

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
April 2013
Volume 40
Nummer 4

Adviezen van de Hoge Gezondheidsraad
over vaccinatie

> **blz. 28**

Advies van de Hoge Gezondheidsraad
over gebruik van fluoridehoudende
tandpasta's

> **blz. 31**

Flash: antibiotische behandeling
versus appendectomie

> **blz. 31**

Tiotropium ook bij astma?

> **blz. 32**

Aanpak van orthostatische hypotensie

> **blz. 33**

Recente informatie maart 2013

> **blz. 34**

Flashes

- Corticosteroiden en neuropsychiatrische
ongewenste effecten

> **blz. 35**

- Inhalatiecorticosteroiden en effect
op uiteindelijke lengte op volwassen
leeftijd

> **blz. 35**

Geneesmiddelenbewaking

- Mededeling van het FAGG:
aanvulling bij de brief over orale
oestroprogestagene associaties voor
anticonceptie en risico van veneuze
trombo-embolie

> **blz. 36**

- Pandemrix® en narcolepsie

> **blz. 36**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

- Anafylactische reacties na vaccinatie zijn uiterst zeldzaam. Toch is het belangrijk te weten onder welke omstandigheden het risico van een dergelijke reactie kan verhoogd zijn en welke allergenen hierbij een rol spelen. Op die manier kan men de gepaste voorzorgen nemen en een maximale veiligheid garanderen. De aanpak van een anafylactische reactie is echter geen parate kennis omdat dit zo zelden voorkomt. Een ander probleem is dit van de immuuncompromitteerde patiënt die moet gevaccineerd worden. Op basis van twee adviezen van de Hoge Gezondheidsraad wordt over dit alles in deze Folia een en ander toegelicht.
- Orthostatische hypotensie komt vrij frequent voor, maar over de aanpak ervan vindt men maar weinig onderbouwde gegevens. Voor de zeldzame geneesmiddelen die orthostatische hypotensie als indicatie hebben in hun Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) kunnen geen overtuigende studies gevonden worden op basis waarvan ze als doeltreffende behandeling zouden kunnen aanbevolen worden. In deze Folia wordt de mogelijke medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van orthostatische hypotensie kritisch bekeken.
- De oestroprogestagene associaties voor anticonceptie komen de laatste tijd in de media frequent aan bod, vooral in verband met veneuze trombo-embolie als ongewenst effect. Het is belangrijk dat men op de hoogte is van de ongewenste effecten en kan kiezen voor het middel met de beste risico-batenverhouding. In deze Folia wordt dieper ingegaan op de informatie die men al dan niet moet verzamelen en afwegen vooraleer een oestroprogestagene associatie voor anticonceptie voor te schrijven.

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 Gecommentarieerd 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, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

ADVIEZEN VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad OVER VACCINATIE

Recent verschenen twee adviezen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) i.v.m. vaccinatie. Hierna volgt een bespreking van deze adviezen.

Advies nr. 8802 “Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen” (<http://tinyurl.com/HGR-8802-anafylaxie>)

Anafylaxie is een gekende, maar uiterst zeldzame verwikkeling na vaccinatie. Voor vaccinatie in het algemeen wordt de incidentie geschat op 0,65 gevallen per miljoen doses; de incidentie voor het vaccin tegen mazelen-bof-rubella is hoger en wordt geschat op 10 gevallen per miljoen doses.

De allergenen aanwezig in vaccins, die anafylaxie kunnen veroorzaken

Het gaat om volgende allergenen (tussen de haakjes wordt vermeld welke vaccins het betreffende allergeen bevatten, situatie op 01/01/13). Voor *thiomersal* en *aluminium-zouten* zijn enkel lokale allergische reacties gerapporteerd, geen systemische reacties.

• Antibiotica

- *neomycine* (Boostrix Polio®, FSME Immun®, Havrix®, Imovax Polio®, Infanrix Hexa®, Infanrix-IPV®, Inflexal V®, Intanza®, MMR VaxPro®, Priorix®, Priorix Tetra®, Provarivax®, Rabipur®, Revaxis®, Tetravac®, Twinrix®, Vaccin tegen rabiës Merieux HDCV®, Varilrix®, Vaxigrip®);
- *polymyxine B* (Boostrix Polio®, Imovax Polio®, Infanrix Hexa®, Infanrix-IPV®, Inflexal V®, Revaxis®, Tetravac®);
- *streptomycine* (Imovax Polio®, Revaxis®, Tetravac®).

