, wanneer de behandeling wordt voortgezet, de kans op herval. Dit gunstig effect op de hervalfrequentie wordt bevestigd door een recente analyse van de *Cochrane Collaboration*. Deze analyse en andere recente gegevens confronteren ons echter opnieuw met de beperkingen van de studies en tonen hoe weinig conclusies kunnen getrokken worden in verband met de keuze van het antipsychoticum of de behandelingsduur. Ook blijven er vragen over het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen, op het sociale functioneren of op de cognitieve gedragswijzigingen, en is bijkomend onderzoek nodig naar de antipsychotica-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit op lange termijn. Bij de keuze van het antipsychoticum zal men zich vooral laten leiden door het individueel antwoord, de ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. de extrapyramidale symptomen, de metabole effecten zoals gewichtstoename, de seksuele stoornissen, sedatie), de therapietrouw en de kostprijs. Een depotpreparaat kan overwogen worden bij duidelijke problemen van therapietrouw met de dagelijkse orale preparaten.

Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en voortzetten van de behandeling vermindert de kans op herval. Over de langetermijnbehandeling blijven een aantal vragen echter onbeantwoord. De conclusie in eerdere Folia [februari 2006 en juni 2009] was dat de antipsychotica, zowel de klassieke antipsychotica als de “atypische” antipsychotica, geen homogene groep zijn qua doeltreffendheid (effect op de positieve, negatieve of depressieve symptomen) of qua risicoprofiel (extrapyramidale effecten, gewichtstoename, sedatie), en er werd vermeld dat volgens sommigen de opdeling in “klassieke” en “atypische” antipsychotica zou moeten verlaten worden. In een recent systematisch overzicht door de *Cochrane Collaboration* van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten met schizofrenie werd opnieuw het effect van antipsychotica bekeken op de kans op

herval, maar ook op een aantal andere relevante eindpunten (nood voor opname, levenskwaliteit...). De studies opgenomen in de Cochrane-analyse betroffen volgende antipsychotica (de middelen die in België niet beschikbaar zijn, worden met een sterretje aangeduid): chloorpromazine\*, chloorprotixeen\*, flufenazine\*, flufenazine depot\*, flupentixol depot, haloperidol, haloperidol depot, olanzapine, paliperidon, paliperidon depot, pimozide, propericiazine\*, quetiapine, risperidon, trifluoperazine\*, ziprasidon\*, zuclopenthixol.

### Doeltreffendheid

- Volgens de Cochrane-analyse verminderen antipsychotica de kans op herval met meer dan de helft: het aantal recidieven na behandeling gedurende 7 maanden à 1 jaar (primair eindpunt) bedroeg 27% met antipsychotica versus 64% met pla-

cebo; dit is een *Number Needed to Treat* (NNT) van 3 (95%-betrouwbaarheidsinterval 2 tot 3), d.w.z. dat in de studies 3 patiënten gedurende 1 jaar dienden te worden behandeld met een antipsychoticum in plaats van placebo om bij één patiënt minder een recidief te zien. Dit gunstig effect betrof zowel patiënten na een eerste episode, als patiënten die reeds meerdere episoden hadden doorgemaakt.

- Antipsychotica verminderden de kans op (her)opname: 10% versus 26%; NNT 5 (95%-BI 4 tot 9).
- Er was een gunstig effect van antipsychotica op agressief gedrag: NNT van 11 (95%-BI 6 tot 100).
- Er was een gunstig effect van antipsychotica op levenskwaliteit, maar de kwaliteit van de gegevens daaromtrent was zwak.
- Er waren te weinig gegevens om een gegronde uitspraak te doen over het effect op mortaliteit (preventie van zelfmoord versus toename van de mortaliteit door ongewenste effecten van antipsychotica) of op sociaal functioneren (bv. tewerkstelling).
- In verband met de doeltreffendheid van antipsychotica blijven een aantal vragen bestaan. Dit heeft te maken met de beperkingen van de studies (kleinschalig, korte duur, uiteenlopende eindpunten, hoog uitvalpercentage...). Onderzoek is meestal gericht op het effect op de positieve symptomen van schizofrenie (o.a. wanen, hallucinaties, verwardheid), maar te weinig op het effect op de negatieve symptomen (o.a. verlies van energie, weinig belangstelling voor sociale contacten), op het sociale functioneren of op de cognitieve gedragswijzigingen (bv. denkstoornissen).

