

## ARTIKEL

### Plaats van inhalatietherapie bij jonge kinderen in de ambulante praktijk. Deel 2: wheezing

Wheezing is frequent bij jonge kinderen en bij een acute episode is een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum de eerste keuze. Een inhalatiecorticosteroïd is de eerste keuze voor een onderhoudsbehandeling.

### Type 2-diabetes: daling van de cardiovasculaire mortaliteit en van diabetische nefropathie met empagliflozine en liraglutide

Het effect van de recente antidiabetica op de vasculaire langetermijncomplicaties van diabetes is niet duidelijk aangetoond, en metformine blijft de eerste keuze bij de aanpak van type 2-diabetes.

### Hoe duur mogen geneesmiddelen zijn? Het voorbeeld van hepatitis C-middelen

Enkele reflecties rond de problematiek van de hoge prijs van sommige, vooral nieuwe geneesmiddelen.

## RECENTE INFORMATIE: januari 2017



### Nieuwe specialiteiten:

- guanfacine
- elbasvir + grazoprevir en sofosbuvir + velpatasvir
- atorvastatine + perindopril + amlodipine



### Geschapte specialiteiten:

- indinavir
- autologe kraakbeencellen

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Ongewenste effecten op lange termijn na behandeling met chemotherapie als kind of adolescent

---

#### Deze maand in de Folia

De correcte indicatiestelling en aanwending van inhalatietherapie in de ambulante praktijk bij kinderen tot vijf jaar zijn niet altijd gemakkelijk. Daarom hadden we het in het oktobernummer van 2016 van de Folia reeds over de eerder beperkte plaats van deze therapie bij jonge kinderen in het kader van bronchiolitis. In dit nummer wordt de toch wel ruimere plaats bij het jonge kind met wheezing besproken.

Voor de aanpak van type 2-diabetes is het therapeutisch arsenaal de laatste jaren toch wel uitgebreid. Het is niet gemakkelijk om de plaats van de nieuwere middelen voor een concrete patiënt te bepalen. Het doel van het behandelen van diabetes is uiteindelijk om de levenskwaliteit en levensverwachting te optimaliseren, wat onder andere inhoudt dat diabetescomplicaties kunnen worden vermeden. Daarom is het nodig om regelmatig te evalueren welke evidentie er is voor antidiabetica dat ze deze harde eindpunten beïnvloeden. In dit nummer van de Folia wordt ingegaan op wat studiegegevens over empagliflozine en liraglutide ons hierover kunnen bijbrengen.

De hoge prijs van sommige nieuwe geneesmiddelen leidt tot heel wat problemen, zowel beleidsmatig voor de overheid als in de praktijk voor wie met een concrete patiënt geconfronteerd wordt. Er is duidelijk nood aan meer transparantie rond de prijszetting en daarnaast moeten nieuwe strategieën ingevoerd worden om het evenwicht tussen de kost van de ontwikkeling van innovaties beter te doen aansluiten bij de prijs die voor het gebruik van die innovaties moet betaald worden.

# Plaats van inhalatietherapie bij jonge kinderen in de ambulante praktijk. Deel 2: wheezing

## Samenvatting

- Wheezing (piepende ademhaling) is frequent bij **jonge kinderen**. Hoewel de wheezing bij sommige kinderen enkel optreedt bij virale infecties van de bovenste luchtwegen (**episodische virale wheezing**), wordt de wheezing bij sommige kinderen ook uitgelokt door factoren zoals inspanning, huilen, sigarettenrook... (**multitrigger wheezing**).
- **Bronchodilatoren via inhalatie** zijn steeds aangewezen bij kinderen met een **acute wheezing-episode**. Een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (salbutamol) is de eerste keuze. Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsignalen is dringende hospitalisatie vereist.
- Een **inhalatiecorticosteroïd** is de eerste keuze wanneer beslist wordt een **onderhoudsbehandeling** te starten. Een onderhoudsbehandeling is met name aangewezen bij kinderen met *multitrigger* wheezing en bij kinderen met frequente en/of ernstige virale wheezing-episoden. Het is belangrijk de respons na 2 à 3 maanden te controleren.
- Toediening van de inhalatietherapie via **doseeraerosol + voorzetkamer** (+ masker tot de leeftijd van 3 jaar) verdient duidelijk de voorkeur boven toediening via verneveling.

In dit artikel wordt de plaats in de ambulante praktijk besproken van inhalatietherapie (corticosteroïden, bronchodilatoren) bij wheezing bij jonge kinderen (tot 5 jaar). Andere behandelingen dan inhalatietherapie komen slechts kort aan bod. De plaats van inhalatietherapie in de ambulante praktijk bij bronchiolitis bij jonge kinderen werd besproken in de [Folia van oktober 2016](#).

Bij jonge kinderen is het zeer belangrijk, onafhankelijk van het feit of er een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld, een rustgevende omgeving te creëren, en als zorgverlener of ouder geen stress op het kind over te dragen die de symptomen in belangrijke mate kan doen toenemen.

