

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2015
Volume 42
Nummer 9

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

> **blz. 73**

Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen

> **blz. 75**

Recente informatie september 2015: dimethylfumaraat, vedolizumab, ivermectine, propranolol 80 mg met vertraagde vrijstelling, umeclidinium, canagliflozine + metformine, oraal anticonceptivum met verlengd doseringsschema, Humalog® 200 E/ml, pregabaline, vaccins ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen

> **blz. 78**

Orale anticonceptiva en risico van veneuze trombo-embolie

> **blz. 80**

Geneesmiddelenbewaking: vaccinatie tegen rotavirus en risico van intestinale invaginatie

> **blz. 81**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Ieder jaar wordt in de Folia van oktober aandacht geschonken aan recente publicaties over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. Dat dit nodig is en blijft, kan men afleiden uit de indicatoren van het antibioticaverbruik en van de antibacteriële resistentie van BAPCOC. Afwijkingen in het antibioticaverbruik in België ten opzichte van andere Europese landen zijn vanuit wetenschappelijk standpunt niet te verklaren. Vooral het grote verbruik van chinolonen in België is onverantwoord en gevaarlijk.

Ook richtlijnen voor vaccinatie moeten regelmatig geëvalueerd en bijgesteld worden. Dit was recent het geval voor de aanbevelingen over pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen, naar aanleiding van het ter beschikking komen van de resultaten van de CAPITA-studie, de eerste studie met klinische eindpunten met het 13-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccin bij volwassenen. Wat betekent dit in de praktijk? Het BCFI streeft ernaar om zoveel mogelijk onderbouwde elementen aan te reiken die kunnen helpen bij de beslissing tot vaccineren. Dikwijls moet het BCFI vaststellen dat heel wat gegevens ontbreken. In de Folia en het Repertorium wordt getracht de beschikbare gegevens in hun context te plaatsen. Daarbij wordt uiteraard niet enkel rekening gehouden met de mogelijke directe of late gezondheidswinst voor het individu, maar ook voor de gemeenschap.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

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

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

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

REDACTIERAAD

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

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

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 11
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. Er is dit jaar speciale aandacht voor de empirische keuze van een antibioticum bij vermoeden van *community acquired pneumonia*, voor de beperkte plaats van antibiotica bij acute sinusitis, en voor fenoxymethylpenicilline als eerstekeuze-antibioticum bij bacteriële faryngitis door groep A, C of G β -hemolytische streptokokken. Daarenboven bespreken we de indicatoren van het *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC) over antibioticaverbruik en antibacteriële resistentie in België.

Empirische behandeling van *community acquired pneumonia*

Bij vermoeden van *community acquired pneumonia* (CAP) is behandeling met antibiotica noodzakelijk, en de keuze ervan gebeurt meestal empirisch. In de *New England Journal of Medicine*¹ werden onlangs de resultaten gepubliceerd van een clustergerandomiseerde studie² uitgevoerd in Nederland, waarbij drie strategieën van empirische antibioticabehandeling (β -lactam, β -lactam + macrolide, chinolon) werden geëvalueerd. Het ging om volwassenen met vermoeden van *community acquired pneumonia* waarbij antibioticabehandeling en hospitalisatie noodzakelijk waren, d.w.z. ernstige vormen van *community acquired pneumonia*. In de β -lactam-armen konden de onderzoekers kiezen tussen amoxicilline,

amoxicilline + clavulaanzuur of een cefalosporine van de 3^{de} groep. Het primaire eindpunt was de mortaliteit na 90 dagen. De resultaten wijzen op *non-inferiority* van een empirische behandeling met een β -lactam ten opzichte van de associatie β -lactam + macrolide, of van een chinolon in monotherapie. Daarenboven was er bij de patiënten behandeld met een β -lactam in monotherapie geen langere hospitalisatieduur en geen verhoogd risico van complicaties. Deze resultaten die bekomen werden in Nederland, kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere landen gezien de resistentie van land tot land verschilt. In België wordt in de aanbevelingen van BAPCOC voor de ambulante praktijk³ amoxicilline in hoge dosis (3 g per dag) als eerste keuze voorgesteld bij vermoeden van *community acquired pneumonia* bij patiënten zonder comorbiditeit; in aanwezigheid van comorbiditeit is amoxicilline + clavulaanzuur te verkiezen. Macroliden en chinolonen zijn geen eerstekeuze-antibiotica gezien hun ongewenste effecten en het risico van ontwikkeling van resistentie [zie Folia oktober 2012 en oktober 2014].