## Ongewenste effecten

In de Cochrane-analyse waren gewichtstoename, bewegingsstoornissen en sedatie frequenter met de antipsychotica dan met placebo; de ongewenste effecten werden niet voor de verschillende antipsychotica apart geanalyseerd.

## Verschillen tussen de antipsychotica onderling

- De Cochrane-analyse toonde geen verschil in doeltreffendheid in termen van hervалpreventie tussen de klassieke antipsychotica en de “atypische” antipsychotica, maar het gaat om een indirecte vergelijking tussen placebogecontroleerde studies. Ook waren geen studies met clozapine ingesloten.
- In *Annals of Internal Medicine* verscheen onlangs een systematisch overzicht over de vergelijkende studies tussen de klassieke antipsychotica chloorpromazine (niet beschikbaar in België), flufenazine (niet beschikbaar in België), haloperidol en perfenazine (niet beschikbaar in België) en de “atypische” antipsychotica aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon (niet beschikbaar in België). Het valt op hoe weinig conclusies kunnen getrokken worden uit deze analyse; voor vele studies was er een hoog risico van bias (bv. geen blinding, inadequate rapportering van de eindpunten). De meeste verschillen in doeltreffendheid tussen klassieke en “atypische” antipsychotica waren volgens de auteurs klinisch niet of weinig relevant. De studieduur was meestal te kort om belangrijke ongewenste effecten zoals tardieve dyskinesie, diabetes, of de langetermijneffecten van gewichtstoename en hyperlipidemie te bestuderen.

- Alle antipsychotica kunnen extrapiramidale ongewenste effecten (parkinsonisme, acathasie, acute dystonie, tardieve dyskinesie) veroorzaken, en dit risico is dosisafhankelijk. Het risico is laag voor clozapine, terwijl haloperidol naar voor komt als een antipsychoticum met een hoog risico. Ook de andere antipsychotica verschillen onderling in de mate waarin ze extrapiramidale ongewenste effecten induceren.
- De meeste antipsychotica hebben een ongunstig effect op metabole parameters zoals gewicht, bloeddruk, lipiden- en glucosespiegel. Clozapine en olanzapine geven waarschijnlijk meer gewichtstoename, hyperglykemie en hyperlipidemie dan andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk. Regelmatige monitoring van de metabole parameters wordt aanbevolen tijdens behandeling met eender welk antipsychoticum; volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) is monitoring aangewezen vóór de start van de behandeling, 6 weken en 3 maanden na de start, en nadien jaarlijks, en dit ongeacht de leeftijd van de patiënt. Bijzondere aandacht dient te gaan naar patiënten die voor het eerst behandeld worden met een antipsychoticum, naar kinderen en adolescenten, en naar patiënten met uitgesproken gewichtstoename door het antipsychoticum.
- Er zijn dus nog steeds te weinig harde gegevens om gefundeerd een keuze te maken tussen de verschillende antipsychotica. De “atypische” antipsychotica vormen geen homogene klasse aangezien ze onderling op belangrijke kenmerken van elkaar verschillen (farmacologische eigenschappen, klini-

sche doeltreffendheid, ongewenste effecten), net zoals de klassieke antipsychotica. De indeling in “klassieke” en “atypische” antipsychotica, die nog frequent gehanteerd wordt in de literatuur, is dus weinig gegrond. In de richtlijn van NICE over schizofrenie (2009) en in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) wordt geen specifiek antipsychoticum als eerste keuze naar voren geschoven; ongewenste effecten (extrapiramidale effecten, gewichtstoename, sederend effect, seksuele functiestoornissen...) zullen de keuze in belangrijke mate mee bepalen (voor meer details over de ongewenste effecten verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Clozapine heeft een bewezen meerwaarde bij therapieresistente patiënten, maar dient omwille van de hematologische toxiciteit te worden voorbehouden voor patiënten met therapieresistente schizofrenie of met ernstige, niet te behandelen neurologische ongewenste effecten door andere antipsychotica.