- *Gelatine* (Provarivax®, MMR VaxPro®).
- *Gist* (Engerix B®, Fendrix®, Gardasil®, HBVaxPro®, Infanrix Hexa®, Twinrix®).

- *Latex in de naaldbeschermer of stamper* (FSME Immun®, Menjugate®, Menveo®).
- *Kippenei-eiwitten* (de influenzavaccins α -Rix®, Inflexal V®, Influxac S®, Intanza® en Vaxigrip®, Epaxal®, Stamaril®). De hoeveelheid kippeneiwitten in deze vaccins kan problemen stellen bij personen met allergie voor eieren. De HGR stelt daarentegen dat de vaccins tegen mazelen-bof-rubella zonder speciale voorzorgsmaatregelen mogen toegediend worden aan personen die allergisch zijn voor kippeneieren, zelfs als er in het verleden een anafylactische reactie op het eten van eieren is opgetreden. De bof- en mazelencomponenten worden immers tegenwoordig vervaardigd op culturen van fibroblasten van kippenembryo's, en de concentratie van de kippenei-eiwitten is te laag om allergie te veroorzaken. Ook het vaccin tegen rabiës Rabipur® en het vaccin tegen tekenencefalitis FSME Immun® worden vervaardigd op culturen van fibroblasten van kippenembryo's, en men kan er dus van uitgaan dat ook deze vaccins veilig kunnen worden toegediend aan personen allergisch voor kippeneieren. Er dient opgemerkt dat in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de vaccins tegen mazelen-bof-rubella (MMR VaxPro®, Priorix®, Priorix Tetra®) en van Rabipur® en FSME Immun® wel nog gewaarschuwd

wordt i.v.m. mogelijke overgevoelighedsreacties bij personen met voorgeschiedenis van allergie op eieren.

Voorzorgen

- De HGR benadrukt de noodzaak om vóór vaccinatie systematisch te bevragen over antecedenten van anafylaxie op een vorige dosis van het vaccin en op mogelijke overgevoeligheid voor de allergenen die anafylaxie kunnen veroorzaken.

- Indien er geen aanwijzingen zijn van een verhoogd risico van anafylaxie, kan ambulant gevaccineerd worden. De HGR raadt echter aan elk kind na de vaccinatie gedurende 15 minuten onder toezicht te houden, epinefrine (adrenaline) bij de hand te hebben om zo nodig eerste hulp te kunnen verlenen, en te beschikken over de mogelijkheid om de hulpdiensten telefonisch te contacteren.

- In geval van verhoogd risico van anafylaxie moet getracht worden meer informatie te bekomen. Eventueel kan beslist worden om in hospitaalmilieu te vaccineren. Vaccinatie is gecontra-indiceerd in geval van anafylaxie na toediening van een vorige dosis van het vaccin, en bij voorgeschiedenis van anafylaxie op hogervermelde allergenen.

Aanpak van anafylaxie

- Voor een algemene beschrijving van de behandeling van anafylaxie wordt verwezen naar Inl.7.3. van het Repertorium.

- Epinefrine (adrenaline) is de hoeksteen van de behandeling van anafylaxie. Ambulant heeft intramusculaire toediening in de anterolaterale zijde van de dijspier de voorkeur; intraveneuze toediening mag enkel gebeuren door een gespecialiseerd team, onder cardiale monitoring. De HGR raadt aan om epinefrine in ampullen van 1 mg/ml te gebruiken (Adrenaline Tartrate Sterop®). Er bestaan ook auto-injectoren voor eenmalig gebruik met 0,15 of 0,3 mg epinefrine per dosis, maar volgens de HGR zijn de vaste dosis epinefrine, de korte naald en de korte houdbaarheid van dergelijke auto-injectoren nadelig bij het gebruik in het kader van anafylaxie na vaccinatie.

De dosis epinefrine bedraagt 0,01 mg/kg (maximum 0,5 mg) van een 1/1.000-oplossing (d.w.z. 1 mg/ml-oplossing). Dit stemt overeen met volgende leeftijdsspecifieke doseringen:

< 1 jaar	0,05 - 0,1 ml
1 - 2 jaar (\pm 10 kg)	0,1 ml
2 - 3 jaar (\pm 15 kg)	0,15 ml
4 - 6 jaar (\pm 20 kg)	0,2 ml
7 - 10 jaar (\pm 30 kg)	0,3 ml
11 - 12 jaar (\pm 40 kg)	0,4 ml
13 jaar en ouder	0,4 - 0,5 ml

De dosis mag na 5 minuten herhaald worden indien er geen klinische verbetering optreedt.

