

ARTIKEL

Zwangerschap en borstvoeding: medicamenteuze behandeling van gastro-oesofageale reflux

Tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding kan de vrouw met symptomen door gastro-oesofageale reflux, indien niet medicamenteuze maatregelen niet volstaan, als eerste keuze antacida gebruiken. Indien deze onvoldoende werkzaam zijn, kan ranitidine of een PPI gebruikt worden. Gastroprokinetica hebben er geen plaats.

GOED OM TE WETEN

De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2015

Controverse over de uitbreiding van de indicaties van empagliflozine

RECENTE INFORMATIE: maart 2017



Nieuwe specialiteiten in de ambulante zorg:

- oraal osmotisch laxativum op basis van natrium-, magnesium- en kaliumsulfaten
- vaccin tegen meningokokken van serogroep B



Nieuwe specialiteiten in de oncologie:

- daratumumab
- cobimetinib



Geschrapte specialiteiten:

- anticonceptivum op basis van ethinylestradiol en norethisteron

GENEESMIDDELENBEWAKING

Medicatiefouten met tramadol in druppels voor oraal gebruik: aandacht voor de correcte dosis!

Deze maand in de Folia

Voor zwangere vrouwen, maar ook voor vrouwen die borstvoeding geven, is het verstandig om het geneesmiddelengebruik zoveel als mogelijk te beperken. Toch zijn er een aantal, soms specifiek aan de zwangerschap gerelateerde aandoeningen, waarvoor een geneesmiddelenbehandeling nodig kan zijn. In de Folia willen we een aantal van die specifieke probleemsituaties bespreken: in dit nummer behandelen we het probleem van **gastro-oesofageale reflux bij de zwangere of zogende vrouw**.

De grote hoeveelheid aan patiëntengegevens uit elektronische dossiersystemen waarover men tegenwoordig beschikt, maakt het verleidelijk om hierop tal van analyses te doen en deze onderzoeksgegevens te publiceren. Over geneesmiddelen verschijnen dan ook zeer regelmatig dergelijke publicaties. Daarenboven lijkt het, door de aard van het bronmateriaal (data uit dossiers), alsof dit objectieve gegevens zijn met alle nodige randinformatie. De realiteit is echter dikwijls anders, waarbij bijvoorbeeld enkel wat vlot te klasseren en te coderen is in de data-analyse terecht komt. Dergelijke onderzoeksmethoden zijn echter, zoals alle observationele studies, onderhevig aan verschillende vormen van bias en de aanwezigheid van *confounding factors*. Deze vorm van bias kan er mede oorzaak van zijn dat **paracetamolgebruik op jonge leeftijd** in verband is gebracht met een verhoogd risico van **wheezing en astma**. Dit verband werd recent **tegengesproken** door gegevens uit een gerandomiseerde dubbelblinde studie.

De jaarlijkse publicatie van de **uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector** is telkens een goede aanleiding om te reflecteren over het kosten-baten aspect van geneesmiddelen. In deze Folia worden enkele geneesmiddelen(groepen) uit de top 25 van 2015 onder de loep genomen.

Zwangerschap en borstvoeding: medicamenteuze behandeling van gastro-oesofageale reflux

Samenvatting

- Tijdens de **zwangerschap** zijn **symptomen van gastro-oesofageale reflux** frequent. Bij weinig uitgesproken symptomen vormen **aanpassingen van de levensstijl** de basis van de behandeling. Bij meer uitgesproken klachten zijn **antacida de eerstekeuzegeneesmiddelen**. Indien de symptomen niet voldoende onder controle zijn met antacida kan **ranitidine** (H₂-antihistaminicum) of een **protonpompinhibitor** (PPI, omeprazol als eerste keuze) gebruikt worden. Er zijn geen aanwijzingen voor een teratogeen effect met deze geneesmiddelen.

- Tijdens de periode van **borstvoeding** zijn er geen aanwijzingen van problemen bij het borstgevoede kind met de **antiacida, ranitidine** en de **PPI's**, maar de gegevens over het gebruik van ranitidine en PPI's zijn zeer beperkt.

- **Gastroprokinetica hebben geen plaats** bij de behandeling van gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Inleiding

Tijdens de zwangerschap zijn symptomen van gastro-oesofageale reflux frequent. Deze symptomen reageren meestal goed op aanpassingen van de levensstijl zoals het vermijden van vetrijke maaltijden, zure of gekruide voedingsmiddelen, alcohol, koffie en tabak, van een liggende houding direct na een maaltijd, of van voorover te buigen. Indien deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen geneesmiddelen gebruikt worden. In dit artikel wordt ingegaan op de plaats en de veiligheid van antacida, ranitidine en protonpompinhibitoren (PPI's) bij de aanpak van gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Zwangerschap

Antacida

Antacida zijn de eerstekeuzegeneesmiddelen bij de medicamenteuze aanpak van gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap. Er zijn geen aanbevelingen die toelaten om bij de zwangere vrouw een keuze te maken tussen de verschillende antacida, tenzij bij zwangere vrouwen met hypertensie of met intestinale stoornissen (zie verder). Hoewel er weinig gegevens zijn over hun gebruik tijdens de zwangerschap, worden antacida reeds lange tijd ruim gebruikt en lijken ze geen specifieke risico's te geven bij de zwangere vrouw of de foetus wanneer ze in de aanbevolen doses en kortdurend gebruikt worden.