### **Behandelingsduur**

Er zijn volgens de Cochrane-analyse te weinig studies om een gefundeerde uitspraak te doen over de doeltreffendheid bij behandeling langer dan 1 jaar; geen enkele studie duurde langer dan 3 jaar. Zoals in de Folia van februari 2006 vermeld, moet de duur van de behandeling individueel bepaald worden, in functie enerzijds van het antwoord en anderzijds van het risico van tardieve dyskinesie; enkel voor clozapine blijkt dat het risico van tardieve dyskinesie veel lager is dan voor de klassieke antipsychotica. Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) kan vooral

bij eerste episode-patiënten die relatief snel in remissie zijn (< 1 jaar na de start van de behandeling), een poging tot afbouw verantwoord zijn, maar dit onder welbepaalde voorwaarden (bv. blijvende monitoring met aandacht voor symptomen van herval), en de hogere kans op herval ten opzichte van voortgezette behandeling moet overwogen worden. Bij patiënten die reeds meerdere episoden hebben doorgemaakt, dient, volgens dezelfde richtlijn, de voorkeur steeds uit te gaan naar onderhoudsbehandeling.

### Therapietrouw

- Therapietrouw is een probleem met orale antipsychotica, en parenteraal toe te dienen depotpreparaten kunnen hier voordeel bieden. Of depotpreparaten ook leiden tot betere klinische uitkomsten, bijvoorbeeld wat hervalpreventie betreft, is uit de beschikbare gegevens niet uit te maken. De Cochrane-review kan hierover evenmin uitsluitsel geven, gezien het gaat om een indirecte vergelijking tussen placebogecontroleerde studies.

- De laatste jaren zijn ook depotpreparaten van de “atypische” antipsychotica beschikbaar gekomen: olanzapinepamoaat (Zyp-Adhera®), paliperidonpalmitaat (Xeplion®) en risperidon (Risperdal consta®). De studies met de depotpreparaten met “atypische” antipsychotica betreffen vooral kortetermijnstudies met als doel de *non-inferiority* ten opzichte van het orale preparaat met dezelfde molecule aan te tonen. Er zijn geen vergelijkende studies tussen depotpreparaten onderling. De kostprijs van een behandeling met depotpreparaten met “atypische” antipsychotica is veel hoger dan deze met depotpreparaten met klassieke antipsychotica.

- Volgens de NICE-richtlijn over schizofrenie zijn depotpreparaten te overwegen wanneer de patiënt hiervoor een voorkeur heeft, of wanneer er duidelijke problemen van therapietrouw zijn met de dagelijkse orale preparaten. NICE geeft geen voorkeur voor een of ander depotpreparaat. Volgens de auteurs van een artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin* blijven depotpreparaten met klassieke antipsychotica een goede keuze.

### Enkele referenties

- Anoniem. Second generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50:102-5 (doi:10.1136/dtb.2012.08.0127)
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:114-26 (doi:10.1038/nrendo.2011.156)
- Farmacotherapeutisch Kompas, via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
- Hartling L., Abou-Setta A.M., Dursun S. et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second generation medications. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, online op website <http://annals.org/journal.aspx> op 14/08/12 (doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525)
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. doi:10.1002/14651858.CD008016.pub2. Een publicatie verscheen ook in *The Lancet* 2012;379:2063-71 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6), met commentaar 2030-1 (doi:10.1016/s0140-6736(12)60406-1)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care; NICE clinical guidelines CG82 (maart 2009), via <http://www.nice.org.uk/CG82fullguideline>
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via [www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf](http://www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf)

## URSODESOXYCHOLZUUR IN DE AANPAK VAN ZWANGERSCHAPSCHOLESTASE

De plaats van ursodesoxycholzuur (UDCA) in de aanpak van zwangerschapscholestase is niet duidelijk: mogelijk is er een beperkt effect op de jeuk en de biochemische parameters, maar er is geen bewijs dat de behandeling de foetale morbiditeit of mortaliteit zou verbeteren. Hoewel “zwangerschapscholestase” niet vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product, wordt UDCA vaak gebruikt in deze indicatie.

