

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2011
Volume 38
Nummer 10

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn: een update

> blz. 82

Prevenar13® voor de systematische vaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokkeninfecties

> blz. 86

Goed om te weten

- Doeltreffendheid van de anti-alzheimermiddelen en herziening van de terugbetalingsvoorwaarden

> blz. 88

- Dabigatran vanaf nu ook geregistreerd ter preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie

> blz. 89

Recente informatie
augustus - september 2011

> blz. 89

Geneesmiddelenbewaking:
signalen van kaakbeenecrose door bevacizumab en sunitinib

> blz. 90

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar jaarlijkse gewoonte bevat het oktobernummer van de Folia een bespreking van de stand van zaken in verband met het gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Het is niet altijd eenvoudig om de wetenschappelijke literatuur hierover te interpreteren en te evalueren op haar toepasbaarheid voor de Belgische situatie. Verschillen in resistentiepatronen, maar ook cultuurgebonden verschillen maken dat studieresultaten meestal moeten verduidelijkt worden en de adviezen aangepast volgens de lokale situatie. Evaluatie van de gegevens van het voorbije jaar leidt tot de conclusie dat de aanbevelingen over de aanpak van de acute luchtweginfecties in de eerste lijn niet moeten worden aangepast.

Diuretica hebben nog steeds een belangrijke plaats in de aanpak van hypertensie. Het enige thiazide(-like) preparaat dat hiervoor in aanmerking komt, is chloortalidon (Hygroton®) maar dit is met zijn 50 mg eigenlijk te hoog gedoseerd. Momenteel is er bovendien nog een tijdelijke onbeschikbaarheid van dit preparaat. Het is spijtig dat er geen mogelijkheid is om er voor te zorgen dat een thiazide(-like) diureticum in een aangepaste dosering ter beschikking is voor de behandeling van hypertensie.

Er is een wijziging in de door de Vlaamse en Franse Gemeenschap aangeboden vaccins tegen pneumokokken voor zuigelingen en kinderen. Deze wijziging vormt de aanleiding om de pneumokokkenvaccinatie te evalueren. Het blijkt dat het moeilijk is vooraf de impact van een vaccin in te schatten en dat het noodzakelijk is dat deze impact regelmatig zo objectief mogelijk wordt geëvalueerd om de keuze van vaccins regelmatig bij te sturen.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

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

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Horta plein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

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

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen 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, M.L. Bouffloux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), E. Delmée, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantieghem.

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

Verantwoordelijke uitgever:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

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

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN: EEN UPDATE

- Recente gegevens over het gebruik van antibiotica bij acute middenoorontsteking wijzigen de BAPCOC-aanbevelingen niet: voor de beperkte groep kinderen waarbij antibiotica aangewezen zijn, is amoxicilline gedurende 5 à 7 dagen de eerste keuze. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur kan overwogen worden wanneer er met amoxicilline alleen geen verbetering gezien wordt binnen de 3 dagen.
- Bij faryngitis is, naar aanleiding van de terugtrekking van de markt van Rixapen® (clometocilline), fenoxymethylpenicilline (synoniem penicilline V) de eerste keuze wanneer antibiotica aangewezen zijn.
- Bij banale verkoudheid zijn antibiotica niet gerechtvaardigd. Er is onvoldoende evidentie over de doeltreffendheid en veiligheid van een behandeling op basis van planten (Pelargonium sidoides, Echinacea). Zink kan de duur en ernst van de symptomen verminderen maar de studies zijn te heterogeen om een aanbeveling te formuleren.
- Bij “community acquired” pneumonie moeten antibiotica steeds onmiddellijk worden gestart. Een studie stelde dat toevoegen van glucocorticoïden de hospitalisatieduur verkort, maar bijkomende studies zijn nodig om tot een uitspraak te komen.

Het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn werd besproken in een themanummer in de Folia van oktober 2004 en wordt sindsdien elk jaar geüpdatet. In dit artikel worden enkele aanvullingen gegeven; deze wijzigen de tot nu toe gepubliceerde basisaanbevelingen niet.