- Gegevens afkomstig van studies uitgevoerd bij het dier zijn geruststellend wat betreft het risico van teratogeniteit.

Bij het dier is natriumwaterstofcarbonaat niet teratogeen noch toxisch gebleken voor de foetus. Er zijn geen aanwijzingen van een teratogeen effect met calciumzouten. Gegevens over aluminium- en magnesiumzouten ontbreken. Aluminiumhydroxide (of algeldraat) en calciumcarbonaat zijn enkel bij ernstige overdosering bij het moederdier schadelijk gebleken voor de foetus (botafwijkingen en vertraagde verkalking van het skelet van de foetus).

- Er is bij de zwangere vrouw een lange ervaring met natriumwaterstofcarbonaat, en een teratogeen effect werd niet beschreven. Daarentegen kan langdurig gebruik van hoge doses bij de zwangere vrouw leiden tot waterretentie, oedeem, elektrolytenstoornissen en wijziging van de pH in het bloed.
- Calciumcarbonaat mag eveneens gebruikt worden tijdens de zwangerschap maar chronisch gebruik van hoge doses kan leiden tot metabole alkalose bij de foetus.
- De gegevens omtrent de aluminium- en magnesiumzouten zijn beperkt. Langdurige inname van aluminiumzouten in hoge doses is te vermijden omwille van het risico van skeletgerelateerde en neurologische ongewenste effecten bij de foetus.
- Sommige antacida worden gecombineerd met alginaten; gezien deze laatste niet geresorbeerd worden, is er waarschijnlijk geen risico voor de foetus.
- In geval van hypertensie bij de moeder zal men natriumbevattende antacida vermijden. Als de moeder last heeft van obstipatie zijn aluminiumzouten te vermijden. In geval van versnelde darmtransit worden magnesiumzouten niet aanbevolen.

Indien de symptomen niet voldoende gecontroleerd zijn met antacida kunnen inhibitoren van de maagzuursecretie, met name ranitidine (H₂-antihistaminicum) of een protonpompinhibitor, gebruikt worden.

H₂-antihistaminica

Ranitidine is het enige H₂-antihistaminicum dat nog op de markt is. Ranitidine is bij het dier noch teratogeen noch toxisch voor de foetus. Studies bij de zwangere vrouw tonen geen verhoogd risico van congenitale afwijkingen, ongeacht het stadium van de zwangerschap, maar deze gegevens zijn gebaseerd op een gering aantal blootstellingen *in utero*. De langetermijneffecten van blootstelling *in utero* aan ranitidine zijn niet bekend.

Protonpompinhibitoren (PPI's)

PPI's mogen in elk stadium van de zwangerschap gebruikt worden. Gezien de grotere ervaring met omeprazol is deze PPI het eerstekeuzemiddel.

- Dierstudies toonden geen teratogeen effect met de verschillende PPI's.
- Bij de zwangere vrouw wijzen de talrijke beschikbare gegevens met omeprazol niet op een verhoging van het risico van majeure congenitale afwijkingen. De studies lieten echter niet toe een geringe verhoging van het risico van congenitale afwijkingen of mineure misvormingen te detecteren.
- De gegevens over het gebruik van pantoprazol, lansoprazol en esomeprazol bij zwangere vrouwen zijn beperkt maar neigen tot dezelfde conclusie.
- De gegevens over het gebruik van rabeprazol bij zwangere vrouwen zijn te beperkt om zijn veiligheid te bevestigen.
- De effecten van blootstelling *in utero* aan een PPI op lange termijn zijn niet bekend.

Borstvoeding

Antacida

Antacida zijn compatibel met borstvoeding indien ze in de aanbevolen therapeutische dosering en kortdurend gebruikt worden. Calciumcarbonaat en natriumwaterstofcarbonaat worden in de moedermelk uitgescheiden. Calciumcarbonaat beïnvloedt de calciumconcentraties in de moedermelk niet. Gegevens over het gebruik van natriumwaterstofcarbonaat tijdens de periode van borstvoeding ontbreken maar er zijn geen specifieke risico's beschreven bij het borstgevoede kind. In de geraadpleegde bronnen zijn er geen gegevens over aluminium- of magnesiumzouten, of alginaten.