Wheezing (piepende ademhaling) is frequent bij jonge kinderen, vaak ten gevolge van een virale infectie van de bovenste luchtwegen (zogenaamde episodische virale wheezing). De voorspellende waarde van dergelijke wheezing-episoden als initiële presentatie van astma is gering. Vele kinderen met wheezing worden immers klachtenvrij tegen de leeftijd van 8 jaar. Als echter wheezingepisoden niet enkel uitgelokt worden door virale luchtweginfecties, maar ook door bijvoorbeeld inspanning, lachen, huilen, of blootstelling aan sigarettenrook of allergenen (zogenaamde *multitrigger* wheezing) en er daarenboven risicofactoren zoals atopie of familiale antecedenten van astma aanwezig zijn, is de kans op ontwikkelen van astma groter. Het onderscheid tussen

episodische virale wheezing en *multitrigger* wheezing is evenwel niet eenduidig, en bij vele kinderen wijzigt het symptomenpatroon bij het ouder worden.

## Aanpak van een acute wheezing-episode

Bij een acute wheezing-episode is er een acute toename van kortademigheid, hoesten en wheezing. Een milde aanval kan vaak in de eerste lijn worden behandeld, maar bij een ernstiger aanval is hospitalisatie vereist. We verwijzen naar Tabel 1 voor de alarmsignalen voor onmiddellijke spoedopname (met eventueel contacteren van noodnummer 112).

- Herhaalde inhalatie van een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (salbutamol) maakt deel uit van de onmiddellijke aanpak van een acute wheezing-episode in de eerste lijn, ook in afwachting van hospitalisatie.
- Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (ipratropium) zijn geen eerste keuze. Er is geen evidentie die systematisch gebruik bij kinderen jonger dan 5 jaar ondersteunt. Wel kan ipratropium bij kinderen met matig tot ernstige exacerbaties die onvoldoende reageren op een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum alleen, worden geassocieerd.
- Corticosteroïden per os dienen niet systematisch te worden toegediend, maar enkel in geval van een ernstige wheezing-episode. Indien men toediening ervan overweegt, is er meestal ook reden tot hospitalisatie.
- Uit de [Folia van maart 2008](#) hernemen we in Tabellen 2 en 3 de doses voor de aanvalsbehandeling, en het verdere beleid in functie van de initiële respons.

## Onderhoudsbehandeling

De beslissing om een onderhoudsbehandeling te starten, hangt af van het klachtenpatroon en van de frequentie en de ernst van de wheezing-episoden. Een onderhoudsbehandeling dient gestart te worden bij kinderen met *multitrigger* wheezing waarbij de symptomen persisteren ondanks bronchodilaterende behandeling, en bij kinderen met frequente virale wheezing-episoden (bv. 3 of meer episodes in een seizoen). Ook bij kinderen met minder frequente, maar ernstig verlopende virale wheezing-episoden kan een onderhoudsbehandeling aangewezen zijn. De respons moet na 2 à 3 maanden worden geëvalueerd. De noodzaak voor verdere behandeling dient ook nadien regelmatig te worden nagegaan.

- Een inhalatiecorticosteroïd is de eerste keuze. Inhalatiecorticosteroïden verminderen het aantal wheezing-episoden; ze hebben geen invloed op het langetermijnverloop of het persisteren van de aandoening. Voor de doses verwijzen we naar Tabel 4. Als de doeltreffendheid na 2 à 3 maanden onvoldoende is, kan de dosis verdubbeld worden, maar eerst dienen

andere factoren zoals therapietrouw en goed gebruik van het inhalatiedevice te zijn gecontroleerd. Gezien de mogelijke ongewenste effecten is het belangrijk een zo laag mogelijke werkzame dosis te kiezen. Vooral bij hogere doses bestaat een risico van inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, met mogelijk effect op de groei in het eerste jaar van behandeling (waarschijnlijk zonder significant effect op de uiteindelijke lengte). Lokale effecten zoals heesheid en candidose zijn zeldzaam bij kinderen jonger dan 5 jaar.

- Een leukotrienreceptorantagonist per os is een tweede keuze: het kan in monotherapie worden gegeven als alternatief voor lage dosis inhalatiecorticosteroid, of het kan worden geassocieerd aan lage dosis inhalatiecorticosteroid als alternatief voor verdubbeling van de dosis ervan. [N.v.d.r.: in België is enkel montelukast, in een dosis van 4 mg per dag, aanvaard voor gebruik bij jonge kinderen.]
- Voor de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica is bij kinderen van 5 jaar en jonger te weinig evidentie over doeltreffendheid en veiligheid beschikbaar om deze te kunnen aanbevelen.

### Toediening van de inhalatietherapie

Toediening van de inhalatietherapie via doseeraerosol + voorzetkamer (syn. spacer) (+ masker rond de mond en de neus tot de leeftijd van 3 jaar) verdient duidelijk de voorkeur boven toediening via verneveling. De pulmonale depositie bij toediening via verneveling (ongeveer 10%) is lager dan bij toediening via doseeraerosol (10 à 40%). Bij kinderen met acute wheezing of acuut astma is er evidentie dat toediening van bronchodilatoren via doseeraerosol met voorzetkamer, doeltreffender is in termen van kans op hospitalisatie dan toediening via verneveling. Toediening via verneveling moet voorbehouden worden voor die kinderen die te ziek zijn voor gebruik van een doseeraerosol of die correct gebruik niet kunnen aanleren.