Acute middenoorontsteking

- In 2010 verscheen een Cochrane review in verband met de duur van een antibiotica-behandeling bij acute middenoorontsteking (AMO) bij kinderen. Daaruit blijkt dat bij behandeling gedurende 7 dagen of meer, er een lager risico is van therapiefalen dan bij behandeling korter dan 7 dagen (therapiefalen werd gedefinieerd als afwezigheid van klinische genezing of een herval

of recidief van AMO binnen de maand na starten van de antibioticabehandeling). Er was 18% falen met de langere behandelingsduur versus 21% falen met de korte behandelingsduur. Het risico van gastro-intestinale ongewenste effecten was echter beduidend lager bij kortdurende behandeling. Daarenboven was er in de Cochrane review slechts één studie met amoxicilline, het eerstekeuze-antibioticum, geïnccludeerd, waarbij geen significant verschil gezien werd tussen de korte behandelingsduur (3 dagen) en de langere behandelingsduur (10 dagen). [Cochrane Database Syst Rev 2010, issue 9 (doi:10.1002/14651858.CD001095.pub2)]

- In twee gerandomiseerde gecontroleerde studies werd de doeltreffendheid onderzocht van een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur t.o.v. placebo bij jonge

kinderen met een bij otoscopie vastgestelde AMO.

- In de eerste studie, uitgevoerd in de Verenigde Staten bij kinderen tussen 6 en 23 maanden, werd een nipt statistisch significant voordeel gezien met de associatie amoxicilline + clavulaanzuur (90 mg/kg/dag amoxicilline in 2 giften gedurende 10 dagen) qua verbetering van de symptomen en qua evolutie van het beeld bij otoscopie. [*N Engl J Med* 2011;364:105-15 (doi:10.1056/NEJMoa0912254)].
- In de tweede studie, uitgevoerd in Finland bij kinderen tussen 6 en 35 maanden, was er statistisch significant minder therapiefalen (gedefinieerd als afwezigheid van de algemene verbetering of verergering van de toestand van het kind) in de groep behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur (40 mg amoxicilline/kg/dag in 2 giften gedurende 7 dagen). Er was 18,6% falen in de antibioticumgroep versus 44,9% in de placebogroep. [*N Engl J Med* 2011;364:116-26 (doi:10.1056/NEJMoa1007174)].

De keuze van het antibioticum (amoxicilline + clavulaanzuur) in deze studies wordt niet gemotiveerd door de auteurs. Het associëren van clavulaanzuur aan amoxicilline biedt geen bijkomende bescherming tegen de pneumokok, de potentieel meest gevaarlijke kiem bij AMO. Daarenboven kunnen, omwille van verschillen in resistentieprofiel, de resultaten van deze Amerikaanse en Finse studies niet geëxtrapoleerd worden naar de Belgische situatie. Evenmin werden de langetermijneffecten, in het bijzonder de frequentie van recidieven van AMO na stoppen van de antibiotica, geëvalueerd.

Deze recente gegevens wijzigen de BAPCOC-aanbevelingen niet: voor de beperkte groep kinderen waarbij antibiotica

aangewezen zijn, is amoxicilline (75 à 100 mg/kg/dag) gedurende 5 à 7 dagen de eerste keuze; de associatie amoxicilline + clavulaanzuur moet voorbehouden blijven voor het geval er geen verbetering optreedt met amoxicilline alleen binnen de 3 dagen [zie Folia oktober 2009].

Faryngitis

Wanneer een antibioticabehandeling aangewezen is bij acute faryngitis, d.w.z. in ernstige gevallen (zeer slechte algemene toestand) of bij risicopatiënten (bv. antecedenten van acuut gewrichtsreuma, immuundepressie, valvulopathie), is clometocilline (Rixapen®) een van de eerstekeuzemiddelen. Clometocilline werd echter in mei 2011 van de markt teruggetrokken, blijkbaar omwille van commerciële redenen [zie Folia juli 2011]. Penicilline V (synoniem fenoxymethylpenicilline) is een alternatief maar de toedieningsmodaliteiten moeten gerespecteerd worden: bij de volwassene, 3.000.000 IE per dag, in 3 giften; bij het kind 50.000 IE/kg/dag in 3 of 4 giften, liefst buiten de maaltijd [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. Fenoxymethylpenicilline is beschikbaar in comprimés (Peni-Oral®) maar kan ook in siroopvorm voorgeschreven worden [zie Therapeutisch Magistraal Formularium via www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/Therapeutisch_Magistraal_Formularium of het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium voor de volledige formule]. Wanneer penicilline V niet beschikbaar is of bij allergie aan penicilline (niet IgE-gemedieerd), kan een cefalosporine van de eerste groep overwogen worden; bij IgE-gemedieerde allergie kan een neomacrolide overwogen worden.