Tijdens de periode van borstvoeding moet chronisch gebruik van hoge doses antacida, vooral deze die natriumwaterstofcarbonaat of aluminiumzouten bevatten, vermeden worden omwille van het mogelijk risico van ongewenste effecten bij de zwangere vrouw of de foetus (hoger beschreven).

H₂-antihistaminica

Ranitidine, het enige H₂-antihistaminicum dat nog op de markt is, mag gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Ranitidine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Hoewel geen ongewenste effecten werden beschreven, wordt in het standaardwerk Briggs voorzichtigheid aanbevolen aangezien slechts zeer weinig gegevens beschikbaar zijn. Daarenboven zijn de invloed op de maagzuursecretie van het borstgevoede kind en de

langetermijneffecten van blootstelling van het borstgevoede kind niet bekend. Deze mogelijke risico's wegen echter niet op tegen het voordeel van de behandeling bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarenboven tonen gegevens over *off label* gebruik van ranitidine bij de pasgeborene dat ranitidine goed verdragen wordt. Ten slotte zijn de doses die het kind bereiken via de moedermelk veel lager dan deze gebruikt bij de pasgeborene, zodat een klinisch effect weinig waarschijnlijk is.

Protonpompinhibitoren

PPI's worden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn slechts zeer weinig gegevens (omeprazol, pantoprazol) of geen gegevens (esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol) over hun gebruik tijdens de periode van borstvoeding, noch over de langetermijneffecten van blootstelling van het borstgevoede kind aan een PPI. Er zijn evenwel geen aanwijzingen voor specifieke problemen bij de foetus. Omeprazol wordt *off label* gebruikt bij de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte van de pasgeborene, en wordt goed verdragen. Volgens het standaardwerk Briggs is er een mogelijk risico van inhibitie van de maagzuursecretie bij de pasgeborene, maar PPI's zijn niet stabiel in zuur milieu en worden dus waarschijnlijk vlug afgebroken door het maagzuur van de pasgeborene.

Nota: Gastroprokinetica

De doeltreffendheid van de gastroprokinetica metoclopramide en domperidon bij reflux is twijfelachtig. Daarenboven is de afwezigheid van teratogeniteit niet duidelijk bewezen, vooral voor domperidon [zie [Folia maart 2012](#) en [Repertorium 3.4.](#)]. Gastroprokinetica zijn dan ook niet aan te bevelen voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Algemene bronnen

- Patientes enceintes ayant un reflux gastro-oesophagien. *La Revue Prescrire* 2015;35:521-6.
- *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th edition: Gerald G Briggs BPharm, Roger K Freeman MD.: elektronische versie.
- Lareb, laatst geraadpleegd op 18/02/17, via https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Middelen_ter_behandeling en https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Middelen_ter_behandeling
- SKP's ranitidine, SKP's omeprazol
- Drugs and Lactation Database (LactMed), laatst geraadpleegd op 21/02/17, via toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm
- *Medications & Mother's milk*, 2012 : Thomas W. Hale PhD, Hilary Rowe PharmD.

De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 30/08/16]

Samenvatting

Op basis van **observationeel onderzoek** was gesuggereerd dat gebruik van **paracetamol op jonge leeftijd het risico van wheezing en astma zou verhogen**. In de [Folia van december 2010](#) was **onze conclusie** dat deze studies, omwille van hun beperkingen, **geen definitief antwoord** boden en dat er **geen** argumenten zijn voor een **causaal verband**. Een recent gepubliceerde **gerandomiseerde dubbelblinde studie** levert nu goede evidentie dat **paracetamol even veilig is als ibuprofen** in termen van **astmacontrole**, althans bij kinderen met mild persisterend astma die omwille van pijn of koorts een analgeticum nodig hebben. Hoewel het hier niet ging over paracetamol en het ontstaan van astma, wordt met deze studie de suggestie dat paracetamol wheezing of astma bij jonge kinderen negatief beïnvloedt, verder verzwakt.

Er is reeds jaren discussie of gebruik van paracetamol bij jonge kinderen het risico van wheezing of astma verhoogt. Deze discussie is gebaseerd op gegevens verkregen uit observationele studies, met tegenstrijdige resultaten, en de conclusie tot nu toe is dat er onvoldoende argumenten zijn voor een **causaal verband**. De observationele studies hebben immers hun beperkingen, en in de studies waarin een verband wordt gezien, speelt *confounding by indication* een verstorende rol: kinderen die frequent paracetamol gebruiken, verschillen immers van kinderen die minder of geen paracetamol gebruiken. Ze hebben frequenter koorts en malaise (indicaties voor paracetamol) omdat ze bijvoorbeeld vatbaarder zijn voor infecties, en virale luchtweginfecties zijn zelf een belangrijke oorzaak van wheezing [zie ook [Folia december 2010](#)].