Zwangerschapscholestase treedt vooral op in het laatste trimester van de zwangerschap en wordt gekenmerkt door hevige jeuk. De diagnose wordt gesteld op basis van de klachten van jeuk, de afwezigheid van rash en de biochemische parameters (verhoogd serumgehalte aan galzuren en gestegen transaminasen). De prognose voor de moeder is goed, maar de aandoening gaat gepaard met een verhoogde foetale morbiditeit en mortaliteit, zeker bij een concentratie aan galzuren boven de 40  $\mu\text{mol/l}$ . In het verleden werden meerdere geneesmiddelen, waaronder dexamethason en het aminozuur S-adenosyl-L-methionine, onderzocht voor de aanpak van zwangerschapscholestase; ze bleken niet werkzaam dan placebo.

Zwangerschapscholestase wordt vaak behandeld met ursodesoxycholzuur (UDCA), een galzuur dat de samenstelling van het galvocht verandert. Er zijn echter weinig klinische studies die de werkzaamheid van dit middel in deze indicatie onderbouwen. De auteurs van een Cochrane-review besloten in 2001 dat er te weinig gegevens waren om het veralgemeende gebruik van UDCA aan te bevelen [*Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4. Art. No.: CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493]. In een recente meta-analyse bleek UDCA werkzaam dan placebo wat betreft jeuk en biochemische parameters;

wat betreft foetale uitkomsten waren de verschillen niet significant [*Gastroenterology* 2012 (doi:10.1053/j.gastro.2012.08.004)]. In een Britse studie verschenen na de zoekdatum van deze meta-analyse werd UDCA 2 x 500 mg daags vergeleken met placebo [*Br Med J* 2012;344:e3799 (doi:10.1136/bmj.e3799)]. Een klinisch relevante verbetering van de jeuk werd vooraf gedefinieerd als een vermindering met 30 mm op een visueel analoge schaal van 0 tot 100 mm. Behandeling met UDCA verlaagde de intensiteit van de jeuk met slechts 16 mm, een statistisch significant, maar klinisch weinig relevant verschil. Omwille van gebrek aan statistische power, kan ook in deze studie geen uitspraak gedaan worden over een eventueel effect op foetale uitkomsten.

Of een behandeling met UDCA het risico van foetale problemen vermindert, is dus tot op heden niet aangetoond; grotere studies met meer statistische power zijn nodig om dit te onderzoeken. In de beschikbare studies werden met UDCA geen ernstige problemen gezien, noch bij de moeder, noch bij de foetus. Er waren met name geen argumenten voor een verhoogd risico van teratogeniteit, maar UDCA werd dan ook meestal laat in de zwangerschap toegediend. De belangrijkste ongewenste effecten van UDCA zijn diarree en reversibele leverstoornissen.



De “Recente informatie” van maart 2013 is reeds beschikbaar in de rubriek “Goed om te weten” op onze website en zal gepubliceerd worden in de Folia van april 2013.