Advies nr. 8561 “Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen” (<http://tinyurl.com/HGR-8561-vacc-immuno>)

- Bij patiënten met immunodpressie als gevolg van een aandoening of een immunosuppressieve behandeling dient bij vaccinatie de verwachte doeltreffendheid te worden afgewogen tegen het risico van ongewenste effecten. Bij patiënten met immunodpressie kan het immuunantwoord op levende en niet-levende vaccins verminderd zijn. Daarenboven is er bij toediening van levende vaccins risico van gedissemineerde infectie door het vaccinivirus. In het advies van de HGR worden aanbevelingen gegeven over toediening van levende en niet-levende vaccins in een aantal specifieke situaties zoals hiv-infectie, transplantatie van vaste organen, beenmerg- of stamceltransplantatie en chronische aandoeningen met een beperkte immunosuppressie (bv. diabetes, nierfalen).

- Vaccinatie bij patiënten met immunodpressie werd besproken in de Folia van mei 2010; vaccinatie bij patiënten met verminderde immuniteit door hiv-infectie in het bijzonder kwam aan bod in de Folia van mei 2008. De aanbevelingen die in deze artikels worden gegeven, blijven *up to date* en stemmen overeen met het advies van de HGR.

- Het is moeilijk om eensluidende conclusies te trekken over de werkzaamheid van vaccinatie bij patiënten met immunodpressie. Dit is zelden op directe wijze (d.w.z. door meten van het aantal ziekte-

gevallen) onderzocht. In een beperkt aantal situaties is het antwoord op de vaccinatie onderzocht door bepaling van de antistoffen, maar dit is niet steeds de optimale maat voor de reële bescherming na vaccinatie.

- In het advies van de HGR worden ook aanbevelingen gegeven over vaccinatie van personen in de directe omgeving van de immuungedepimeerde patiënt.

- Bij personen in de directe omgeving wordt jaarlijkse vaccinatie tegen influenza aangeraden.
- Voor huisgenoten wordt ook vaccinatie tegen mazelen-bof-rubella en tegen varicella aangeraden wanneer de huisgenoot nog geen immuniteit voor deze infecties heeft verworven.
- Personen in de directe omgeving die een levend vaccin zoals het vaccin tegen mazelen-bof-rubella, het vaccin tegen varicella, het vaccin tegen gele koorts, het orale buiktyfusvaccin of het rotavirusvaccin toegediend krijgen, moeten in principe contact met een immuungedepimeerde patiënt niet vermijden; ze moeten dit wel doen indien ze na vaccinatie tegen mazelen-bof-rubella of het vaccin tegen varicella een rash ontwikkelen; na rotavirusvaccinatie wordt aanbevolen gedurende minstens één week extra hygiënemaatregelen te nemen (vermijden van contact met de stoelgang van het gevaccineerde kind).

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad OVER GEBRUIK VAN FLUORIDEHOUDENDE TANDPASTA'S

In 2011 verscheen het advies van de Hoge Gezondheidsraad "Fluor(-ide) ter preventie van tandcariës" (via www.css-hgr.be, zoekterm "fluoride"; advies nr. 8671, december 2011). Deze aanbevelingen betreffen het dagelijkse gebruik van fluoridehoudende tandpasta, en zijn in belangrijke mate gebaseerd op de aanbevelingen van de *European Academy of Paediatric Dentistry* [*Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:129-35]. Het doel is een

maximaal beschermend effect tegen cariës te bekomen, en dit met een minimaal risico van fluorose (gevekt tandglazuur).

In onderstaande tabel worden de huidige aanbevelingen gegeven met de verschillen t.o.v. de vroegere aanbevelingen zoals ze vermeld zijn in de Folia van juni 2009 en in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2012.