Wegens de beperkingen van observationele studies werd een gerandomiseerde, dubbelblinde studie opgezet bij kinderen met mild persisterend astma (gedefinieerd als symptomen gedurende meer dan 2 dagen per week, maar niet dagelijks; ongeveer 75% van deze kinderen kreeg onderhoudsbehandeling met een laaggedoseerd inhalatiecorticosteroïd of een

leukotriënenreceptorantagonist). De resultaten werden recent gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.¹ *As needed* gebruik van paracetamol werd vergeleken met *as needed* gebruik van ibuprofen ter verlichting van koorts of pijn bij 300 kinderen (12 tot 59 maand oud). Op het einde van de studie (48 weken) hadden de kinderen in beide groepen 5,5 doses (mediaanwaarde) paracetamol of ibuprofen gekregen. Er was geen verschil tussen de groepen voor wat betreft het aantal astma-exacerbaties (primair eindpunt), noch voor wat betreft de secundaire eindpunten (o.a. het *rescue* gebruik van een kortwerkend β_2 -mimeticum).

Deze studie levert goede evidentie dat bij kinderen met mild persisterend astma die omwille van pijn of koorts een analgeticum nodig hebben, paracetamol en ibuprofen even veilig zijn wat betreft astmacontrole. Het gebruik van paracetamol moet bij deze kinderen dus niet vermeden worden omwille van de vrees van slechtere astmacontrole. Of deze aanbeveling ook geldt bij kinderen met ernstiger astma kan uit deze studie niet besloten worden. Omwille van praktische en ethische redenen was er geen placebogroep, en het kan dus niet uitgesloten worden dat β_2 -mimeticum en paracetamol β_2 -mimeticum de astmacontrole negatief beïnvloeden. Dit laatste wordt door de auteur van het editoriaal echter weinig aannemelijk geacht aangezien het aantal astma-exacerbaties overeenkwam met de verwachte incidentie in deze populatie.

Ook bij kinderen die *in utero* aan paracetamol werden blootgesteld is een verhoogd risico van wheezing en astma gesuggereerd. Ook hier kan op basis van onze bronnen [Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.), Martindale] aangenomen worden dat er onvoldoende evidentie is voor een **causaal verband**.

Het BCFI besluit, zoals in de [Folia van december 2010](#), dat paracetamol nog steeds de eerste keuze blijft bij de aanpak van koorts bij het kind.

Specifieke bronnen

- 1 Sheehan WJ et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375:619-30 (doi:[10.1056/NEJMoa1515990](#))
Litonjua AA (editorial). Acetaminophen an asthma – a small sigh of relief? *N Engl J Med* 2016;375:684-5 (doi:[10.1056/NEJMe1607629](#))

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2015

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 16/02/17]

Samenvatting

Naar jaarlijkse gewoonte werden recent de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt. Het betreft de top 25 van de uitgaven van het RIZIV in 2015 voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel [zie www.riziv.fgov.be, klik "Publicaties"; zoekterm "Infospot"]. Deze lijst levert heel wat interessante informatie op. Ze bevat enerzijds dure geneesmiddelen die gebruikt worden door een beperkt aantal patiënten, bv. de TNF-remmers adalimumab en etanercept voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, en stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten. Anderzijds bevat de lijst minder dure geneesmiddelen die echter gebruikt worden door veel meer patiënten. Uit deze laatste groep werden er enkele geselecteerd en hieronder wat meer in detail besproken.

Statines

Net zoals vorig jaar [zie [Folia november 2015](#)] vinden we in de top 25 voor 2015 drie statines: rosuvastatine (derde plaats), atorvastatine en simvastatine (twaalfde en dertiende plaats). In 2015 was er terugbetaling voor in totaal 1.372.742 patiënten behandeld met een van deze 3 statines. Rosuvastatine werd voorgeschreven aan 21% van de patiënten behandeld met een statine. Het middel is drie- tot viermaal duurder dan andere statines en vertegenwoordigt de helft van het RIZIV-budget voor de statines. Het hoge gebruik van rosuvastatine staat in contrast met de wetenschappelijke gegevens die slechts een beperkter gebruik van rosuvastatine verantwoorden [zie [Folia juli 2015](#)].

PPI's

Ook de PPI's werden, zoals in de afgelopen jaren, nog steeds vaak voorgeschreven in de ambulante praktijk. In de top 25 vinden we 2 PPI's: pantoprazol en omeprazol. In 2015 was er terugbetaling voor in totaal 1.816.542 patiënten behandeld met een van deze PPI's. Uit deze gegevens kan wel niet opgemaakt worden of het hier kortdurende of chronische behandelingen betreft. Pantoprazol blijft het populairste PPI en kende in 2015 een stijging met 100.000 behandelde patiënten, vergeleken met het jaar ervoor.