Acute infectieuze sinusitis

*La Revue Prescrire*⁴ herinnerde nog onlangs dat acute infectieuze sinusitis meestal spontaan gunstig evolueert en dat antibioticabehandeling enkel zinvol is bij bepaalde patiënten met hoog risico van complicaties, d.w.z. immunogedeprimeerde patiënten of patiënten met

1 *N Engl J Med* 2015; 372:1312-23 (doi: 10.1056/NEJMoa140630)

2 Een cluster-gerandomiseerde studie is een studie met randomisatie op het niveau van groepen individuen in plaats van aparte individuen (collectieve randomisatie).

3 Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk 2012. BAPCOC. www.health.belgium.be/antibiotics

4 *La Revue Prescrire* 2015; 35:367-70

zeer ernstige symptomen (zeer hoge koorts, ernstige faciale pijn of hoofdpijn, oculaire of neurologische stoornissen). Indien antibiotica-behandeling nodig is, blijft amoxicilline in een dosis van 3 g per dag oraal gedurende 5 tot 7 dagen de eerste keuze [zie ook Folia oktober 2012 en BAPCOC].

Fenoxymethylpenicilline bij acute bacteriële faryngitis

Fenoxymethylpenicilline (penicilline V) is een eerste keuze in de zeldzame gevallen waarbij antibioticabehandeling zinvol is bij bacteriële faryngitis door groep A, C of G β -hemolytische streptokokken. Fenoxymethylpenicilline is beschikbaar als specialiteit in comprimés (Peni-Oral®), en de siroop kan magistraal voorgeschreven worden⁵. Lezers meldden ons dat het uitvoeren van een dergelijke magistrale bereiding door de apotheker niet altijd gemakkelijk kan bekomen worden, onder andere omwille van de hoge kostprijs van een eenheid fenoxymethylpenicilline en de korte bewaartijd. Er dient echter benadrukt te worden dat een apotheker de uitvoering van een voorschrift niet mag weigeren omwille van economische redenen. Volgens BAPCOC blijft fenoxymethylpenicilline de eerste keuze; in geval van onbeschikbaarheid van fenoxymethylpenicilline is cefadroxyll een alternatief.³

Indicatoren van het antibioticaverbruik en van de antibacteriële resistentie in België

Naast het geven van aanbevelingen en het organiseren van sensibiliseringscampagnes heeft BAPCOC ook als taak het verzamelen van de beschikbare gegevens en het publiceren

van rapporten betreffende het antibioticaverbruik en de antibioticaresistentie in België.⁶ In de ambulante sector is het antibioticaverbruik, geëvalueerd door het aantal *Defined Daily Dose* (DDD)⁷ of het aantal verpakkingen, in 2011-2012 met 36% gedaald in vergelijking met 1999-2000, maar de laatste jaren blijft het verbruik tamelijk stabiel, en hoog vergeleken met andere Europese landen; er is vooral een te hoog verbruik van chinolonen. In verband met antibacteriële resistentie is er in België sprake van een gunstige evolutie voor de pneumokokken en voor meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), maar op dit ogenblik zijn het vooral de *extended-spectrum β -lactamase* (ESBL)- of carbapenemase-producerende Gram-negatieve bacteriën die meest problemen geven inzake resistentie.

In haar beleidsnota voor de legislatuur 2014-2019 heeft BAPCOC een nationaal strategisch plan opgesteld voor de bestrijding van multiresistente organismen, met specifieke maatregelen in de ziekenhuissector, de ambulante sector en de veterinaire sector. In de ambulante sector zijn de doelstellingen als volgt.