Banale verkoudheid

Een banale verkoudheid is een weinig ernstige virale aandoening, waar antibiotica geen plaats hebben. Volgens de *Food and Drug Administration* in de Verenigde Staten zijn tal van geneesmiddelen die worden voorgesteld bij banale verkoudheid (preparaten op basis van antitussiva, antihistaminica, vasoconstrictoren en expectorantia) evenmin gerechtvaardigd, zeker niet bij kinderen jonger dan 2 jaar [zie Folia maart 2008]. De antitussiva zijn daarenboven gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en ze zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.

- Geneesmiddelen op basis van planten worden frequent gebruikt bij banale verkoudheid. Twee perorale specialiteiten op basis van planten zijn beschikbaar: Kaloban® (*Pelargonium sidoides*, droog extract) en Echinacin® (*Echinacea purpurea*, sap). Voor geen van deze specialiteiten, is de doeltreffendheid en veiligheid voldoende bewezen [zie Folia oktober 2007, oktober 2010 en april 2011].

De gegevens over de doeltreffendheid van Echinacea zijn tegenstrijdig en moeilijk te interpreteren [zie Folia oktober 2007]. In een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij 719 patiënten met banale verkoudheid, werd met Echinacea (gedroogde wortel, 10,2 g de eerste dag, nadien 5,1 g p.d. gedurende 4 dagen) een niet-significant voordeel gezien op de ernst en de duur van de verkoudheid. Er bestaan tal van preparaten op basis van Echinacea met variabele samenstelling (bereid uit verschillende delen van de plant, en volgens verschillende extractiemethoden). Het preparaat op basis van Echinacea-wortel, gebruikt in bovenvermelde studie, komt niet overeen met het preparaat dat in België gecommercialiseerd

is. Deze studie levert dus geen bijkomende argumenten om Echinacea te gebruiken bij banale verkoudheid. [*Ann Intern Med* 2010;153:769-77 (doi: 10.1059/0003-4819-153-12-201012010-00003)]

- Preparaten op basis van *zink* worden eveneens voorgesteld bij banale verkoudheid. Uit een Cochrane review blijkt dat zink bij personen die voor de rest in goede gezondheid zijn, de duur en de ernst van de symptomen van banale verkoudheid kan verminderen wanneer het toegediend wordt binnen de 24 uur na optreden van de eerste symptomen [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2 (doi:10.1002/14651858.CD001364.pub3)]. Preventief toegediend gedurende minstens 5 maanden vermindert zink de incidentie van banale verkoudheid, het schoolverlet en het voorschrijven van antibiotica bij kinderen met banale verkoudheid. Er dient echter rekening te worden gehouden met het risico van ongewenste effecten, vooral met de zinktabletten die nausea en een slechte smaak kunnen veroorzaken. Gezien ook de heterogeniteit van de studies is het volgens de auteurs van de Cochrane review niet mogelijk om aanbevelingen te formuleren.

“Community acquired” pneumonie

Men is het erover eens dat onmiddellijke behandeling met antibiotica steeds noodzakelijk is bij “community acquired” pneumonie [zie Folia oktober 2010 voor de keuze van het antibioticum]. In hoeverre toevoegen van glucocorticoiden de evolutie van de ziekte kan beïnvloeden werd onderzocht in een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 304 immunocompetente patiënten met “community acquired” pneumonie die geen opname in een intensievecareafdeling vereiste. Door toediening

van dexamethason (5 mg p.d. intraveneus gedurende 4 dagen van bij de opname) kon de duur van de opname met 13% verkort worden ($p=0,048$) maar er was geen effect op de secundaire eindpunten, met name mortaliteit, aantal opnames in een intensieve care afdeling, pulmonaire complicaties, aantal heropnames in het ziekenhuis binnen de 30 dagen [*The Lancet* 2011;377:2023-30 (doi:10.1016/S0140-6736(11)60607-7)]. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten van glucocorticoïden zoals hyperglykemie, hypertensie en surinfectie. De studie was daarenboven onderwerp van kritiek in verband met de methodologie en de analyse van de resultaten [*The Lancet* 2011;378:979-81 (doi:10.1016/S0140-6736(11)61440-2 en 61439-6)]. Op dit ogenblik zijn de gegevens onvoldoende duidelijk om de risico-batenverhouding van glucocorticoïden in deze indicatie te bepalen.

Seizoensgebonden influenza

Voor de preventie en behandeling van influenza verwijzen we naar de Folia van februari 2010 (neuraminidase-inhibitoren) en augustus 2011 (vaccinatie).