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

- **Pirfenidon (Esbriet® ▼**, hoofdstuk 12.3.2.13.) is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen, voorgesteld voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonaire fibrose. De voornaamste ongewenste effecten van pirfenidon zijn huidrupties, fotosensibilisatiereacties, gastro-intestinale last en verhoging van de leverenzymen, evenals de ongewenste effecten van de immunosuppressiva in het algemeen (bv. verhoogd risico van infecties). Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib in de Inleiding van het Repertorium). In een placebogecontroleerde studie leidde pirfenidon tot een lichte verbetering van de ademhalingsfunctie, maar er werd geen effect gezien op de verergering van de fibrose op lange termijn of op de mortaliteit. Gezien de risico-batenverhouding lijkt de plaats van pirfenidon zeer beperkt. Het gaat om een weesgeneesmiddel. [*La Revue Prescrire* 2012;32:888-91]
- **Diënogest** is een niet-androgeen progestageen dat reeds beschikbaar was in associatie met estradiol voor orale anticonceptie (als sequentieel preparaat) of voor hormonale substitutie na de menopauze. De ongewenste effecten van diënogest zijn vergelijkbaar met deze van de andere progestagenen met weinig androgeen effect. Twee nieuwe specialiteiten op basis van diënogest zijn beschikbaar.
  - De specialiteit **Visannette®** (hoofdstuk 6.6.1.) bevat alleen **diënogest** en wordt voorgesteld voor de behandeling van endometriose.
  - De specialiteit **Louise®** (hoofdstuk 6.2.1.1.) is een nieuwe monofasische oestroprogestagene associatie **op basis van ethinylestradiol en diënogest**, voor orale anticonceptie. Deze associatie is niet doeltreffender dan de andere oestroprogestagene associaties voor anticonceptie. Het profiel van ongewenste effecten met nieuwere progestagenen zoals diënogest is niet goed bekend, vooral wat betreft het tromboembolische risico. Wanneer anticonceptie gewenst is en bij afwezigheid van contra-indicatie, is een oestroprogestagene associatie van de tweede generatie (bv. op basis van ethinylestradiol en levonorgestrel) de eerste keuze voor de meeste vrouwen [zie Folia juli 2010, november 2011 en februari 2013].
- De specialiteit **Tredaptive®** (hoofdstuk 1.12.4.) op basis van de associatie nicotinezuur + laropripiant, die voorgesteld werd voor de behandeling van dyslipidemieën, is van de markt teruggetrokken naar aanleiding van een aanbeveling door de *Committee for Me-*



*dical Products for Human Use* (CHMP) [via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/01/news\\_detail\\_001694.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/01/news_detail_001694.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)]. Deze aanbeveling gebeurde naar aanleiding van nieuwe gegevens afkomstig uit een grote studie (HPS2-THRIVE, nog niet gepubliceerd) waarbij de associatie nicotinezuur + laropirant samen met een statine

niet leidde tot een significante vermindering van het aantal majeure cardiovasculaire events in vergelijking met een statine alleen; daarenboven werd een verhoogde incidentie van ernstige niet-fatale ongewenste effecten gezien bij patiënten behandeld met deze associatie. Het CHMP heeft dan ook beslist dat de risico-batenverhouding van de associatie nicotinezuur + laropirant ongunstig is.

---

## DE EDITIE 2013 VAN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM

De nieuwe editie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (2013) wordt op dit ogenblik gedrukt en wordt binnenkort verspreid. De gedrukte versie bevat de specialiteiten gecommmercialiseerd in België op 1 januari 2013. In de elektronische versie van het Repertorium op onze website ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)) worden de inleidende tekstdelen aangepast aan de gedrukte versie 2013, maar de specialiteiten worden maandelijks geüpdatet.

- Zoals elk jaar werden de **inleidende teksten** van de verschillende hoofdstukken geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Met deze inleidende teksten wordt getracht de geneesmiddelen te situeren, met hun voor- en nadelen. Ze geven de *state of the art* op farmacotherapeutisch vlak, zonder in te gaan op alle mogelijke details. Voor informatie rond ongewenste effecten en interacties en rond het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie verder) is het selecteren van de klinisch relevante informatie niet altijd gemakkelijk, temeer daar de gezaghebbende bronnen daarover niet altijd unaniem zijn.