Huidige aanbevelingen (2011)	Vroegere aanbevelingen
- Vanaf de doorbraak van de eerste melktand tot de leeftijd van 2 jaar: 2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 500 à 1.000 ppm fluoride (hoeveelheid tandpasta: erwtgrootte)	Vroeger: 1 maal per dag
- Vanaf de leeftijd van 2 jaar tot de leeftijd van 6 jaar: 2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1.000 à 1.450 ppm fluoride (hoeveelheid tandpasta: erwtgrootte)	Vroeger: max. 1.000 ppm fluoride
- Vanaf de leeftijd van 6 jaar en volwassenen: 2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1.450 ppm fluoride (hoeveelheid tandpasta: 1 à 2 cm)	Vroeger: 3 maal per dag

Flash

- Appendectomie wordt traditioneel voorgesteld als eerstekeuzebehandeling bij acute appendicitis. Hoewel het meestal om een eenvoudige ingreep gaat, kunnen complicaties optreden (infecties, littekenverklevingen). In een meta-analyse van vier gerandomiseerde gecontroleerde studies werden de doeltreffendheid en veiligheid geëvalueerd van een **antibiotische behandeling versus appendectomie** bij 900 volwassenen gehospitaliseerd omwille van acute niet-gecompliceerde appendicitis bevestigd door medische beeldvorming [*BMJ* 2012;344:e2156 (doi:10.1136/bmj.e2156)]. De resultaten na één jaar follow-

up tonen dat appendectomie kon vermeden worden bij 63 % van de patiënten behandeld met antibiotica (over het algemeen intraveneus). Het risico van complicaties (geperforeerde appendicitis, peritonitis, wondinfectie) was eveneens lager bij de patiënten behandeld met antibiotica. Deze resultaten bij volwassenen kunnen echter niet geëxtrapoleerd worden naar de aanpak van acute appendicitis bij kinderen of zwangere vrouwen. Verder onderzoek dient te gebeuren vooraleer antibiotica veralgemeend aan te bevelen als eerste aanpak van niet-gecompliceerde acute appendicitis bevestigd door medische beeldvorming.

TIOTROPIUM OOK BIJ ASTMA ?

Het langwerkend anticholinergicum tiotropium wordt gebruikt bij COPD. Er is interesse om tiotropium ook te gebruiken als bijkomende (*add-on*) behandeling voor ernstig astma. Recent verschenen twee studies daaromtrent. Bijkomend onderzoek is echter nodig alvorens de juiste plaats van tiotropium voor gebruik bij astma te bepalen.

Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum, wordt reeds meerdere jaren gebruikt bij COPD. Onderhoudsbehandeling met tiotropium of een andere langwerkende bronchodilator wordt aanbevolen bij patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige COPD (stadia II tot IV), wanneer ondanks gebruik “as needed” (d.w.z. wanneer de symptomen dit vereisen) van een kortwerkende bronchodilator, dyspnoe optreedt bij de dagelijkse activiteiten [GOLD-aanbevelingen 2011 (via www.goldcopd.org) en Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 4.1.]. Er is nu ook interesse om tiotropium te gebruiken als bijkomende (“*add-on*”) behandeling bij patiënten met ernstig astma. Recent verschenen de resultaten van twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met identiek opzet waarbij tiotropium werd bestudeerd bij astmapatiënten (gemiddelde leeftijd 53 jaar) met persisterende luchtwegobstructie ondanks een behandeling met een inhalatiecorticosteroid + langwerkend β_2 -mimeticum [NEJM 2012;367:1198-207 (doi:10.1056/NEJMoa1208606)]. Tiotropium in doseeraërosol (Spiriva Respimat®) toegevoegd aan een inhalatiecorticosteroid + langwerkend β_2 -mimeticum, verlengde de tijd tot optreden van een eerste ernstige exacerbatie ten opzichte van alleen een inhalatiecorticosteroid + langwerkend β_2 -mimeticum (282 vs. 226 dagen), en had een beperkt bijkomend gunstig effect op de éénsecondewaarde.

De auteur van een bijhorend editoriaal [NEJM 2012;367:1257-9 (doi:10.1056/

NEJMe1209381)] wijst op een aantal beperkingen van de studies. In de studies hadden de astmapatiënten persisterende luchtwegobstructie. Tussen de astmapatiënten met persisterende luchtwegobstructie en de COPD-patiënten is er grote overlap, wat de goede respons op anticholinergica in deze studies zou kunnen verklaren. De resultaten kunnen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar patiënten met reversibel astma. Daarenboven zijn er in het kader van het gebruik bij COPD, vermoedens van verhoogde mortaliteit met tiotropium in doseeraërosol (Spiriva Respimat®); er wordt daarom gepleit voor voorzichtig gebruik, zeker bij patiënten met hartritmestoornissen [zie Folia januari 2012 en *Brit Med J* 2012;345:e7390 (doi:10.1136/bmj.e7390)]. De twee studies over tiotropium bij astma tonen geen verhoogde mortaliteit, maar patiënten met antecedenten van hartaandoeningen waren uitgesloten.