**Tabel 1.** Criteria die een ernstige wheezing-aanval doen vermoeden en waarbij men dikwijls zal beslissen tot hospitalisatie (Naar: *Folia maart 2008*)

- Kortademigheid in rust die niet toelaat één zin vlot uit te spreken.
- Hartfrequentie > 130/minuut (kinderen van 2 tot 5 jaar oud). (Let op: bij levensbedreigend astma kan bradycardie optreden!)
- Ademhalingsfrequentie > 50/minuut (kinderen van 2 tot 5 jaar oud). (Let op: bij levensbedreigend astma kan respiratoire insufficiëntie optreden, met daling van de ademhalingsfrequentie!)
- Gebruik van accessoire ademhalingsspieren.

- PEF < 50% van de voorspelde of de beste persoonlijke waarde.
- Zuurstofsaturatie < 92%.

Volgende alarmsignalen wijzen op uitputting en zijn indicaties voor onmiddellijke spoedopname:

- Optreden van sufheid of verwardheid.
- Daling van de polsfrequentie.
- Daling van de ademhalingsfrequentie.
- Vermindering of afwezigheid van inspiratoir ademgeruis.
- Cyanose.
- Verdwijnen van wheezing.

**Tabel 2.** Aanvalsbehandeling bij kinderen met wheezing (bron: *Folia maart 2008*)

- Kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum: salbutamol
  - via doseeraerosol met voorzetkamer: 200 tot 400  $\mu\text{g}$ , om de 10 à 20 minuten tijdens het eerste uur (met een maximum van 800  $\mu\text{g}$ );
  - via vernevelaar (oplossing van 5 mg per ml): om de 3 uur 2,5 mg bij kinderen jonger dan 4 jaar, 5 mg bij kinderen ouder dan 4 jaar.
- Kortwerkend anticholinergicum: ipratropiumbromide (steeds in associatie met een  $\beta_2$ -mimeticum)
  - 20  $\mu\text{g}$  om de 10 à 20 minuten tijdens het eerste uur.
- Corticosteroid: methylprednisolon
  - per dag 1 à 2 mg/kg lichaamsgewicht (max. 32 mg) per os of i.m. gedurende 5 dagen, maar een behandeling gedurende 1 tot 3 dagen volstaat meestal.

**Tabel 3.** Verder beleid bij kinderen met wheezing (bron: *Folia maart 2008*)

- Bij goede respons (normalisatie hartfrequentie, rustiger ademhaling)
  - Salbutamol verder geven om de 1 à 4 uur (volgens de evolutie): 200  $\mu\text{g}$  (met gebruik van voorzetkamer).
  - Herevaluatie na 12 à 24 uur.
- Indien geen goede respons: onmiddellijke hospitalisatie

**Tabel 4.** Dosis inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen (tot en met 5 jaar) (Bron: GINA, update 2016)\*

Beclometasondipropionaat (HFA**)	100 µg per dag in 2 toedieningen  [N.v.d.r.: Qvar® doseeraerosol kan volgens de SKP slechts vanaf de leeftijd van 5 jaar gebruikt worden, maar volgens experts kan het samen met een voorzetkamer, wel gebruikt worden bij jonge kinderen.]
Budesonide (verneveling)	500 µg per dag in 2 toedieningen
Fluticasonpropionaat (HFA**)	100 µg per dag in 2 toedieningen  [N.v.d.r.: gebruik van Flixotide® doseeraerosol wordt in de SKP samen met een voorzetkamer en een gezichtsmasker, zoals de Babyhaler, aanbevolen. Experts merken op dat ook Aerochamber of Vortex kan gebruikt worden].

\* In GINA wordt vermeld dat de vermelde doses niet per se klinisch equivalent zijn; de vermelde doses zijn deze die in klinische studies niet hebben geleid tot klinisch belangrijke ongewenste effecten.

\*\* HFA hydrofluoroalkaanpropellant

### Belangrijke referenties

GINA report mei 2015: via [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) > Gina Reports

BMJ 2014;348:g15 (doi: [10.1136/bmj.g15](https://doi.org/10.1136/bmj.g15))

European Respiratory Journal 2014;43:1172–1177 (doi: [10.1183/09031936.00199913](https://doi.org/10.1183/09031936.00199913))

# Type 2-diabetes: daling van de cardiovasculaire mortaliteit en van diabetische nefropathie met empagliflozine en liraglutide

## Samenvatting

Twee recente studies (EMPA-REG met **empagliflozine** en LEADER met **liraglutide**) tonen een vermindering van de **cardiovasculaire mortaliteit** en van verslechtering van **diabetische nefropathie** bij diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Er werd echter geen effect gezien op het risico van myocardinfarct en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, moet men er de aandacht op vestigen dat deze studies waren opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van deze antidiabetica te evalueren, en dat een eventuele winst op de vasculaire langetermijncomplicaties van diabetes niet aangetoond is. Op dit ogenblik blijft **metformine** het eerstekeuzemiddel bij de aanpak van type 2-diabetes.