- Vermindering van het totale antibioticaverbruik: van meer dan 800 voorschriften per 1.000 inwoners per jaar op dit ogenblik, naar 600 voorschriften tegen 2020, en 400 voorschriften tegen 2025.
- Vermindering van het verbruik van chinolonen: van ongeveer 10% van het totale antibioticaverbruik op dit ogenblik, naar 5 % tegen 2018.
- Verhoging van de verhouding van het verbruik van amoxicilline ten opzichte van amoxicilline + clavulaanzuur: 50%/50% op dit ogenblik naar 80%/20% tegen 2018.

5 Zie Therapeutisch Magistraal Formularium via www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/Therapeutisch_Magistraal_Formularium

6 www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2divers/19100224.pdf

7 Zie Folia april 2006

VACCINATIE TEGEN PNEUMOKOKKEN BIJ VOLWASSENEN

De CAPITA-studie, uitgevoerd bij immuuncompetente 65-plussers, toont dat primovaccinatie met 1 dosis van het 13-valent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (PCV13), een partieel beschermend effect heeft tegen *community-acquired pneumonia* (CAP) en tegen invasieve pneumokokkeninfecties door de pneumokokkentypen aanwezig in PCV13. De Belgische Hoge Gezondheidsraad heeft, o.a. naar aanleiding van deze studie, haar aanbevelingen over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken herzien: vaccinatie wordt nu aanbevolen tot de leeftijd van 85 jaar, en voor de primovaccinatie wordt bij alle doelgroepen sequentiële toediening van PCV13 en het 23-valent pneumokokkenvaccin (PPV23) aanbevolen. Een aantal vragen inzake pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen blijven bestaan, bv. over de impact op de mortaliteit door pneumokokkeninfectie of over de winst bij de hoogrisicopatiënten zoals patiënten met immunodpressie of asplenie. Gezien de mogelijke ernst van pneumokokkeninfecties bij hoogrisicopatiënten, blijven dezen de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij de andere doelgroepen is een afweging van de winst, de risico's en de kosten aangewezen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar. Elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, moet ook bij gevaccineerden steeds zonder uitstel adequaat worden behandeld.

Voor vaccinatie tegen pneumokokken van volwassenen zijn twee types vaccins beschikbaar: een 23-valent niet-geconjugueerd polysaccharidevaccin (PPV23; Pneumovax 23®) en een 13-valent geconjugueerd polysaccharidevaccin (PCV13; Prevenar 13®). Het 10-valent geconjugueerd polysaccharidevaccin (PCV10; Synflorix®) heeft in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) als indicatie alleen het gebruik bij kinderen tot 5 jaar.

In de Folia van januari 2014 werd gesproken over de CAPITA-studie, de eerste studie met PCV13 met klinische eindpunten bij volwassenen. Deze studie is onlangs gepubliceerd¹. Onder andere naar aanleiding van deze studie heeft de Hoge Gezond-

heidsraad (HGR) haar aanbevelingen over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken gewijzigd². De HGR heeft recent ook haar aanbevelingen over vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen en adolescenten herzien; dit advies kwam aan bod in het bericht van 29/06/15 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website.

De CAPITA-studie

De CAPITA-studie is een gerandomiseerde dubbelblinde studie met PCV13 (Prevenar 13®) uitgevoerd bij immuuncompetente volwassenen van 65 jaar of ouder die nooit eerder waren gevaccineerd tegen pneumokokken; het aandeel personen met comorbiditeit was beperkt. Ongeveer 69%

1 *N Engl J Med* 2015;372:1114-25 (doi:10.1056/NEJMoa1408544), met lezersbrieven 2015;373:91-3 (doi:10.1056/NEJMc1505366)

2 Advies « HGR 9210 », via <http://tinyurl.com/HGR-9210-vacc-pneumo-volv>

van de patiënten was tussen 65 en 75 jaar oud; ongeveer 28% tussen 75 en 85 jaar; 3,5% was ouder dan 85 jaar. Rusthuisbewoners waren uit de studie uitgesloten. De studie, gesponsord door de producent van het vaccin, werd uitgevoerd in Nederland. Patiënten kregen 1 dosis van het vaccin of placebo, en werden gemiddeld ongeveer 4 jaar opgevolgd.