DOAC's

Twee directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn opgenomen in deze top 25. Het aantal patiënten

behandeld met rivaroxaban is met 18% toegenomen vergeleken met het jaar ervoor. Apixaban, beschikbaar sinds 2012, duikt voor het eerst op in de top 25. In totaal werden in 2015 ongeveer 111.000 patiënten met één van deze beide DOAC's behandeld. Voor deze cijfers zijn verschillende verklaringen mogelijk. Misschien zet het grotere gebruiksgemak van deze middelen de voorschrijver er nu vaker dan vroeger toe aan een anticoagulerende behandeling op te starten bij bv. een patiënt met voorkamerfibrillatie? Of misschien worden bij steeds meer patiënten, soms ten onrechte of onnodig, de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine) vervangen door een DOAC? Voor een genuanceerde plaatsbepaling van vitamine K-antagonisten en DOAC's verwijzen we naar de [Folia van januari 2017](#).

Amoxicilline + clavulaanzuur


Hoewel het aandeel van amoxicilline + clavulaanzuur in het totale verbruik van amoxicilline en amoxicilline + clavulaanzuur jaar na jaar blijft dalen (van 61% in 2002 naar 47% in 2013), wordt in België nog steeds (te?) frequent amoxicilline + clavulaanzuur voorgeschreven in de ambulante praktijk. Deze associatie is in de eerste lijn zelden aangewezen en de voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk zijn volgens het BCFI de volgende.

- Volwassenen: empirische behandeling van pneumonie bij patiënten met comorbiditeit of verlaagde immuniteit; acute exacerbaties van COPD bij patiënten met comorbiditeit; sliakpneumonie.
- Kinderen: de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is bij luchtweginfecties bij kinderen enkel te overwegen wanneer bij acute rhinosinusitis of acute middenoorontsteking na 2 à 3 dagen behandeling met amoxicilline alleen, geen verbetering optreedt.
- Sommige bijtewonden.

Paliperidon

Paliperidon, een atypisch antipsychoticum en de voornaamste actieve metabooliet van risperidon, verscheen in 2014 voor het eerst in de top 25 en bekleedt in 2015 de 20^e plaats. Naargelang de vorm (oraal of injecteerbaar depotpreparaat), is het middel vergund voor de behandeling van schizofrenie en/of schizoaffectieve stoornis. Het is niet aangetoond dat paliperidon werkzaam of veiliger zou zijn dan andere antipsychotica en een behandeling met paliperidon is (voor de gemeenschap, niet voor de patiënt) aanzienlijk duurder dan een behandeling met oudere antipsychotica. Er zijn dus geen redenen om paliperidon te verkiezen boven andere antipsychotica [zie [Folia januari 2015](#)].

Deze top 25 geneesmiddelen van 2015 vertegenwoordigen een uitgave van ongeveer € 922 miljoen; de totale RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante praktijk bedroegen in 2014 circa € 2.600 miljoen (de gegevens voor



2015 zijn momenteel nog niet beschikbaar). Deze som includeert niet de persoonlijke bijdrage van de patiënt (het zogenaamde remgeld, vaak geschat op 20%) en de kost van niet-terugbetaalde geneesmiddelen.

Deze top 25 moet ons wel doen nadenken of een adequater geneesmiddelenvoorschrift niet meer geld zou kunnen vrijmaken voor noden binnen de gemeenschap waarvoor dit geld momenteel ontbreekt.

Controverse over de uitbreiding van de indicaties van empagliflozine

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 21/02/17, **Update op 20/04/17**]

Op basis van de EMPA-REG-studie [zie [Folia november 2015](#) en [februari 2017](#)] werd door de FDA in de Verenigde Staten in december 2016 een nieuwe indicatie voor empagliflozine goedgekeurd: naast de glykemiecontrole is empagliflozine ook "*aangewezen om het risico van cardiovasculaire mortaliteit bij type 2-diabetici met een cardiovasculaire aandoening te verminderen*" (www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm).

In Europa is het standpunt van het EMA tegenover deze nieuwe indicatie (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002677/WC500218154.pdf) niet zeer expliciet en nog niet goedgekeurd door de Europese Commissie, maar bepaalde reclameboodschappen wekken de indruk dat het standpunt van het EMA gelijkaardig is aan dat van de FDA [situatie op 21/02/17]. Ondertussen gaf de Europese Commissie haar goedkeuring voor deze meer genuanceerde verwoording van de indicaties van empagliflozine, en de SKP van de specialiteit Jardiance® werd aangepast op 30/03/17 [**Update op 20/04/17**].