- De **hospitaalgeneesmiddelen** - dit zijn de geneesmiddelen waarvoor geen publieksprijs bestaat, en die in principe enkel in het ziekenhuis worden gebruikt - worden in het Repertorium reeds lang aangeduid met "H.G.", en enkel de kleinste verpakking wordt voor deze geneesmiddelen vermeld. Vanaf deze editie van het Repertorium wordt voor de hospitaalgeneesmiddelen een benaderende prijs per verpakking vermeld: we geven de buitenbedrijfsprijs op 1 januari 2013 + 6% btw. Dit is de prijs die zou betaald worden aan de ziekenhuisapothek als er geen terugbetaling is. Om te benadrukken dat de vermelde prijs slechts benaderend is, wordt deze vermeld tussen vierkante haakjes en cursief gedrukt. Met deze informatie wil het BCFI de voorschrijver en de apotheker informeren en sensibiliseren over de soms zeer hoge kostprijs van deze geneesmiddelen. De prijzen van de hospitaalgeneesmiddelen op de website worden voorlopig niet geüpdatet.

- Voor de **vaccins** (hoofdstuk 12.1.) zijn de allergene bestanddelen die anafylaxis kunnen veroorzaken, opnieuw nagekeken, dit naar aanleiding van het advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) “Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen” (Advies nr. 8802, via <http://tinyurl.com/HGR-8802-anafylaxie>). Het gaat om de antibiotica neomycine, polymyxine B en streptomycine, en om gelatine, gist, latex en kippenei-eiwitten. Aanwezigheid van deze bestanddelen wordt als nota bij het product vermeld. Meer aandacht voor dit advies van de HGR volgt in een van de volgende nummers van de Folia.
- Voor de **geneesmiddelen voor oftalmologisch** gebruik (hoofdstuk 16) zijn de aanwezige bewaarmiddelen als nota bij het product toegevoegd. Deze informatie is nuttig omdat sommige bewaarmiddelen zoals benzalkoniumchloride, allergische reacties kunnen uitlokken.
- De **antidota bij intoxicaties en de chelatoren** zijn gebundeld in één hoofdstuk (20.1.).
- Voor de rubrieken “**Zwangerschap en borstvoeding**” houden we zoveel mogelijk rekening met de gegevens die betrekking hebben op de mens; problemen bij het dier zijn vaak niet voorspellend voor wat gebeurt bij de mens, maar uitgesproken problemen bij het dier worden toch vermeld. We hantieren volgende criteria.
  - De meest ernstige problemen zijn vet gedrukt.
  - Bij bewezen teratogeniteit en/of embryotoxiciteit melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd is.
  - Bij vermoeden van teratogeniteit en/of embryotoxiciteit, of wanneer perinatale problemen kunnen optreden, melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden is; de risico’s voor moeder en kind moeten grondig afgewogen worden tegenover het voordeel van de behandeling.
- Indien er in het Repertorium voor een geneesmiddel of een klasse van geneesmiddelen geen rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” aanwezig is, betekent dit dat er geen verontrustende gegevens gevonden werden in de literatuur of in de SKP. Dit betekent uiteraard niet dat veiligheid kan aangenomen worden. [Zie ook Inl.2. en Inl.6.4.]
- De **CYP-interactietabellen** zijn geüpdatet volgens onze geijkte methodologie beschreven in Inl.2. Er is nu ook een **tabel toegevoegd met de substraten, inhibitoren en inductoren van P-glycoproteïne (P-gp)**: tabel Id. P-glycoproteïne heeft een pompfunctie ter hoogte van bepaalde celmembranen, en regelt zo in- en uitstroom van substraten, bv. ter hoogte van de gastro-intestinale tractus, de nieren, de gal, de hersenen. P-gp vermindert de intestinale resorptie van substraten, verhoogt de hepatische en renale eliminatie van substraten, en vermindert de opname van substraten in de hersenen. Inhibitoren van P-gp verhogen de plasmaconcentratie van substraten, inductoren van P-gp verlagen hun plasmaconcentratie. Voor vele substraten, inhibitoren en inductoren van P-gp is er belangrijke overlap tussen P-gp en CYP3A4. De P-gp-tabel (tabel Id) is opgesteld volgens de geijkte methodologie gebruikt voor de CYP-interacties (zie Inl.2. en Inl.6.3.).
- De informatie rond **QT-verlenging en torsades de pointes door geneesmiddelen** in Inl.6.1. werd bijgewerkt in functie van het artikel dat daarover verscheen in de Folia van november 2012. Een tabel met de geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is, wordt vermeld in Inl.6.1.