- Het *primaire eindpunt* was de preventie van een eerste episode van “community-acquired pneumonia (CAP), invasief (d.w.z. gepaard met bacteriëmie) of niet-invasief (d.w.z. zonder bacteriëmie), veroorzaakt door de pneumokokkentypen aanwezig in het vaccin” (“vaccintype CAP”). Een eerste episode trad op bij 49 patiënten (ongeveer 0,1%) in de PCV13-groep (n=42.240) en bij 90 patiënten (ongeveer 0,2%) in de placebogroep (n=42.256). Dit komt neer op een preventief effect van 45,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval 21,8 tot 62,5). De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 1.031 over een periode van 4 jaar.
- Een *secundair eindpunt* was de preventie van een eerste episode van “invasieve pneumokokkeninfectie door de pneumokokkentypen aanwezig in het vaccin”. Een eerste episode trad op bij 7 patiënten in de PCV13-groep en bij 28 patiënten in de placebogroep. Dit komt neer op een preventief effect van 75% (95%-betrouwbaarheidsinterval 41,4 tot 90,8). De NNT bedroeg 2.012 over een periode van 4 jaar.
- De studie toonde geen winst op de eindpunten “niet-invasieve CAP door pneumokokken (eender welk type)” en “all cause CAP” (d.w.z. CAP door zowel pneumokokken als andere kiemen). Een

uitspraak over het effect op de mortaliteit door CAP was niet mogelijk (te gering aantal fatale gevallen). Er werd evenmin een effect op de totale mortaliteit gezien.

- Ongewenste effecten in de groep van de gevaccineerde patiënten betroffen lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats), en - minder frequent - systemische reacties (vooral spierpijn en moeheid, zelden koorts).

De wijzigingen in de vaccinatiefiche van de HGR

De wijzigingen zijn als volgt.

- Uitbreiding van de leeftijdsgrens voor vaccinatie tot 85 jaar (voordien tot 75 jaar).
- Wijziging van het vaccinatieschema.
 - Voor de primovaccinatie wordt nu bij de drie doelgroepen [dit zijn: (1) “hoogrisicopatiënten” van 19-85 jaar (bv. patiënten met immunodepressie of asplenie), (2) volwassenen met comorbiditeit van 50-85 jaar en (3) gezonde personen tussen 65 en 85 jaar] 1 dosis PCV13 aanbevolen, gevolgd door - minstens 8 weken later - 1 dosis PPV23. Voordien werden bij de gezonde personen ouder dan 65 jaar twee opties voorgesteld: ofwel enkel 1 dosis PCV23, ofwel toediening van 1 dosis PCV13 gevolgd door 1 dosis PCV23.
 - Bij de personen die in het verleden reeds gevaccineerd werden met PPV23 is het advies niet gewijzigd: éénmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
- Bij de 50-plussers met comorbiditeit en bij de gezonde 65-plussers wordt geen rappel meer aanbevolen (voordien een éénmalige rappel met PPV23). Bij de

“hoogrisicopatiënten” is het advies niet gewijzigd: een rappel om de 5 jaar met PPV23.

Commentaar van het BCFI

- Met de CAPITA-studie is er voor het eerst aangetoond dat vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken (met name met het geconjugeerd vaccin PCV13) niet enkel beschermt tegen invasieve pneumokokkeninfecties, maar ook tegen pneumokokkengeïnduceerde *community-acquired pneumonia* (CAP) door pneumokokkentypes in het vaccin. Voor PPV23 is een beschermend effect enkel aangetoond voor invasieve pneumokokkeninfecties, niet voor CAP.

- Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is slechts partieel en enkel gericht tegen de pneumokokkentypes aanwezig in het vaccin. Daarenboven is een winst op de mortaliteit door pneumokokkeninfectie of op de incidentie van CAP door eender welke oorzaak niet aangetoond.

- Ook na de CAPITA-studie ontbreekt goede evidentie over de bescherming van PCV13 en PPV23 bij patiënten met belangrijke comorbiditeit en bij de “hoogri-

sicopatiënten” (bv. patiënten met asplenie of met immunodepressie). De “hoogrisicopatiënten” blijven echter wel de prioritaire doelgroep voor vaccinatie, ook al zullen de immuunrespons en de beschermingsduur mogelijk verminderd zijn. Bij de andere doelgroepen, en zeker bij de gezonde 65-plussers, dienen bij de beslissing tot vaccinatie de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn alle elementen niet altijd beschikbaar.