Type 2-diabetes is een majeure risicofactor voor macrovasculaire complicaties (myocardinfarct, cerebrovasculair accident) en microvasculaire aandoeningen (retinopathie, nefropathie). Strikte controle van de glykemie door insuline, metformine, hypoglykemiërende sulfamiden of glitazonen vermindert het risico van bepaalde microvasculaire complicaties. Wat betreft de macrovasculaire complicaties is het effect van een optimale glykemiecontrole minder duidelijk en tot voor kort was er alleen met metformine een gunstig effect gevonden. Er is een sterke interesse voor het eventuele effect van meer recente antidiabetica op de langetermijncomplicaties van diabetes. Dit artikel geeft een kort overzicht van de resultaten van twee studies (EMPA-REG en LEADER) die de cardiovasculaire veiligheid onderzochten van respectievelijk de gliflozine empagliflozine en de GLP-1-analoog liraglutide.

## Resultaten

### EMPA-REG-studie

De EMPA-REG-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die over een periode van 3,1 jaar de cardiovasculaire effecten van empagliflozine, een antidiabeticum van de klasse van de gliflozinen (syn. SGLT-2-inhibitoren) evalueerde bij 7.000 type 2-diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Deze studie werd reeds besproken in de [Folia van november 2015](#). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten tonen een vermindering van het primaire eindpunt met empagliflozine (10,5 %) ten opzichte van placebo (12,1 %), vooral te wijten aan een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en

niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten wijzen ook op een vermindering van de totale mortaliteit en hospitalisaties voor hartfalen.

In een tweede fase evalueerden de onderzoekers de effecten van empagliflozine op de microvasculaire complicaties van diabetes (samengesteld eindpunt van retinopathie en nefropathie). De recent verschenen resultaten wijzen op een vermindering van het samengestelde eindpunt met empagliflozine; deze vermindering is enkel te wijten aan het effect op het renale eindpunt. De patiënten onder empagliflozine hadden een geringer risico van verslechtering van de nefropathie (geëvalueerd door het optreden van macroalbuminurie, verdubbeling van de creatininemie, starten van nierdialyse of renale mortaliteit) ten opzichte van placebo (12,7% versus 18,8%), maar er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de incidentie van albuminurie.

### LEADER-studie

De LEADER-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die over een periode van 3,8 jaar de cardiovasculaire effecten van liraglutide, een antidiabeticum van de klasse van de incretinomimetica (syn. GLP-1-analogen), evalueerde bij 9.340 diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Zoals in de EMPA-REG-studie was het primaire eindpunt een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten zijn nogal vergelijkbaar met de resultaten van de EMPA-REG-studie en tonen een statistisch significante vermindering van het primaire eindpunt met liraglutide (13%) ten opzichte van placebo (14,9%); deze vermindering is vooral te wijten aan een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. In tegenstelling tot de EMPA-REG-studie was er met het antidiabeticum geen vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen.

De onderzoekers evalueerden eveneens het effect van liraglutide op de microvasculaire complicaties van diabetes (samengesteld eindpunt van retinopathie en nefropathie). De resultaten wijzen op een vermindering van de microvasculaire complicaties met liraglutide; deze vermindering is enkel het gevolg van het effect op het renale eindpunt. Bij de patiënten die liraglutide kregen, was er een geringer risico van verslechtering van de nefropathie (geëvalueerd door het optreden van macroalbuminurie, verdubbeling van de creatininemie, starten van nierdialyse of renale mortaliteit) ten opzichte van placebo (7,6 % versus 8,9 %). Daarentegen was er een (niet-significante) verhoging van de incidentie van de retinopathie in de groep die liraglutide kreeg.



## Discussie

- De EMPA-REG- en LEADER-studies waren opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine en liraglutide bij diabetici met een hoger cardiovasculair risico dan in de gemiddelde diabetische populatie te evalueren. Een eventuele winst op de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes is echter niet duidelijk aangetoond, en deze resultaten mogen ook niet geëxtrapoleerd worden naar de gehele diabetische populatie.
- De resultaten van deze twee studies vertonen bepaalde gelijkenissen, vooral wat betreft hun eindpunten en de resultaten inzake cardiovasculaire mortaliteit en progressie van nefropathie. Een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit werd gezien, zowel met empagliflozine in de EMPA-REG-studie als met liraglutide in de LEADER-studie, maar geen van deze studies toonde een gunstig effect wat betreft het risico van myocardinfarct of niet-fatale cerebrovasculaire accidenten.
- Het mechanisme verantwoordelijk voor de cardiovasculaire winst is niet goed bekend en is waarschijnlijk verschillend voor beide moleculen. In de EMPA-REG-studie zou het gunstig effect van empagliflozine kunnen te wijten zijn aan zijn diuretisch effect, wat het vlugger optreden van een cardiovasculaire winst en het gunstig effect van empagliflozine op het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen zou kunnen verklaren.
- Deze gunstige effecten werden bekomen in placebogecontroleerde studies en er zijn geen direct vergelijkende studies met andere antidiabetica.
- Vroeger uitgevoerde cardiovasculaire veiligheidsstudies met andere antidiabetica die inwerken op het

incretinesysteem (SAVOR-TIMI53-studie met saxagliptine, EXAMINE-studie met alogliptine, TECOS-studie met stiagliptine, ELIXA-studie met lixisenatide) toonden een neutraal cardiovasculair veiligheidsprofiel van deze geneesmiddelen en toonden geen cardiovasculaire winst, in tegenstelling tot wat gezien werd met liraglutide in de LEADER-studie. Deze verschillen zouden onder andere kunnen verklaard worden door de heterogeniteit van de geïnccludeerde patiënten in deze verschillende studies.