We herinneren eraan dat de plaats van de neuraminidase-inhibitoren bij seizoensgebonden influenza beperkt is. Het preventief effect is enkel bewezen bij blootstelling aan door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza. Ze hebben slechts een effect op

de symptomen van influenza indien ze ingenomen worden binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen; een effect op het voorkómen van complicaties van influenza is onvoldoende bewezen.

Exacerbatie van COPD

De aanpak van exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk was onderwerp van een artikel in de Folia van oktober 2010. Er bestaat reeds lang interesse voor het gebruik van antibiotica ter preventie van exacerbaties. In een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd het effect onderzocht van azithromycine (250 mg p.d. gedurende 1 jaar) in de preventie van exacerbaties van COPD. De resultaten tonen een statistisch significante daling van het aantal exacerbaties in de behandelde groep (1,48 exacerbaties per patiëntjaar versus 1,83 exacerbaties per patiëntjaar). De levenskwaliteit was eveneens verbeterd, maar dit effect was klinisch niet significant. De interpretatie van deze resultaten moet genuanceerd worden gezien het signaal van auditieve ongewenste effecten dat in deze studie gevonden werd, de onzekerheid over een effect langer dan één jaar en het belangrijke risico van resistentie-ontwikkeling. Er dient ook vermeld dat deze resultaten, bekomen in de Verenigde Staten, niet kunnen geëxtrapoleerd worden naar de Belgische situatie waar het resistentieprofiel verschillend is. [*N Engl J Med* 2011;365:689-98 (doi:10.1056/NEJMoa1104623)]

PREVENAR 13® VOOR DE SYSTEMATISCHE VACCINATIE VAN ZUIGELINGEN EN KINDEREN TEGEN PNEUMOKOKKENINFECTIES

Voor de systematische vaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken-infecties wordt sinds kort in de Vlaamse en de Franse Gemeenschap het 13-valente vaccin (Prevenar 13®) gebruikt, in plaats van het 7-valente vaccin (Prevenar®). Recente gegevens wijzen erop dat de impact van de systematische vaccinatie met het 7-valente vaccin op de globale incidentie van invasieve en niet-invasieve pneumokokkeninfecties niet uitgesproken is. Het 13-valente vaccin werd gekozen om ook te beschermen tegen een aantal bijkomende serotypen die momenteel een belangrijke oorzaak zijn van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen in België. Gezien de onzekerheden, o.a. over de evolutie van de serotypen, blijft opvolging van het effect van de vaccinatie tegen pneumokokken belangrijk.

Pneumokokken kunnen aanleiding geven tot niet-invasieve infecties (vooral middenoorontsteking en pneumonie) die frequent zijn en in de meerderheid van de gevallen gunstig evolueren, en tot invasieve infecties (vooral meningitis en bacteriëmie) die zeldzaam zijn maar een ernstig verloop kunnen hebben (bv. septische shock). Ter preventie van pneumokokkeninfecties bij zuigelingen en kinderen werden geconjugeerde polysaccharidevaccins ontwikkeld. Sinds 2007 werd door de Vlaamse en de Franse Gemeenschap een 7-valent vaccin (Prevenar®) aangeboden voor de systematische vaccinatie van zuigelingen en kinderen. In 2010 kwamen een 10-valent vaccin (Synflorix®, zie Folia oktober 2010) en een 13-valent vaccin (Prevenar 13®, zie Folia januari 2011) ter beschikking. Sinds kort werd het 7-valente vaccin verlaten, en wordt door de Gemeenschappen het 13-valente vaccin aangeboden voor de systematische vaccinatie van zuigelingen en kinderen. In dit artikel worden de impact van de systematische vaccinatie met het 7-valente vaccin en de argumenten om over te schakelen naar het 13-valente vaccin, besproken. Dit

is een kritische reflectie die in geen geval het nut van vaccineren in het algemeen in vraag wil stellen, maar tracht zo objectief mogelijk de impact van deze pneumokokkenvaccins weer te geven. Zoals uit de verdere bespreking blijkt, kunnen tal van factoren die niet (volledig) van tevoren gekend zijn, een invloed hebben op het uiteindelijk effect, waardoor de verwachtingen niet altijd worden ingelost.