- PCV13 en PPV23 dekken samen een belangrijk deel van de stammen verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen in België (85% van de gevallen op basis van cijfers in de periode 2009-2011³). Epidemiologische opvolging blijft echter belangrijk aangezien verschuiving van pathogene stammen en toename van infecties door serotypen die niet in de vaccins aanwezig zijn, is gerapporteerd bij kinderen gevaccineerd met geconjugeerde pneumokokkenvaccins (“serotype-vervanging”).

- Elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, moet ook bij gevaccineerden steeds zonder uitstel adequaat worden behandeld.

3 Euro Surveill. 2014;19(31):pii=20869 (via www.eurosurveillance.org)

ERRATUM

In de rubriek “Recente informatie” van de Folia van april 2015 is er een fout bij de dosis van de associatie bismut + metronidazol + tetracycline (Tryplera®, hoofdstuk 3.1.3.). De dosis dient als volgt te worden gelezen: 3 capsules 4 maal per dag, d.w.z.

12 capsules per dag (overeenkomend met een dagdosis van **1.680 mg bismutsubcitraat** (= 480 mg bismutoxide), 1,5 g metronidazol en 1,5 g tetracycline) gedurende 10 dagen.

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

- **Dimethylfumaraat (Tecfidera®)**; hoofdstuk 12.3.2.17.) is een immunomodulator voorgesteld in monotherapie langs orale weg voor de behandeling van “recidiverende en herstellende multiple sclerose” (*Relapsing-Remitting MS*). De resultaten van twee placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies wijzen op een statistisch significante vermindering van het jaarlijkse aantal opstoten bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat, maar het voordeel is gering (0,2 opstoten minder per jaar). Een effect op de verergering van invaliditeit op lange termijn is niet aangetoond. De voornaamste ongewenste effecten van dimethylfumaraat zijn warmteopwellingen, gastro-intestinale stoornissen, huidreacties, lymfopenie met verhoogd risico van infecties, renale stoornissen en verhoging van de levertransaminasen. Er zijn geen vergelijkende studies met andere behandelingen van multiple sclerose zoals interferon β , en het is niet bewezen dat dimethylfumaraat een meerwaarde heeft in termen van doeltreffendheid en veiligheid. Over de plaats van dimethylfumaraat bij multiple sclerose is er dus nog onduidelijkheid.¹

- **Vedolizumab (Entyvio®▼)**; hoofdstuk 12.3.2.18.) is een monoklonaal antilichaam met immuunsuppressieve eigenschappen, verwant met natalizumab (Tysabri®, gebruikt bij MS). Vedolizumab wordt voorgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige actieve vormen van ziekte van Crohn en colitis ulcerosa bij falen van of intolerantie voor andere behandelingen (zie hoofdstuk 3.7. in het

Repertorium). De resultaten van drie gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden een hoger remissiepercentage met vedolizumab dan met placebo, maar een effect op het risico van complicaties of de noodzaak voor chirurgische ingreep werd niet aangetoond, en er zijn geen vergelijkende studies met andere behandelingen. De ongewenste effecten van vedolizumab zijn vooral infuus-gerelateerde reacties, verhoogde gevoeligheid voor infecties en levertoxiciteit. Het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie dat gezien werd met natalizumab, noopt tot voorzichtigheid. Het is niet bewezen dat vedolizumab een meerwaarde heeft ten opzichte van de TNF-remmers bij ernstige vormen van ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.²

- **Ivermectine (Soolantra®)**; hoofdstuk 15.12.) is een antiparasitair middel met ook anti-inflammatoire eigenschappen. Ivermectine wordt *langs orale weg* gebruikt bij de behandeling van schurft [zie Folia april 2015; ivermectine-comprimés zijn niet beschikbaar in België]. De hier voorgestelde vorm van ivermectine in *crème* aan 1 % wordt éénmaal daags gebruikt voor de behandeling van inflammatoire rosacea-letsels. De ongewenste effecten zijn huidirritatie, pruritus, branderig gevoel, huiddroogte. Het is niet bewezen dat ivermectine een meerwaarde heeft ten opzichte van metronidazol lokaal bij de behandeling van rosacea.³