## Aanbevelingen voor de praktijk

Metformine is het eerstekeuze-antidiabeticum bij de aanpak van type 2-diabetes. Wanneer metformine onvoldoende doeltreffend is, maken de GLP-1-analogen en de gliflozinen deel uit van de te overwegen therapeutische opties (vooral bij patiënten met belangrijk risico van hypoglykemie), en de recente gegevens van de EMPA-REG en LEADER-studies zijn geruststellend wat betreft hun cardiovasculaire veiligheid bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico. Een eventuele winst van deze antidiabetica op vasculaire langetermijncomplicaties van diabetes is echter niet duidelijk aangetoond.

## Referenties

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34 (doi: [10.1056/NEJMoa1515920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920))

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22 (doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827))

Ingelfinger JR en Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes. Is there hope? *N Engl J Med* 2016;375:380-2 (doi: [10.1056/NEJMe1607413](https://doi.org/10.1056/NEJMe1607413))

B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720))

# Hoe duur mogen geneesmiddelen zijn? Het voorbeeld van hepatitis C-middelen

## Samenvatting

De hoge prijs van sommige nieuwe geneesmiddelen leidt er toe dat het voor de beleidsmakers steeds moeilijker wordt **medische behoeften** en **budgettaire mogelijkheden** in evenwicht te houden. Als voorbeeld van deze problematiek bespreken we de recente antivirale middelen tegen hepatitis C. Deze middelen hebben een hoge doeltreffendheid en veiligheid, maar door de zeer hoge kostprijs worden ze in België momenteel enkel terugbetaald bij besmette patiënten met aangetoonde leveraantasting of met bijkomende risicofactoren. Er is een **groot gebrek aan transparantie rond de prijszetting** van deze en andere nieuwe geneesmiddelen. Het Belgische KCE ontwikkelde samen met een internationale denktank een aantal mogelijke **strategieën** om de spiraal van de steeds stijgende prijs voor geneesmiddelen te doorbreken.

Het gezondheidszorgsysteem komt steeds meer onder financiële druk te staan. Overheden, zorgverzekeraars, artsen en patiënten worden steeds vaker geconfronteerd met de hoge prijs van nieuwe geneesmiddelen. Zeer dure geneesmiddelen zijn o.a. bepaalde nieuwe antitumorale middelen, middelen voor aangeboren metabole of chronische immuungemedieerde aandoeningen of de nieuwe middelen tegen het hepatitis C-virus (HCV). Binnen het bestek van dit artikel beperken we ons tot de nieuwe geneesmiddelen tegen HCV, als voorbeeld voor een algemeen probleem van vele recente geneesmiddelen.

- Afgelopen jaren zijn nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C beschikbaar gekomen. Deze middelen worden ook aangeduid als "direct werkende antivirale middelen", omdat ze interfereren met specifieke processen in de virusreproductie. Het betreft daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir en velpatasvir, die al dan niet in onderlinge associatie of in associatie met de klassieke antivirale middelen tegen hepatitis C (bepaalde interferonen, ribavirine) gebruikt worden. Vergeleken met de klassieke antivirale behandelingen tegen hepatitis C, is er met de nieuwe middelen in het algemeen een veel hogere eradicatiegraad (tot meer dan 90%) bij een kortere behandelingsduur, en dit met een lager risico van ongewenste effecten en van medicamenteuze interacties; gegevens over het risico van recidief en de veiligheid op lange termijn ontbreken echter [zie [Folia september 2014](#)].
- De kostprijs van een behandeling met deze nieuwe antivirale middelen kan, naargelang het type patiënt en de gebruikte middelen, 30.000 tot meer dan 100.000 EUR bedragen voor 3-6 maanden behandeling. Het betreft hier de "prijs buiten bedrijf". De reële, door de overheid

betaalde prijs van de terugbetaalbare middelen, ligt waarschijnlijk een stuk lager omdat de Minister van Volksgezondheid en Sociale zaken bij de producenten kortingen bedingt via een contract gesloten tussen de fabrikant en het RIZIV. De uitkomst van deze prijsonderhandelingen is niet openbaar; de reële kostprijs voor de gemeenschap is dus niet gekend.

