

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

- **Trinomia®** (hoofdstuk 1.16.) is een eerste vaste associatie met in eenzelfde harde capsule zowel **acetylsalicylzuur** (100 mg), **atorvastatine** (20 mg) en **ramipril** (2,5 mg, 5 mg of 10 mg). De indicatie in de SKP van Trinomia® is de secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die goed gecontroleerd zijn met elk van de individuele bestanddelen. De strategie van vaste combinatie van meerdere actieve bestanddelen of *poly pill* verhoogt waarschijnlijk de therapietrouw maar er is geen evidentie dat hiermee betere resultaten bekomen worden dan met een meer klassieke strategie waarbij de voornaamste risicofactoren individueel behandeld worden, met aanpassing van de doses. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.¹

- **Edoxaban (Lixiana®▼)**; hoofdstuk 2.1.2.3.) is een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC), vroeger aangeduid als *Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulant* (NOAC). Het betreft een factor Xa-inhibitor, zoals rivaroxaban en apixaban. Edoxaban heeft als indicaties

- de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie bij patiënten met één of meerdere risicofactoren;
- de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie.

De aanbevolen dosering bedraagt 60 mg per dag in één dosis (in geval van diepe ve-

neuze trombose of longembolie, na toediening gedurende minstens 5 dagen van een heparine). Zoals voor de andere factor Xa-inhibitoren zijn de voornaamste ongewenste effecten van edoxaban: bloedingen, anemie, gastro-intestinale problemen en stijging van de leverenzymen. Leverinsufficiëntie is een contra-indicatie en voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie. Edoxaban is een substraat van P-gp.

In de vergelijkende *non-inferiority*-studies (ENGAGE AF-TIMI48² en Hokusai-VTE³) was edoxaban even doeltreffend als warfarine in termen van preventie van cerebrovasculair accident, systemische embolie of trombo-embolisch recidief. Edoxaban was geassocieerd aan een lager risico van intracraniele bloedingen maar aan een verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen. De klinische ervaring met edoxaban is nog beperkt en er zijn geen vergelijkende studies met de andere DOAC's. Er is dus geen bewijs dat edoxaban een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere orale anticoagulantia.⁴

- **Mepolizumab (Nucala®▼)**; hoofdstuk 4.1.9.), een gehumaniseerd monoklonaal anti-lichaam gericht tegen interleukine-5, heeft als indicatie de behandeling van ernstig persistent eosinofiel astma bij volwassenen. Hoewel de meeste astmapatiënten goed reageren op de klassieke onderhoudsbehandeling van astma, heeft een minderheid van de patiënten (< 5%) persistentere symptomen ondanks hoge doses

1 PLOS Medicine 2015;12:e1001862 (doi:10.1371/journal.pmed.1001862)

2 N Engl J Med 2013;369:2093-104 (doi:10.1056/NEJMoa1310907)

3 N Engl J Med 2013;369:1406-15 (doi:10.1056/NEJMoa1306638)

4 La Revue Prescrire 2016;393:486-7; Pharm Sel 2016;32:14-17

inhalatiecorticosteroiden. Toediening van corticosteroiden per os is in dat geval noodzakelijk. Bij een belangrijk aantal van deze patiënten wordt een persisterende ontsteking met een hoog eosinofielgehalte gezien. Mepolizumab, in subcutane injectie om de 4 weken, kan in dit geval gebruikt worden als onderhoudsbehandeling in associatie met andere geneesmiddelen. In de klinische studies leidde mepolizumab tot een geringe vermindering van het aantal jaarlijkse exacerbaties (1 exacerbatie minder/patiënt/jaar) en een statistisch significante vermindering van de doses orale corticosteroiden die nodig waren. De ongewenste effecten van mepolizumab zijn vergelijkbaar met deze van omalizumab (vooral reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, gewrichtspijn, onmiddellijke of later optredende overgevoelighedsreacties). Rekening houdend met het beperkte aantal betrokken patiënten, de onzekerheden omtrent zijn werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, en zijn zeer hoge kostprijs, lijkt de plaats van mepolizumab bij de aanpak van astma zeer beperkt. Het RIZIV voorziet een terugbetaling onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).⁵