- De comprimés op basis van **propranolol 80 mg met vertraagde vrijstelling**

1 *Australian Prescriber* 2013; 36 ; *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 813 ; *Drug and Therapeutics Bulletin* 2014; 52: 105-108 ; *Pharma Selecta* 2013; 29:47-49

2 *La Revue Prescrire* 2015 ; 35 : 263-264 ; *Pharma Selecta* 2014 ; 30 : 68-71

3 *Worst Pills, Best Pills* april 2015

(hoofdstuk 1.5.), die uit de markt genomen waren in 2014 [zie Folia juli 2014], zijn opnieuw beschikbaar onder de specialiteitsnaam Propranolol Teva®.

- **Umeclidinium (Incruse®▼**; hoofdstuk 4.1.2.2.) is een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist* of *LAMA*) gebruikt via inhalatie bij de onderhoudsbehandeling van COPD. Umeclidinium is reeds beschikbaar in associatie met vilanterol, een langwerkend β_2 -mimeticum, onder de specialiteitsnaam Anoro® [zie Folia maart 2015]. Umeclidinium heeft dezelfde ongewenste effecten als de andere anticholinergica via inhalatie (zoals monddroogte, orale candidose, hartkloppingen, obstipatie, urineretentie), en het is niet bewezen dat umeclidinium een meerwaarde heeft ten opzichte van deze middelen.⁴

- **Vokanamet®▼** (hoofdstuk 5.1.10.) is een vaste associatie van **canagliflozine** (een gliflozine, hoofdstuk 5.1.9.) + **metformine** (hoofdstuk 5.1.2.). Het hypoglykemiërende effect van de gliflozinen (syn. SGLT2-inhibitoren) is gebaseerd op een vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie. De posologie bedraagt 100 à 300 mg (canagliflozine) in twee doses. De ongewenste effecten zijn deze van de bestanddelen, en voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie gezien het risico van renale stoornissen en ketoacidose [zie ook “Risico van diabetische ketoacidose met de gliflozinen” in de Folia van september 2015]. Het voordeel van een dergelijke vaste associatie in termen van therapietrouw moet afgewogen worden tegenover de meer beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing.

- **Seasonique®▼** (hoofdstuk 6.2.1.1.) is een **oraal anticonceptivum met verlengd doseringsschema**, continu in te nemen gedurende drie maanden. De posologie van Seasonique® is als volgt: 1 comprimé met

0,03 mg ethinylestradiol + 0,15 mg levonorgestrel gedurende 84 dagen, gevolgd door 1 comprimé met 0,01 mg ethinylestradiol gedurende 7 dagen tijdens dewelke de menstruatie optreedt; daarna wordt de behandeling zonder onderbreking voortgezet. De pil met verlengd doseringsschema vermindert de frequentie van de menstruaties ten opzichte van een klassieke monofasische pil, maar is geassocieerd aan een verhoogd risico van *spotting*. Het is niet bewezen dat de pil met verlengd doseringsschema doeltreffender is dan een klassieke monofasische pil die continu wordt gebruikt, d.w.z. zonder onderbreking tussen de cycli. Daarenboven is de prijs voor eenzelfde gebruiksduur duidelijk hoger dan deze van een klassieke monofasische pil.

- De specialiteit **Humalog®**, op basis van **insuline lispro** (hoofdstuk 5.1.1.1.), reeds beschikbaar in een inspuitable voorgevulde pen aan een concentratie van 100 E/ml, is nu ook beschikbaar aan een hogere concentratie, met name **200 E/ml**. Deze meer geconcentreerde vorm is bestemd voor patiënten die dagelijks meer dan 20 eenheden ultrasnelwerkende insuline nodig hebben. Voor beide sterkten laat de pen toe het aantal eenheden te kiezen; er dient bij overschakelen van de ene concentratie op de andere geen dosisomzetting te gebeuren. De oplossing van insuline lispro 200 E/ml mag dus enkel toegediend worden door middel van de overeenkomstige voorgevulde pen, en kan in geen geval overgebracht worden in een ander toedieningssysteem. Het is belangrijk de patiënten hierover te informeren om de risico's van vergissingen en verwarring te minimaliseren.