De uitbreiding door de FDA van de indicaties van empagliflozine (cardiovasculaire bescherming) veroorzaakte veel discussie. Zoals vermeld in de [Folia van februari 2017](#) zijn er met de EMPA-REG-studie inderdaad een aantal problemen (methodologische beperkingen, belangenconflicten) en de werkingsmechanismen verantwoordelijk voor het cardiovasculaire voordeel zijn niet duidelijk. Het verschil ten opzichte van placebo is nauwelijks statistisch significant en de klinische betekenis van dit effect is niet duidelijk.^{1,2}

Standpunt van het BCFI. Het BCFI blijft bij haar advies dat de resultaten van de EMPA-REG-studie interessant zijn maar dat ze ontoereikend zijn om conclusies te kunnen trekken inzake een vermindering van de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes. Deze resultaten laten slechts toe te besluiten dat empagliflozine veilig is bij diabetici met hoog cardiovasculair risico.

Specifieke bronnen

¹ P.S. Mueller. Cardiovascular Outcomes with Newer Antidiabetes Drugs. NEJM Journal Watch December 29, 2016

² The EMPA-REG outcome trial (empagliflozin). A critical appraisal. Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre;2016,24: 1-13

Recente informatie maart 2017



Nieuwe specialiteiten in de ambulante zorg:

- oraal osmotisch laxativum op basis van natrium-, magnesium- en kaliumsulfaten
- vaccin tegen meningokokken van serogroep B



Nieuwe specialiteiten in de oncologie:

- daratumumab
- cobimetinib



Geschrapte specialiteiten:

- anticonceptivum op basis van ethinylestradiol en norethisteron

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen)

Nieuwe specialiteiten in de ambulante zorg

oraal osmotisch laxativum op basis van natrium-, magnesium- en kaliumsulfaten

Eziclen▼ (hoofdstuk 3.5.3.3.) is een oraal osmotisch laxativum op basis van natrium-, magnesium- en kaliumsulfaten. Eziclen® heeft als indicatie het reinigen van de darm als voorbereiding voor coloscopie, bariumlavement of abdominale heelkunde; obstipatie is geen indicatie. Naast de gastro-intestinale ongewenste effecten (flatulentie, buikpijn), leidt deze combinatie van sulfaten, zoals de andere osmotische laxativa, tot een risico van dehydratie en elektrolytenstoornissen. Het is dan ook belangrijk erover te waken dat de vochtinname voldoende is, en voorzichtigheid is geboden bij risicopersonen (bv. ouderen, patiënten met nierinsufficiëntie of hartfalen). Deze associatie van laxativa heeft in de praktijk geen meerwaarde ten opzichte van de andere osmotische laxativa, en de kostprijs is hoger (€ 20,33 voor de 2 flacons nodig voor een lavement).¹

vaccin tegen meningokokken van serogroep B

Een vaccin tegen meningokokken van serogroep B (**Bexsero**▼; hoofdstuk 12.1.2.5.3.) is nu beschikbaar voor actieve immunisatie tegen invasieve infecties (meningitis, septicemie) door *Neisseria meningitidis* van serogroep B. Meningokokken van serogroep B zijn de belangrijkste verwekkers van meningokokkenmeningitis in onze streken.

De incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B is echter in België laag (< 1/100.000 personen/jaar in 2015), maar er is een relatief hoge morbiditeit en mortaliteit². Dit vaccin bestaat uit 4 antigenen van sommige van de stammen van meningokokken serogroep B; volgens de SKP toonden in vitro testen op isolaten afkomstig uit 5 Europese landen (maar niet uit België) een dekking van het vaccin tegen ongeveer 75% van de meningokokken serogroep B-stammen die in West-Europa circuleren.

Plaatsbepaling

Zie ook het artikel "Eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B" verschenen in de [Folia van juli 2013](#). Het vaccin induceert een relatief goede immuunrespons, ook bij zeer jonge kinderen. In het Verenigd Koninkrijk werd de vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B reeds toegevoegd aan de basisvaccinaties van zuigelingen volgens een schema met twee doses (leeftijd van 2 en van 4 maanden), gevolgd door een herinenting op de leeftijd van 12 maanden. De eerste resultaten tonen, 10 maanden na het begin van het vaccinatieprogramma, een vermindering van 50% van de incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B ten opzichte van de incidentie in de jaren vóór de start van het vaccinatieprogramma. Deze resultaten houden geen rekening met de mogelijkheid van spontane schommelingen in de circulatie van de bacterie, en het is niet mogelijk om conclusies te trekken ten opzichte van niet-gevaccineerde kinderen. De exacte beschermingsduur en de werkzaamheid van de herhalingsinenting zijn nog niet bekend.³

Vaccinatieschema

Leeftijdsgroep (1ste dosis)	Primo-vaccinatie	Interval tussen de injecties	Booster
2-5 maanden	3 injecties	min. 1 maand	1 injectie op de leeftijd van 12 à 15 maanden
6-11 maanden	2 injecties	min. 2 maanden	1 injectie tijdens het 2de levensjaar, minstens 2 maanden na de primovaccinatie
12-23 maanden	2 injecties	min. 2 maanden	1 injectie minstens 12 tot 23 maanden na de primovaccinatie
2-5 jaar	2 injecties	min. 2 maanden	Noodzaak niet vastgesteld
Adolescenten (11-19 jaar)	2 injecties	min. 1 maand	Noodzaak niet vastgesteld

Ongewenste effecten

De voornaamste ongewenste effecten zijn lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, erytheem, verharding), koorts, hoofdpijn, prikkelbaarheid, slaperigheid en zelden syndroom van Kawasaki.