- Experts schatten dat in België ongeveer 70.000 mensen besmet zijn met het hepatitis C-virus. Gezien de hoge kostprijs had de Belgische overheid in 2015 beslist om de terugbetaling van de nieuwe antivirale middelen te beperken tot de patiënten met gevorderde leveraantasting en bij levertransplantatie. Sinds 1 januari 2017 worden de middelen ook vergoed bij patiënten met minder gevorderde leveraantasting en ook, onafhankelijk van de leveraantasting, bij patiënten met bijkomende risicofactoren, zoals gelijktijdige infectie met hepatitis C en hepatitis B. Het in evenwicht houden van medische behoeften en budgettaire mogelijkheden stelt beleidsmakers echter steeds vaker voor lastige dilemma's.
- Of de hoge prijs van de nieuwe HCV-middelen (en andere nieuwe geneesmiddelen) gerechtvaardigd is, is onderwerp van veel discussie. De geneesmiddelenproducenten proberen vaak de prijs van een nieuw geneesmiddel te rechtvaardigen op basis van de hoge kosten van onderzoek en ontwikkeling die moeten terugverdiend worden. Op basis van verschillende berekeningsmethodes worden bedragen genoemd tussen 100 miljoen tot 2,5 miljard dollar voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Hierbij mag echter niet vergeten worden dat veel doorbraken in de medische wetenschap gebaseerd zijn op door de overheid gesubsidieerd basisonderzoek aan universiteiten en andere onderzoeksinstituten. De overheden (en dus de belastingbetalers) betalen dus vaak tweemaal: een eerste maal bij de financiering van het basisonderzoek, en vervolgens bij de terugbetaling van de geneesmiddelen.
- Wat ook de reële kosten zijn voor ontwikkeling en productie van een geneesmiddel, feit is dat transparantie over de prijszetting van een geneesmiddel totaal ontbreekt en dat de prijs vaak de maximumprijs is die de samenleving ervoor wil betalen (*willingness to pay*). Bij dure geneesmiddelen gaat het om een situatie met één klant (de overheid) en één leverancier (de producent in een monopoliepositie) en speelt niet het principe van vraag en aanbod die elkaar in evenwicht moeten houden. Zo wordt het voor overheden steeds moeilijker te voldoen aan de beginselverklaring van de Wereldgezondheidsorganisatie dat iedereen moet kunnen profiteren van de hoogst haalbare gezondheidsstandaard.
- Met als doel het stimuleren van het maatschappelijk debat rond de hoge prijs van geneesmiddelen, ontwikkelde het Belgisch Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) samen met het Zorginstituut

Nederland (ZIN) en een panel van internationale experts een aantal toekomstscenario's rond de prijszetting van geneesmiddelen. Deze scenario's zijn mogelijke strategieën om de spiraal van de steeds stijgende prijs voor geneesmiddelen te doorbreken en op termijn patiënten toegang te blijven garanderen tot werkzame en veilige geneesmiddelen. Het betreft o.a. voorstellen rond publiek-private samenwerking, ontwikkeling van geneesmiddelen in een parallel systeem zonder winstoogmerk en geneesmiddelenontwikkeling die meer afgestemd is op de reële gezondheidsbehoeften van de patiënt. Voor de geïnteresseerde lezer verwijzen we naar de referentielijst.

## Referenties

Ghinea N, Lipworth L. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of drugs. *BMJ* 2016;352:i1284 (doi: [10.1136/bmj.i1284](https://doi.org/10.1136/bmj.i1284)).

Roy V, King L. Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines. *BMJ* 2016;354:i3718 (doi: [10.1136/bmj.i3718](https://doi.org/10.1136/bmj.i3718)).

Anonymous. Welke prijs betalen we voor nieuwe geneesmiddelen? *Geneesmiddelenbulletin* 2016;49:135-42, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/welke-prijs-betalen-we-voor-nieuwe-geneesmiddelen>

Rédaction Prescrire. Prix des nouveaux médicaments: quelle logique? *La Revue Prescrire* 2015;35:457-61.

Vankerbroeck P, Raemaekers, P, Wickert R. et al. Toekomstscenario's voor de ontwikkeling en prijszetting van geneesmiddelen. KCE Reports 271A. Via <https://kce.fgov.be/nl/publication/report/toekomstscenario%E2%80%99s-voor-de-ontwikkeling-en-prijszetting-van-geneesmiddelen#.WICQsX1psic>





### Nieuwe specialiteiten:

- guanfacine
- elbasvir + grazoprevir en sofosbuvir + velpatasvir
- atorvastatine + perindopril + amlodipine



### Geschrapte specialiteiten:

- indinavir
- autologe kraakbeencellen

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

### Nieuwe specialiteiten

#### guanfacine

Guanfacine (**Intuniv**▼; hoofdstuk 10.4.), een centraal werkend  $\alpha_2$ -adrenerge receptoragonist die vroeger gebruikt werd als centraal werkend antihypertensivum, is nu beschikbaar in tabletten met verlengde afgifte voor de behandeling van ADHD. De in de SKP vermelde indicatie is de volgende: "de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn". De dosering is als volgt: 1 mg in één dosis per dag, eventueel te verhogen in functie van het antwoord en de tolerantie van de patiënt, tot max. 0,12 mg/kg/dag in één dosis. Het werkingsmechanisme van guanfacine bij ADHD is niet duidelijk bewezen, en de verbetering van de symptomen zou deels kunnen verklaard worden door de sederende eigenschappen van guanfacine. De voornaamste ongewenste effecten van guanfacine zijn sedatie, slaperigheid, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval, gewichtstoename. Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculaire aandoeningen. Guanfacine geeft een verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associatie met andere geneesmiddelen of risicofactoren van verlenging van het QT-interval; guanfacine is een substraat van CYP3A4. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde studies (meestal van korte duur) blijkt dat guanfacine een groter effect heeft op de ADHD-symptomen dan placebo (59% versus 33% responders), maar de behandeling werd vaker stopgezet omwille van ongewenste effecten (10% versus 2% onder placebo).