- De terugbetaling van **pregabaline (Lyrica®**, hoofdstuk 10.7.2.3.) voor de indicatie “neuropathische pijn” gebeurt niet meer volgens hoofdstuk IV maar volgens hoofdstuk I (d.w.z. zonder voorafgaand advies van de adviserend-geneesheer) (terugbetaling in categorie b). Bij gebrek aan vergelijken-

4 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015; 53: 81-4

de gegevens is het moeilijk om de plaats van pregabaline te situeren ten opzichte van tricyclische antidepressiva en gabapentine bij de aanpak van neuropathische pijn. De kostprijs is veel hoger dan deze van de andere behandelingen [zie Transparantiefiche “Aanpak van neuropathische pijn” en de Folia van april 2006].

- Meerdere wijzigingen hebben recent plaatsgevonden in verband met de **vaccins die in het kader van de basisvaccinatie van kinderen en jongeren gratis ter beschikking worden gesteld door de Gemeen-**

schappen: zie tabel hieronder. Voor meer details verwijzen we naar de berichten van 29/06/15 (in verband met de Vlaamse gemeenschap) en van 10/09/15 (in verband met de Franse gemeenschap) in de rubriek “Goed om te weten” op onze website. U vindt er eveneens commentaren over de vervanging van Prevenar13® door Synflorix® in de Vlaamse gemeenschap (zie bericht van 29/06/15) en over de tijdelijke onbeschikbaarheid van Tetravac® in België (zie bericht van 10/09/15).

In de Vlaamse gemeenschap	In de Franse gemeenschap
<ul style="list-style-type: none"> - Priorix® is vervangen door M.M. R.Vax Pro® - Infanrix-IPV® is vervangen door Tetravac® - Prevenar13® is vervangen door Synflorix® 	<ul style="list-style-type: none"> - Infanrix Hexa® is vervangen door Hexyon® - Menjugate® is vervangen door Neisvac-C® - Imovax polio® en Tedivax pro adulto® worden niet meer gratis ter beschikking gesteld.

ORALE ANTICONCEPTIVA EN RISICO VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

De oestroprogestagenen geven een risico van veneuze trombo-embolie en dit risico is hoger met de derdegeneratie-anticonceptiva (die desogestrel of gestodeen als progestageen bevatten) en waarschijnlijk ook met de anticonceptiva op basis van drospirenon of cyproteron dan met de tweedegeneratie-anticonceptiva (die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron als progestageen bevatten) [zie Repertorium hoofdstuk 6.2.1. en Folia november 2011 en februari 2013]. De resultaten van een grote observationele studie die onlangs verscheen in *The BMJ*¹ tonen dat er bij de vrouwen die een oraal anticonceptivum namen op basis van **desogestrel** of **gestodeen**, maar ook op basis van **cyproteron** of **drospirenon**, een viermaal hoger risico was van veneuze trombo-embolie dan bij vrouwen die geen oraal anticonceptivum namen, en een 1,5 tot 1,8 maal

hoger risico dan bij vrouwen die een oraal tweedegeneratie-anticonceptivum namen. Het gaat om een *case-control* studie waarbij meer dan 10.000 gevallen van veneuze trombo-embolie geëvalueerd werden bij vrouwen tussen 15 en 49 jaar. Men dient echter in dit type observati- onele studies rekening te houden met de mogelijkheid van bias en van *confounding factors*, bv. door het feit dat pillen op basis van cyproteron of drospirenon frequenter gebruikt worden bij vrouwen met acne, hirsutisme of polycystisch ovariumsyndroom, aandoeningen die kunnen geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie.² Deze resultaten bevestigen nogmaals dat geen enkele oestroprogestagene associatie een gunstigere risicobatenverhouding heeft dan de monofasische oestroprogestagenen van de tweede generatie die de eerste keuze blijven.