Advies voor de praktijk

In België heeft de Hoge Gezondheidsraad nog geen advies over de plaats van vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B gepubliceerd. Het vaccin tegen meningokokken serogroep B is op dit ogenblik niet vermeld in de basisvaccinatiekalender van zuigelingen en kinderen, en wordt niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen (situatie op 01/03/17). Er zijn nog een aantal vragen rond dit vaccin, met name over de dekkinggraad, de optimale leeftijd om te vaccineren, het aanhouden van het immuunantwoord op lange termijn en de noodzaak van herhalingsinertingen na de primovaccinatie. Het voordeel van het vaccin is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen, en de kosten-batenverhouding van het vaccin moeilijk te bepalen. Ook bij een gevaccineerde persoon dienen, in geval van contact met een persoon met meningokokkeninfectie, de aanbevelingen inzake antibioticaprofylaxe te worden gevolgd, aangezien het vaccin slechts een gedeeltelijke bescherming biedt. De kostprijs bedraagt € 86,52 per injectie (niet terugbetaald, situatie op 01/03/17).

Nieuwe specialiteiten in de oncologie

daratumumab

Daratumumab (**Darzalex**[®]; hoofdstuk 13.6.) is een monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van multipel myeloom (recidief en refractair). In de studies leidde daratumumab tot een verlenging met enkele maanden van de overleving zonder progressie, maar dit ten koste van soms ernstige ongewenste effecten zoals infusiereacties, pneumonie, hypertensie, hematologische stoornissen. Het gaat om een weesgeneesmiddel voor hospitaalgebruik waarvan de kostprijs € 3.844 bedraagt voor de twee flacons van 400 mg/20 ml die in het algemeen noodzakelijk zijn per toediening.⁴

cobimetinib

Cobimetinib (**Cotellic**[®]; hoofdstuk 13.7.) is een MEK-proteïnekinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAFV600-mutatie

(ongeveer 50 % van deze patiënten). Cobimetinib wordt gebruikt in associatie met vemurafenib (een BRAF-proteïnekinase-inhibitor). De voornaamste ongewenste effecten van cobimetinib zijn rash, diarree, hartfalen, interstitiële longziekte, bloedingen, stoornissen ter hoogte van de retina, hepatotoxiciteit. Cobimetinib is een substraat van CYP3A4 en een substraat van P-gp (zie Tabel Ic en Tabel Id in Inl. 6.3.). Bij patiënten die nog geen behandeling kregen in dit stadium van de ziekte, leidde de associatie van een MEK-kinase-inhibitor en een BRAF-proteïnekinase-inhibitor tot een verlenging van de levensduur met enkele maanden; dit voordeel lijkt niet hoger met de associatie cobimetinib + vemurafenib dan met de associatie trametinib + dabrafenib. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik waarvan de kostprijs € 5.802 bedraagt voor een behandeling gedurende 21 dagen.⁵

Geschrapte specialiteiten

anticonceptivum op basis van ethinylestradiol en norethisteron

De specialiteit **Ovysmen**[®] (hoofdstuk 6.2.1.1.), een tweedegeneratie-anticonceptivum op basis van ethinylestradiol en norethisteron, is uit de markt genomen en er bestaat geen oraal anticonceptivum meer op basis van norethisteron.

Specifieke bronnen

- 1 Sulfates de sodium, de magnésium et de potassium. Encore une préparation orale pour lavage colique. La Revue Prescrire 2016;36:412-3
- 2 Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), Neisseria meningitidis, via <https://www.wiv-isp.be/nl/gezondheidsonderwerpen/meningitis/rol> en <http://bacterio.iph.fgov.be/missions/neisseria-meningitidis>
- 3 SR Parikh, NJ Andrews, K. Beebejaan et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet 2016;388:2775-82 (doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3); NE Basta, H Christensen. 4CMenB vaccine effectiveness: reasons for optimism. Lancet 2016; 388: 2719-21 (doi: 10.1016/S0140-6736(16)32061-X); D Stephens. Boosters for meningococcal B vaccines? Lancet 2017; 17: 4-6 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)30377-2); Vaccin méningococcique B. Un vaccin immunogène peut-être utile en cas d'épidémie. La Revue Prescrire 2014;34:251-5
- 4 Three new drugs for multiple myeloma. The Medical Letter 2016;58:e70-71
- 5 Cobimétinib et mélanomes métastasés. Mutation BRAF V600: 2e inhibiteur des kinases MEK. La Revue Prescrire 2016;36:655-6

Medicatiefouten met tramadol in druppels voor oraal gebruik: aandacht voor de correcte dosis!