#### Advies voor de praktijk

Wanneer medicamenteuze behandeling nodig is bij de aanpak van ADHD, zijn in België volgende geneesmiddelen

beschikbaar: methylfenidaat (een centraal stimulant verwant aan amfetamine), atomoxetine (een noradrenaline-heropnameremmer) en guanfacine (een centraalwerkend antihypertensivum). Hoewel er met deze geneesmiddelen een kortetermijneffect aangetoond werd op de voornaamste symptomen van ADHD (hyperactiviteit, impulsiviteit, aandachtstekort), zijn hun doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn niet bekend. Methylfenidaat is het best bestudeerd geneesmiddel bij ADHD. Indien methylfenidaat niet kan gebruikt worden, zijn atomoxetine of guanfacine alternatieven. Gezien de onzekerheden in verband met de werkzaamheid en de mogelijke risico's (sedatie, cardiovasculaire effecten en gewichtstoename) van guanfacine, lijkt de plaats ervan bij de aanpak van ADHD zeer beperkt [Zie ook update van de Transparantiefiche in de [Folia van december 2016](#)].<sup>1</sup>

#### elbasvir + grazoprevir en sofosbuvir + velpatasvir


De associatie elbasvir + grazoprevir (**Zepatier**▼) en de associatie sofosbuvir + velpatasvir (**Epclusa**▼) zijn nieuwe specialiteiten op basis van direct werkende antivirale middelen, met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C (hoofdstuk 11.4.5.). Sofosbuvir is een inhibitor van RNA-polymerase die reeds beschikbaar was in monotherapie en in associatie met ledipasvir. Elbasvir, grazoprevir en velpatasvir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus. De voornaamste ongewenste effecten van de direct werkende antivirale middelen zijn meestal moeheid, hoofdpijn, slaperigheid en gastro-intestinale stoornissen, en deze geneesmiddelen geven vele medicamenteuze interacties.

- Met de associatie elbasvir + grazoprevir werd in zeldzame gevallen een uitgesproken en laattijdige verhoging van de transaminasen gezien, en deze associatie is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie. Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp.
- Met de associatie sofosbuvir + velpatasvir werden bradycardie en hartgeleidingsstoornissen gerapporteerd bij gelijktijdige behandeling met amiodaron. Sofosbuvir en velpatasvir zijn substraten van P-gp; velpatasvir is ook een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp.<sup>2</sup>

Zoals met de andere direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C werden in klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virale respons (eradicatiegraad > 90%). Hun doeltreffendheid op complicaties van hepatitis C en hun veiligheid op lange termijn staan echter niet vast. Gezien hun hoge kostprijs is het gebruik van deze geneesmiddelen op dit ogenblik beperkt [zie ook [Folia september 2014](#)].

#### atorvastatine + perindopril + amlodipine

**Lipertance**® (hoofdstuk 1.16.) is een vaste associatie met in eenzelfde tablet zowel atorvastatine (10, 20 of 40 mg), perindopril (5 of 10 mg) en amlodipine (5 of 10 mg). De in de SKP vermelde indicatie van Lipertance® is de behandeling van arteriële hypertensie en/of stabiel



coronair lijden bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie, die reeds onder controle waren met elk van de individuele bestanddelen. De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en voorzorgen zijn deze van de bestanddelen (zie 1.12.1. Statines, 1.7.1. ACE-inhibitoren en 1.6. Calciumantagonisten). Met een dergelijke associatie bestaat er een risico van onvoldoende besef over wat de patiënt inneemt en in welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische fouten.

## Schrappingen

### indinavir

De specialiteit **Crixivan**<sup>®</sup> op basis van indinavir, een protease-inhibitor gebruikt bij de behandeling van HIV

(hoofdstuk 11.4.3.2.), is uit de markt genomen.

### autologe kraakbeencellen

De specialiteit **ChondroCelect**<sup>®</sup> (hoofdstuk 9.4.2.) op basis van autologe kraakbeencellen, die gebruikt werd voor herstel van gelokaliseerde kraakbeenletsels [zie [Folia januari 2016](#)] is uit de markt genomen.

## Referenties

1 Guanfacine for ADHD in children and adolescents. DTB 2016; 54:56-60 (doi: [10.1136/dtb.2016.5.0402](#)).

2 Sofosbuvir/velpatasvir (Eplclusa) contre l'hépatite C. La Lettre Médicale 2016; 40: 69-70

## Ongewenste effecten op lange termijn na behandeling met chemotherapie als kind of adolescent

Volwassenen die tijdens de kinderjaren of adolescentie behandeld werden voor kanker, kunnen op lange termijn ongewenste effecten vertonen als gevolg van de chemotherapie en/of radiotherapie. Deze effecten variëren vooral in functie van het type kanker, de leeftijd bij blootstelling, het type chemotherapie, en de bestraalde organen en de stralingsdosis. Er verschenen hierover meerdere interessante publicaties (zie "Enkele referenties"). In dit artikel worden kort enkele laattijdige ongewenste effecten van chemotherapie besproken. Over de ongewenste effecten op lange termijn van de nieuwere antitumorale middelen, de zogenaamde targeted therapies (monoklonale antilichamen, cytokines, proteïnekinase-inhibitoren) is nog weinig bekend, en deze komen hier niet aan bod. Op de laattijdige effecten van radiotherapie wordt in dit artikel evenmin ingegaan.