Impact van het 7-valente vaccin

De klinische studies die o.a. in de Verenigde Staten werden uitgevoerd in het kader van de registratie van het 7-valente vaccin Prevenar®, toonden een duidelijke bescherming tegen invasieve infecties door de serotypen aanwezig in het vaccin, met een vermindering van het totaal aantal invasieve infecties door pneumokokken; de bescherming tegen niet-invasieve infecties door de serotypen in het vaccin was veel minder uitgesproken. Er dient opgemerkt dat in de Verenigde Staten de serotypen aanwezig in het 7-valente vaccin, duidelijk overeenkwamen met de op dat ogenblik daar circulerende serotypen; in Europa was er minder overeenkomst.

Wat weet men nu, na meerdere jaren systematische vaccinatie? Uit recente gegevens (tot 2009), ook uit België, lijkt de impact van de systematische vaccinatie van zuigelingen en kinderen op de globale incidentie van pneumokokkeninfecties eerder gering. De incidentie van infecties (invasieve en niet-invasieve) door de serotypen aanwezig in het vaccin, is sterk gedaald, maar dit effect wordt deels geneutraliseerd door een toename van het aantal infecties door serotypen die niet in het vaccin aanwezig zijn (“serotype-vervanging”).

Enkele details i.v.m. invasieve infecties in België (cijfers van 2009):

- bij kinderen jonger dan 2 jaar is er globaal gezien een daling van de incidentie, maar wel is er een toename van infecties door serotypen die niet in het 7-valente vaccin zitten (vooral 7F, 19A en 33F);
- bij kinderen van 2 tot 4 jaar is er globaal gezien een stijging van de incidentie, te wijten aan de sterke toename van infecties door serotypen (vooral serotype 1) die niet in het 7-valente vaccin zitten.

Deze serotypevervanging is niet louter te verklaren door de vaccinatie; zo nam het aantal infecties door serotypen 1 en 19A in meerdere landen, ook in België, reeds toe vóór de introductie van het 7-valente vaccin.

Er zijn tot nu toe in België of elders in Europa geen aanwijzingen dat de systematische vaccinatie geleid heeft tot groepsimmunitet (*herd immunity*, d.w.z. dat dankzij de hoge vaccinatiegraad de bacterie minder circuleert en dat zo indirect ook niet-gevacineerden personen worden beschermd).

Overschakeling naar het 13-valente vaccin

- Er werd beslist over te schakelen naar het 13-valente vaccin, niet naar het 10-valente vaccin. Beide vaccins bieden bescherming tegen bijkomende serotypes t.o.v. het 7-valente vaccin, wat theoretische voordelen biedt. Het 13-valente vaccin bevat ook serotypen 1, 7F en 19A, die momenteel alle drie een belangrijke oorzaak zijn van invasieve infecties bij jonge kinderen in België (zie hoger). Het 10-valente vaccin bevat, zoals het 13-valente vaccin, eveneens serotypen 1 en 7F, maar niet serotype 19A; suggesties dat het 10-valente vaccin kruisbescherming zou bieden tegen serotype 19A, moeten worden bevestigd.

- Het is nu reeds duidelijk dat ook het 13-valente vaccin niet tegen alle invasieve pneumokokkeninfecties zal beschermen. In België (cijfers van 2009) worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar ongeveer 40% van de gevallen van meningitis en bacteriëmie (49 op 119 gevallen waarbij het serotype gekend was) veroorzaakt door serotypes die in geen van de momenteel beschikbare pneumokokkenvaccins aanwezig zijn.

Referenties

- Hoge Gezondheidsraad (HGR). Vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen. 7-, 10- en 13-valent pneumokokkenvaccin. Via www.health.belgium.be, zoekterm “pneumokokkenvaccin”, advies “HGR 8687” (advies van 6 oktober 2010).

- Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Kosteneffectiviteit van 10- en 13-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccins bij kinderen (KCE reports 155A. Via www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5260&CREF=19993 (rapport van 31 mei 2011).

DOELTREFFENDHEID VAN DE ANTI-ALZHEIMERMIDDELEN EN HERZIENING VAN DE TERUGBETALINGSVOORWAARDEN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 30/08/11]

De geneesmiddelen gebruikt bij de ziekte van Alzheimer zijn: (1) de *cholinesterase-inhibitoren* [donepezil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®) en galantamine (Reminyl®)], (2) *memantine* (Ebixa®) en (3) *Ginkgo biloba* (Tanakan®, Tavonin®). De doeltreffendheid van deze middelen is echter beperkt en zij kunnen in geen geval de evolutie van de ziekte afremmen. Daarenboven zijn deze middelen geassocieerd aan ongewenste effecten en er zijn veel medicamenteuze interacties. [Zie ook “Update Transparantiefiches” (versie juni 2010) en Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2011, hoofdstuk 10.11.].