### GENEESMIDDELEN TEGEN HOEST EN VERKOUDHEID: RISICO-BATENVERHOUDING BIJ HET KIND

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) heeft de risico-batenverhouding herzien van de geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid bij kinderen. Deze evaluatie heeft geleid tot volgende maatregelen. De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter voor het publiek van deze geneesmiddelen worden momenteel in die zin aangepast.

- **Antitussiva en guaifenesine:** het gaat om de antitussiva cloperastine, codeïne en zijn derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine en thebacon), dextromethorfan, folcodine, levodropropizine, noscapine en pentoxyverine, en om het expectorans guaifenesine.
  - Al deze producten worden gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.
  - Codeïne en derivaten worden voorschriftplichtig; deze beslissing geldt voor alle leeftijden.
- **Vasoconstrictoren voor nasaal gebruik:** het gaat om efedrine, fenylefrine, nafazoline, oxymetazoline, tramazoline en xylometazoline.
  - Al deze producten krijgen de aanbeveling om de behandeling te beperken tot maximaal 5 dagen, en zoutoplossingen te gebruiken als eerste keuze; deze aanbeveling geldt voor alle leeftijden.
  - Efedrine, fenylefrine, nafazoline en tramazoline worden gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 7 jaar.
- **Geneesmiddelen onder vloeibare vorm:** een veiligheidsdop wordt verplicht om accidentele massieve inname te vermijden.

#### Discussie

- De beslissing om de **antitussiva** te contra-indiceren bij kinderen jonger dan 6 jaar is gebaseerd op de negatieve risico-batenverhouding in deze leeftijdsgroep: de posologie-aanbevelingen zijn

niet onderbouwd gezien specifieke doseringsstudies bij kinderen meestal ontbreken, en de doeltreffendheid is onvoldoende aangetoond. Daarenboven zijn ernstige ongewenste effecten gerapporteerd, vooral bij jonge kinderen. De ongewenste effecten zijn vooral het gevolg van accidentele overdosering (o.a. respiratoire depressie), met soms fatale afloop.

- De beslissing om **codeïne en derivaten** (dihydrocodeïne, ethylmorphine, thebacon) op medisch voorschrift te plaatsen, is gebaseerd op het risico van ernstige ongewenste effecten, o.a. convulsies, respiratoire depressie, alsook de mogelijkheid van misbruik en van afhankelijkheid bij chronisch gebruik. Deze ongewenste effecten zijn te wijten aan het morfine-achtig effect, dat groter is voor codeïne en derivaten dan voor de andere antitussiva.
- De beslissing om **guaifenesine** te contra-indiceren bij kinderen jonger dan 6 jaar is vooral gebaseerd op het gebrek aan gegevens over doeltreffendheid in deze leeftijdsgroep.
- De beslissing om de **nasale preparaten op basis van de vasoconstrictoren** efedrine, fenylefrine, nafazoline en tramazoline te contra-indiceren bij kinderen jonger dan 7 jaar is gebaseerd op hun nauwe therapeutisch-toxische marge en het feit dat ernstige ongewenste effecten zoals hypertensie en convulsies gerapporteerd zijn, ook bij gebruik van de pediatrische vormen. Er zijn geen ernstige problemen beschreven met pediatrische vormen van xylometazoline en oxymetazoline, en daarom werd voor deze middelen beslist om de gebruiksvoorwaarden bij kinderen niet te wijzigen.

#### Nota

De beslissingen van het FAGG gelden ook voor de magistrale en officinale bereidingen.