Gebruik van tiotropium bij astma wordt op dit ogenblik niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Spiriva®, en wordt evenmin vermeld in de laatste astma-aanbevelingen van GINA (www.ginasthma.org) of de *British Thoracic Society* (via www.sign.ac.uk). Bijkomend onderzoek is nodig alvorens de juiste plaats van tiotropium voor gebruik bij astma te bepalen, en in afwachting is het gebruik van tiotropium bij astma niet aan te raden.

AANPAK VAN ORTHOSTATISCHE HYPOTENSIE

Hoewel orthostatische hypotensie een vaak voorkomend probleem is, is de behandeling ervan heel weinig onderbouwd. Niet-medicamenteuze maatregelen zoals voorlichting van de patiënt, nemen een belangrijke plaats in; extra zoutinname, steunkousen en slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed kunnen nuttig zijn. Bij ernstige klachten kan een behandeling met fludrocortison opgestart worden, in combinatie met voldoende inname van zout en water.

Orthostatische hypotensie komt vaak voor bij ouderen en kan leiden tot valincidenten en syncope. Orthostatische hypotensie wordt gedefinieerd als een daling van de systolische bloeddruk met minstens 20 mmHg, of van de diastolische bloeddruk met minstens 10 mmHg binnen de 3 minuten na het opstaan vanuit zit- of lighouding. De relatie tussen deze gemeten bloeddrukval en de orthostatische klachten van de patiënt, zoals duizeligheid, is echter zwak. Deze orthostatische klachten zijn sterker gerelateerd aan het risico van vallen en syncope dan de gemeten bloeddrukval; bijgevolg zijn ze het belangrijkste klinisch eindpunt voor studies naar middelen tegen hypotensie.

Een groep Schotse onderzoekers bundelde onlangs alle placebocontroleerde studies over medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van orthostatische hypotensie [*Age and Ageing* 2012;41:587-94]. De studies bleken zeer heterogeen qua populatie en uitkomst; bijgevolg kon er geen groepsgewijze analyse (“pooling”) van de resultaten gebeuren. Over het algemeen waren de studies klein en van lage methodologische kwaliteit. Wat betreft het tegengaan van de *gemeten bloeddrukval*, bleken compressieverbanden ter hoogte van de onderste ledematen werkzaam. Ook sommige geneesmiddelen zoals indometacine of yohimbine (die echter niet geregistreerd zijn voor deze indicatie) hadden een dergelijk effect. Wat betreft het te-

gengaan van de *orthostatische klachten*, werd voor geen enkele medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling voldoende onderbouwing gevonden, ook niet voor etilefrine (Effortil®) of dihydroergotamine (Dihydergot®, Dystonal®), de enige middelen die in België geregistreerd zijn voor de aanpak van orthostatische hypotensie. Het gebruik van pindolol, een β -blokker met intrinsieke sympathicomimetische activiteit, wordt niet aangeraden: de werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd en het bradycardiserend effect kan de klachten nog versterken [*Eur J Neurol* 2006;13:930-6; *N Engl J Med* 2008;358:615-24]. De auteurs besluiten dat, in afwachting van studies van goede kwaliteit, het onduidelijk is hoe orthostatische hypotensie best behandeld wordt.

In richtlijnen wordt het belang van niet-medicamenteuze maatregelen beklemtoond, zoals de patiënt leren na het liggen eerst te gaan zitten en dan pas traag op te staan, slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed, het dragen van steunkousen of compressieverbanden en overwegen van het afbouwen van geneesmiddelen die de oorzaak zouden kunnen zijn van de orthostatische klachten (bv. antihypertensiva of anti-anginosa). Wat de medicamenteuze behandeling van orthostatische hypotensie betreft wordt, ondanks onvoldoende onderbouwing, vooral gepleit voor het mineralocorticoïd fludrocortisonacetaat, in combinatie met voldoende inname

van zout en water. Hierbij moet echter rekening gehouden worden met ongewenste effecten zoals hypokaliëmie, oedeem en hypertensie in liggende houding. Fludrocorti-

son kan magistraal voorgeschreven worden in een dosis van 0,1 à 0,3 mg per dag (“gelules met 0,1 mg fludrocortisonacetaat TMF”).