1 *BMJ* 2015; 350:h2135 (doi:10.1136/bmj.h2135)

2 *BMJ* 2015; 350:h3303 (doi:10.1136/bmj.h3303)

VACCINATIE TEGEN ROTAVIRUS EN RISICO VAN INTESTINALE INVAGINATIE

[Zie ook berichten van 14/07/15 en 30/07/15 in de rubriek “Goed om te weten” op de BCFI-website]

Het risico van intestinale invaginatie kan verhoogd zijn in de eerste dagen na vaccinatie tegen rotavirus (beschikbare vaccins: Rotarix®, Rotatecq®); de risicoverhoging wordt geschat op 1 tot 5 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen [zie Folia september 2014 en Repertorium hoofdstuk 12.1.1.10.]. In Frankrijk besliste de *Haut Conseil de la santé publique* (dit is een wetenschappelijk adviesorgaan, te vergelijken met de Hoge Gezondheidsraad in België) in april 2015 om het programma voor de veralgemeende vaccinatie tegen rotavirus bij zuigelingen stop te zetten¹. Deze beslissing berust op de analyse door de Franse gezondheidsinstanties van de beschikbare gegevens inzake het risico van intestinale invaginatie na rotavirusvaccinatie. Volgende elementen hebben de doorslag gegeven om in Frankrijk veralgemeende vaccinatie niet langer aan te bevelen: (1) ernstige complicaties van intestinale invaginatie, waaronder twee overlijdens in Frankrijk, zijn gerapporteerd, hoewel de causaliteit met het vaccin niet altijd kon worden vastgesteld; (2) het blijkt niet mogelijk om risicofactoren voor het optreden van intestinale invaginatie na rotavirusvaccinatie te definiëren; (3) men vermoedt dat de gevallen van intestinale invaginatie na rotavirusvaccinatie ernstiger verlopen dan de “spontaan” optredende gevallen (wat zou kunnen verklaard worden door een vertraagde aanpak wegens een late diagnose). Vaccinatie op individuele basis blijft in Frankrijk mogelijk.

De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) publiceerde recent een reactie op deze beslissing in Frankrijk: de HGR stelt dat de risico-batenverhouding van de rotavirusvaccins positief blijft, en de HGR wijzigt haar aanbeveling tot veralgemeende vaccinatie tegen rotavirus bij zuigelingen niet.^{2,3}

Bij kinderen die recent gevaccineerd werden tegen rotavirus is het belangrijk attent te zijn op klachten die kunnen wijzen op intestinale invaginatie, zoals ernstige abdominale pijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, opzwellen van de buik, hoge koorts. Vermoede gevallen van intestinale invaginatie door rotavirusvaccin worden best gemeld aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (met gebruik van de papieren gele fiche of via www.gelefiche.be).

Commentaar van het BCFI

- Vaccinatie tegen rotavirus is doeltreffend ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen. In absolute zin is het voordeel in geïndustrialiseerde landen zoals België echter bescheiden, aangezien het risico van ernstige complicaties door rotavirusinfectie in dergelijke landen zeer gering is. Een gunstig effect op de mortaliteit werd niet vastgesteld, maar de studies hadden onvoldoende power om de mortaliteit te onderzoeken.¹

- Het voorgaande legt uit waarom de kosten-batenverhouding van rotavirusvaccinatie in landen zoals het onze, minder gunstig is dan in landen met lagere basisgezondheidszorg.

1 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501

2 <http://health.belgium.be/internet2Ptd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887.pdf> (juli 2015; enkel beschikbaar in het Frans)

3 De vaccins tegen rotavirus worden in België niet gratis ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen; ze worden wel gedeeltelijk (categorie bf) terugbetaald bij kinderen jonger dan 6 maanden.

4 Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008521. DOI:10.1002/14651858.CD008521.pub3.; WIV https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/reports/VPD_nl_2013.pdf (blz. 90 tot en met 95); *BMJ* 2012;345:e4752 (doi:10.1136/bmj.e4752), met editoriaal e5286 (doi:10.1136/bmj.e5286)