### Cardiotoxiciteit

De anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine, epirubicine, idarubicine) kunnen leiden tot cardiomyopathie met fibrose ter hoogte van het myocard. Het risico is hoger bij meisjes, bij kinderen jonger dan 5 jaar op het ogenblik van de blootstelling, bij hoge cumulatieve doses en bij combinatie met andere cytotoxische middelen of met bestraling van het mediastinum. De incidentie van symptomatisch hartfalen na behandeling met een anthracycline wordt geschat op 2% na 2 jaar, en op 5,5% na 20 jaar. Cardiotoxiciteit werd eveneens gerapporteerd met cisplatine (een alkylerende stof).

### Verminderde vruchtbaarheid

Vermindering van de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw, gaande tot infertiliteit, is te wijten aan een toxisch effect op de gonaden en is het best onderbouwd voor de alkylerende stoffen zoals cyclofosfamide. Het risico neemt toe met de leeftijd waarop de behandeling gebeurde en bij combinatie met radiotherapie. Invriezen van sperma of eicellen, of van testiculaire of ovarieel weefsel wordt meer en meer voorgesteld, maar de precieze waarde van bepaalde van deze technieken is op dit ogenblik niet gekend. Het is wel bemoedigend dat er geen aanwijzingen zijn van een verhoogd risico van aangeboren of erfelijke afwijkingen bij kinderen van wie een van de ouders als kind of adolescent was blootgesteld aan chemotherapie.

### Botaandoeningen

- Hoge cumulatieve doses van corticosteroiden, van methotrexaat en van 6-mercaptopurine verminderen de botdensiteit tijdens de behandeling, met mogelijk een toename van de botdensiteit in de jaren na stoppen van de behandeling. Een verhoogde fractuurincidentie op lange termijn is niet aangetoond.
- Chemotherapie kan osteonecrose veroorzaken (vooral ter hoogte van de heupen en de knieën), vooral tijdens of in

de eerste jaren na de behandeling; gebruik van corticosteroiden zijn een belangrijke risicofactor.

### Neurocognitieve effecten

Neurocognitieve stoornissen op lange termijn zoals emotionele stoornissen, geheugenstoornissen en stoornissen bij het uitvoeren van taken, zijn vastgesteld met de antimetaboliëten (zoals methotrexaat) en anthracyclines.

### Tweede primaire tumor

Kinderen en adolescenten behandeld omwille van kanker hebben op lange termijn een verhoogd risico van een tweede primaire tumor (relatief risico in studies gaande van 2 tot 11). Dit risico blijft verhoogd tot na de leeftijd van 65 jaar. Hoewel het risico van een tweede primaire tumor vooral te wijten is aan de radiotherapie, en ook genetische factoren of omgevingsfactoren een rol kunnen spelen, neemt men aan dat ook bepaalde chemotherapieën (alkylerende middelen, etoposide en antimetaboliëten) dit risico verhogen.

### Enkele beschouwingen rond de langetermijnfollow-up

- Een langdurige follow-up, soms zelfs levenslang, van kinderen en adolescenten die behandeld zijn omwille van kanker, is belangrijk om de late ongewenste effecten vroegtijdig te kunnen opsporen en behandelen. Ook kunnen zo meer gegevens over deze late effecten verzameld worden, en behandel- of screeningprotocollen worden geoptimaliseerd.
- Langetermijneffecten zoals moeheid en psychosociale effecten (o.a. angst, depressie) kunnen de levenskwaliteit in belangrijke mate beïnvloeden. Het is belangrijk ook aan deze effecten aandacht te besteden.

### Enkele referenties

Traitement des cancers de l'enfance: effets indésirables à long terme. La Revue Prescrire 2015;35:348-52

Ahmad SS, Reinius MAV, Hatcher HM et al. Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: managing long term side effects. BMJ 2016;354:i4567 (doi: [10.1136/bmj.i4567](https://doi.org/10.1136/bmj.i4567))

Blaauwbroek R, Postma A, Kamps W et al. Nazorg voor volwassenen die als kind kanker hebben gehad: de rol van de huisarts. Huisarts en wetenschap 2009;52:430-3

### Meer uitgebreide informatie:

Healthcare Improvement Scotland. Long term follow up of survivors of childhood cancer. SIGN 132, maart 2013, via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/132/index.html>

Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Children's Oncology Group. Version 4.0 – October 2013. Via [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org) (directe link: [www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines\\_40.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf))

NICE. Cancer services for children and young people. Quality standard (QS55), februari 2014, via <https://www.nice.org.uk/guidance/qs55>

### **Colofon**

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)

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.

### **Hoofdredactie:** ([redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be))

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

### **Alle informatie en volledig colofon:**

[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.