Recente informatie maart 2013

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

- **Fosaprepitant (Ivemend®▼)**; hoofdstuk 3.4.4.) is een prodrug van aprepitant die na intraveneuze toediening vlug omgezet wordt tot aprepitant. Fosaprepitant (voor intraveneuze toediening) is, zoals aprepitant (Emend®, orale toediening), een anti-emetikum behorende tot de neurokinine NK1-receptorantagonisten. Deze middelen zijn, in associatie met een 5-HT₃-antagonist en een corticosteroïd, aangewezen voor de preventie van nausea en braken geïnduceerd door bepaalde chemotherapeutica met matig tot sterk emetisch effect. De ongewenste effecten en interacties van fosaprepitant zijn vergelijkbaar met deze van aprepitant (o.a. hik, obstipatie, verhoging van de leverenzymen, interacties ter hoogte van CYP3A4 en CYP2C9); fosaprepitant veroorzaakt ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, en overgevoelighedsreacties door de aanwezigheid van een hulpstof (polysorbaat 80) in het inspuitable prepa-

raat. Fosaprepitant is onverenigbaar met de hartmann- en de ringer-lactaatoplossingen. Fosaprepitant is voorbehouden voor hospitaalmilieu.

- De specialiteit **Danatrol®** op basis van **danazol** (een inhibitor van de hypofysaire LH- en FSH-secretie; hoofdstuk 5.3.6.) is in België van de markt teruggetrokken. Danazol heeft een beperkt aantal indicaties zoals endometriose, fibrocystische ziekte, maar ook de erfelijke vorm van angioneurotisch oedeem, waarvoor er niet steeds een alternatieve behandeling is. De specialiteit is nog altijd beschikbaar in andere landen zoals Frankrijk, Spanje en Italië, en kan dus vanuit het buitenland ingevoerd worden door een apotheker op basis van een artsenverklaring (zie www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf) volgens de geldende regelgeving (wet van 29/03/12; artikel 44).

- Volgens de auteurs van een recente studie dient men bedacht te zijn op gedragsveranderingen bij patiënten behandeld met corticosteroiden, en is het belangrijk de patiënt en zijn familie hiervan op de hoogte te brengen [*Am J Psychiatry* 2012;169:491-7 (doi:10.1176/appi.ajp.2011.11071009)]. Euforie, agitatie, slapeloosheid en psychotische reacties zijn bekende ongewenste effecten van de corticosteroiden [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. In deze studie werd de incidentie van een aantal **neuropsychiatrische ongewenste effecten tijdens behandeling met orale corticosteroiden** geëvalueerd op basis van geanonimiseerde registratiegegevens van patiënten in het Verenigd Koninkrijk die in de ambulante praktijk gevolgd werden tussen 1990 en 2008. Bij deze patiënten bedroeg de incidentie van ernstige neuropsychiatrische effecten 22,2 gevallen per 100 personen per behande-

lingsjaar. De patiënten die behandeld werden met corticosteroiden hadden een 7 maal hoger risico van zelfmoord of zelfmoordpoging, en een 4 tot 5 maal hoger risico van manie, delirium, verwardheid of desoriëntatie, in vergelijking met personen die niet behandeld werden met corticosteroiden; het risico van depressie was bijna verdubbeld, en het risico van paniekstoornis was met ongeveer de helft verhoogd. Het risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten was hoger bij gebruik van hoge doses corticosteroiden (bv. > 40 mg prednisolon per dag of een equivalent ervan) en bij antecedenten van neuropsychiatrische stoornissen. Gezien de beperkingen van een dergelijke observationele studie, laten deze resultaten geen definitieve conclusies toe en zijn de cijfers slechts richtinggevend. Anderzijds is volgens het advies van een expert niet bewezen dat intermitterende toediening van corticosteroiden het risico verlaagt.