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent een melding van een medicatiefout met tramadol onder vorm van druppels voor oraal gebruik bij een kind van 9 jaar. Er werd een dosis toegediend die tienmaal hoger was dan de voorgeschreven dosis. Het kind werd opgenomen in een afdeling intensieve zorgen.

De symptomen van tramadol-overdosering zijn: braken, miosis, bewustzijnsstoornissen, convulsies, ademhalingsmoeilijkheden gaande tot ademhalingsstilstand. Bij optreden van deze symptomen is dringende medische zorg en hospitalisatie van de patiënt noodzakelijk.

Medicatiefouten met tramadol in druppels voor oraal gebruik werden eveneens in andere landen gerapporteerd (bv. in Frankrijk¹). Deze medicatiefouten hebben vooral te maken met onvoldoende kennis over de adequate dosering of onduidelijkheid van de etikettering.

Voor toediening van tramadol in druppels voor oraal gebruik bestaan twee systemen: (1) druppelflacons en (2) doseerpompen (zie hieronder, situatie op 1/1/17). In de SKP's van de specialiteiten met doseerpomp wordt vermeld dat bij kinderen de druppelflacons te verkiezen zijn. **Voor deze druppelflacons bestaan er echter verschillen in aantal druppels per ml oplossing; voor één specialiteit bevat de ene druppel dubbel zoveel mg tramadol als voor de andere specialiteiten.**

Specialiteit (voor details, zie 8.3.1. in Repertorium)	Concentratie	Conversie ml oplossing → aantal druppels of drukken → mg tramadol
Druppelflacons		
Contramal (vanaf de leeftijd van 1 jaar)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 druppels = 100 mg
Dolzam (vanaf de leeftijd van 14 jaar)	100 mg / 1 ml	1 ml = 20 druppels = 100 mg
Tradonal (vanaf de leeftijd van 1 jaar)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 druppels = 100 mg
Tramadol EG (vanaf de leeftijd van 1 jaar)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 druppels = 100 mg
Tramadol Sandoz (vanaf de leeftijd van 1 jaar)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 druppels = 100 mg

Doseerpompen (in de SKP wordt duidelijk vermeld dat bij kinderen de druppelflacon te verkiezen is)		
Contramal	100 mg / 1 ml	1 ml = 8 drukken = 100 mg
Tramadol Sandoz	100 mg / 1 ml	1 ml = 8 drukken = 100 mg


Op vraag van het FAGG zullen de verantwoordelijke firma's de etikettering van de specialiteiten van tramadol in druppels voor oraal gebruik verbeteren. Daarnaast wordt, zeker bij het voorschrijven voor een kind, het volgende aanbevolen.

• Voor de voorschrijvende arts

- Op het voorschrift een **nauwkeurige** dosering aangeven die geen aanleiding geeft tot verwarring (bijvoorbeeld in mg **en** aantal druppels).
- De patiënten/ouders informeren over de noodzaak om zich strikt te houden aan de voorgeschreven dosering.
- De ouders herinneren aan de noodzaak om het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen te bewaren.
- De patiënten/ouders informeren over de tekenen van overdosering, en de noodzaak om onmiddellijk een arts of het Hulpcentrum 112 te contacteren in het geval dat een vergissing in dosering is gebeurd of symptomen van overdosering optreden (een nauwkeurige observatie is vooral belangrijk na de eerste toediening bij het kind).

• Voor de apotheker

- Zich ervan overtuigen dat de **voorgeschreven dosering ondubbelzinnig** vermeld is op het voorschrift.
- De patiënten/ouders informeren over de noodzaak om de voorgeschreven dosering te respecteren.
- **Het aantal toe te dienen druppels per dosis op de doos of het flacon vermelden.**
- De patiënten/ouders uitleggen hoe een druppelflacon te gebruiken.
- De patiënten/ouders informeren over de noodzaak om onmiddellijk een arts of het Hulpcentrum 112 te contacteren in het geval dat een vergissing in dosering is gebeurd of bij symptomen van overdosering.



Vermoede ongewenste effecten, die al dan niet betrekking hebben op een medicatiefout, en medicatiefouten, al dan niet geassocieerd aan een ongewenst effect, kunnen gemeld worden via de “**gele fiches**”. De “**gele fiches**” zijn verkrijgbaar bij de dienst geneesmiddelenbewaking (adversedrugreactions@fagg.be) of kunnen worden gedownload in pdf-formaat op de BCFI-website

(www.bcfi.be > Downloads). Ongewenste effecten kunnen ook online gemeld worden via www.gelefiche.be.

Specifieke bronnen

1 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

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)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.