- **Dapagliflozine (Forxiga®▼**; hoofdstuk 5.1.9.) is een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren, zoals canagliflozine en empagliflozine. Het hypoglykemiërend effect van gliflozinen is gebaseerd op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie. Gliflozinen worden gebruikt bij type 2-diabetes, alleen of in associatie met andere antidiabetica. De ongewenste effecten van dapagliflozine zijn vergelijkbaar met deze van de andere gliflozinen (vooral urogenitale infecties, candida-vulvovaginitis, polyurie met risico

van dehydratie en van hypotensie). Een risico van diabetische ketoacidose werd gerapporteerd met dapagliflozine, zoals met de andere gliflozinen. Gegevens over een effect van dapagliflozine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontbreken. Langetermijnstudies zijn nodig om de veiligheid op lange termijn te evalueren. Vergelijkende studies met de andere gliflozinen ontbreken en het is niet bewezen dat dapagliflozine een meerwaarde heeft. Rekening houdend met de beperkte werkzaamheid op het HbA1c-gehalte, de onzekerheden over de veiligheid en de nog beperkte ervaring, is dapagliflozine, zoals de andere gliflozinen, geen eerstekeuze-antidiabeticum.⁶

- **Tolvaptan (Jinarc®▼**; hoofdstuk 7.4.), een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, is het eerste geneesmiddel dat voorgesteld wordt voor de aanpak van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. De indicatie in de SKP is als volgt: “vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen met chronische nierziekte en tekenen van snelle progressie van de ziekte”. De voornaamste ongewenste effecten zijn hepatotoxiciteit en risico van dehydratie. Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, en de leverfunctie dient vóór en tijdens de behandeling gecontroleerd te worden. In een klinische studie was er met tolvaptan na 3 jaar een vermindering van het totale niervolume (gemeten op MRI), maar de groei van de cysten was niet verhinderd, en er was geen regressie. Het gunstig effect verdwijnt na stoppen van de behandeling, wat een chronische behandeling met tolvaptan vereist, terwijl de veiligheid van tolvaptan op lange termijn onzeker is. De risico-batenverhouding van tolvaptan is dus nog onduidelijk.⁷

5 *La Revue Prescrire* 2016;36:647-9 ; *Pharm Sel* 2016;32:37-9

6 *La Revue Prescrire* 2013;33:813; *Pharm Sel* 2012;28:81-3; *Aust Prescr* 2013;36:174-9 (doi:10.18773/austprescr.2013.071);

- **Orkambi®**▼ (hoofdstuk 20.3.) is een vaste associatie van **ivacaftor** (reeds beschikbaar in monotherapie onder de specialiteitsnaam Kalydeco®) en **lumacaftor** voor de behandeling van mucoviscidose veroorzaakt door bepaalde mutaties van het gen dat codeert voor CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), betrokken bij de aanmaak van mucus. De voornaamste ongewenste effecten zijn dyspneu, diarree, nausea en hepatotoxiciteit. In de klinische studies leidde de associatie ivacaftor + lumacaftor ten opzichte van placebo tot een verbetering van de longfunctie

(gemeten met de ESW), en tot een vermindering van ongeveer 30 à 40% van de bronchiale exacerbaties waarbij ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotherapie nodig was. Het is echter niet duidelijk in welke mate deze associatie een meerwaarde betekent ten opzichte van ivacaftor alleen.⁸

- De specialiteit **Gynosoya®** (hoofdstuk 6.3.1.4.) die gebruikt werd voor de behandeling van warmte-opwellingen tijdens de menopauze, is uit de markt genomen. Er bestaat geen geneesmiddelen-specialiteit meer op basis van **fyto-oestrogenen**.

7 www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrad/

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) met editoriaal *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PROTONPOMPINHIBITOREN (PPI'S): RECENTE PUBLICATIES EN STAND VAN ZAKEN

Uit steeds meer observationele gegevens blijkt dat regelmatig gebruik van PPI's kan leiden tot zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten. Nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, botfracturen en malabsorptie van magnesium en vitamine B12 zijn beschreven. Hoewel een causaal verband tussen gebruik van PPI's en deze ongewenste effecten niet eenduidig is aangetoond en de frequentie ervan waarschijnlijk laag is, is het belangrijk de risico-batenverhouding van elke behandeling met PPI's o.a. in het licht van deze ongewenste effecten regelmatig te evalueren. Het is aangewezen PPI's enkel voor te schrijven voor onderbouwde indicaties, in de laagst mogelijke dosis en de nood voor behandeling regelmatig te herzien.

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden in België, zoals ook in andere landen, vaak en langdurig voorgeschreven. Onderbouwde indicaties van PPI's zijn voornamelijk refluxoesofagitis en preventie en behandeling van gastroduodenaal ulcus; er bestaan weinig studies over het gebruik bij dyspepsie die niet op reflux berust of bij andere gastro-intestinale klachten [zie Transparantiefiche Maagklachten]. De decennialange ervaring met

deze middelen geeft aan dat PPI's over het algemeen goed verdragen worden. De meest frequente ongewenste effecten zijn nausea, diarree, hoofdpijn en rash; rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling. Anderzijds zijn er steeds meer signalen over zeldzame, maar mogelijk ernstige, ongewenste effecten bij regelmatig gebruik van PPI's. De meeste gegevens