- **Inhalatiecorticosteroiden** zijn de eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van persistent astma. Bij kinderen kan in de eerste jaren van de behandeling met deze middelen groeivertraging optreden, maar gegevens tonen dat de groeisnelheid nadien normaliseert. Het is dan ook de vraag of er een invloed is op de **uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd**. Twee eerdere studies met budesonide suggereerden dat kinderen de normale volwassen lengte bereikten of er werd althans verwacht dat ze deze zouden bereiken [zie Folia april 2001]. In een recente studie daaromtrent was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd wel iets lager bij de personen die op kinderleeftijd gedurende 4 à 6 jaar budesonide (400 µg p.d.) hadden gekregen, t.o.v. dezen die placebo hadden gekregen: 171,1 cm versus 172,3 cm (verschil

-1,2 cm; 95%-betrouwbaarheidsinterval -1,9 tot -0,5 cm) [*New Engl J Med.*2012;367:904-12 (doi:10.1056/NEJMoa1203229)]. Het verschil was meer uitgesproken bij meisjes en indien de behandeling gestart was vóór de puberteit. Deze studie is methodologisch sterker dan de vroegere studies, o.a. qua samenstelling van de controlegroepen en qua opvolging, maar ook hier kunnen niet te controleren factoren de resultaten hebben beïnvloed. Een eventueel effect van inhalatiecorticosteroiden op de lengte op volwassen leeftijd is dus gering, en weegt niet op tegen het gunstig effect bij kinderen met persistent astma; slecht gecontroleerd astma kan trouwens een negatieve invloed hebben op de lengtegroei. Deze studie is wel een reden te meer om, zeker bij kinderen vóór de puberteit, te zoeken naar de laagste doeltreffende dosis.

**AANVULLING BIJ DE BRIEF OVER ORALE OESTROPROGESTAGENE ASSOCIATIES
VOOR ANTICONCEPTIE EN RISICO VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE**

[Zie ook bericht in de rubriek "Goed om te weten" op de BCFI-website van 04/03/13]

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) heeft in januari 2013 naar alle huisartsen en gynaecologen een brief gestuurd betreffende de orale oestroprogestagene associaties voor anticonceptie van de derde en vierde generatie (via www.fagg-afnps.be/nl/news/news_coc.jsp). Dit gebeurde naar aanleiding van de aandacht in de media voor het risico van veneuze trombose door deze middelen. Meerdere artsen stelden zich vragen over het nut om bij het voorschrijven van orale oestroprogestagene anticonceptiva, telkens ook de lipidenbalans en de glykemie te bepalen, zoals wordt aanbevolen in de brief. Het FAGG wenst volgende verduidelijking te geven. Systematische bepaling van de lipidenbalans en de glykemie in het kader van voorschrijven van orale oestroprogestagene anticonceptiva is

niet nuttig aangezien het cardiovasculaire risico zeer laag is bij de meerderheid van de gebruiksters, d.w.z. vrouwen tussen 20 en 40 jaar. De aanwezigheid van andere risicofactoren zoals familiale hypercholesterolemie, roken, hypertensie of morbide obesitas moet vanzelfsprekend worden nagegaan, en dit kan aanleiding geven tot verder onderzoek. Het blijft in het kader van preventie van veneuze tromboembolie, vanzelfsprekend wel belangrijk om aandacht te besteden aan de familiale en persoonlijke antecedenten van veneuze tromboembolie en om rookstop aan te moedigen.

In verband met het risico van veneuze tromboembolie door oestroprogestagene anticonceptiva, zie ook bericht in de rubriek "Goed om te weten" op de website van het BCFI van 16/01/13 en Folia februari 2013.

NARCOLEPSIE EN PANDEMRIX®

[Zie ook bericht in de rubriek "Goed om te weten" op de BCFI-website van 05/03/13]

Er bestaat reeds geruime tijd een vermoeden dat vaccinatie met Pandemrix®, het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus, een rol speelt in het optreden van narcolepsie bij kinderen en adolescenten: zie Folia november 2011. Dit vaccin werd o.a. in België gebruikt tijdens het influenzaseizoen 2009-2010.

Recent verscheen een observationele studie bij Britse kinderen en adolescenten [*Brit Med J* 2013;346:f794 (doi:10.1136/bmj.f794)]. De resultaten tonen een 16 maal hogere kans op narcolepsie binnen de

6 maanden na vaccinatie. De onderzoekers berekenden een verhoging van het risico met 1 geval per 52.000 à 57.500 doses van het vaccin. Deze studie voegt zich bij eerdere observationele studies. Of het verband causaal is, is niet definitief uit te maken. De onderzoekers pleiten voor bijkomend onderzoek naar de eventuele rol van het adjuvans in Pandemrix® (AS03) in het optreden van narcolepsie.

AS03 is niet aanwezig in de influenzavaccins die momenteel in België worden gebruikt. Pandemrix® is niet meer beschikbaar.