In juli 2009 heeft het Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) de wetenschappelijke evidentie van de doeltreffendheid alsook de kosten-batenverhouding van deze middelen bestudeerd.

Het besluit van het KCE-rapport was dat er een zwakke, maar relatief goed gedocumenteerde klinische doeltreffendheid is van de cholinesterase-inhibitoren, en het KCE pleit voor het voortzetten van hun terugbetaling. De terugbetaling van memantine in monotherapie wordt in vraag gesteld, gezien de zeer zwakke (of zelfs afwezige) doeltreffendheid. Ook wordt in het KCE-rapport gesuggereerd om Ginkgo biloba niet meer terug te betalen bij gebrek aan degelijke gegevens over de klinische doeltreffendheid. Voor geen enkel anti-alzheimermiddel, ook niet voor de cholinesterase-inhibitoren, bestaat er sterke evidentie over hun kosten-batenverhouding. In antwoord op het KCE-rapport heeft de Commissie Terugbetaling Geneesmiddelen

de terugbetalingsmodaliteiten van deze geneesmiddelen herzien. Volgende wijzigingen zijn van toepassing sinds 1 juni 2011.

- Om terugbetaling voor de *cholinesterase-inhibitoren* te bekomen moest de MMSE-score gelijk of hoger zijn dan 12, met bijkomende bevestiging van de diagnose door neuropsychologische testen bij een score hoger dan 24. In de nieuwe regelgeving is de benedengrens van de MMSE-score gewijzigd van 12 naar 10. De andere criteria blijven ongewijzigd: de cholinesterase-inhibitoren worden terugbetaald bij patiënten met lichte tot matig ernstige vormen van alzheimerdementie, na bevestiging van de diagnose door een (neuro)psychiater, internist-geriater of een neuroloog, en bij afwezigheid van andere ziekten die dementie veroorzaken.
- De terugbetaling van *memantine* (Ebixa®) in monotherapie en bij ernstige vormen van alzheimerdementie is geschrapt. Op dit ogenblik wordt terugbetaling slechts verleend in geval van associatie aan een cholinesterase-inhibitor voor matig ernstige vormen van de ziekte met een MMSE-score gelijk aan of hoger dan 10 en lager dan 15.
- De terugbetaling van *Ginkgo biloba* (Tanakan®, Tavonin®) is geschrapt.

Nota: De *Mini Mental State Examination* (MMSE) is het meest gebruikte criterium om de ernst van dementie te bepalen. De MMSE-score kan variëren van 0 tot 30, en een hoge score duidt op een beter cognitief functioneren.

DABIGATRAN VANAF NU OOK GEREgistREERD TER PREVENTIE VAN TROMBO-EMBOLIE BIJ PATIENTEN MET VOORKAMERFIBRILLATIE

Vitamine K-antagonisten zoals warfarine verlagen het risico van cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten met voorkamerfibrillatie maar het vraagt veel inspanningen om de INR binnen de optimale grenzen te behouden.

Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor (factor IIa) die sinds oktober 2009 geregistreerd is voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese [zie Folia november 2009 en maart 2010]. Dabigatran (capsules met 110 en 150 mg) is vanaf september 2011 ook geregistreerd voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd met een of meerdere van de volgende risicofactoren:

- Antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie.
- Linkerventriekel ejectiefractie < 40%.
- Symptomatisch hartfalen, NYHA klasse 2 of hoger.
- Leeftijd ≥ 75 jaar.

- Leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronairlijden of arteriële hypertensie.

Deze nieuwe indicatie van dabigatran bij voorkamerfibrillatie steunt op de resultaten van de Re-Ly studie [zie Folia maart 2010]. Dabigatran wordt niet terugbetaald bij voorkamerfibrillatie (situatie 01/10/11). In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product is de aanbevolen dosis bij voorkamerfibrillatie 300 mg per dag in 2 giften. Bij patiënten met een laag trombo-embolisch risico en een hoog bleedingsrisico, en bij patiënten ouder dan 80 jaar, geeft men 220 mg per dag in 2 giften. Op dit ogenblik zijn in België capsules met 75 mg en met 110 mg dabigatran beschikbaar, maar niet met 150 mg. Een belangrijk voordeel van dabigatran t.o.v. de vitamine K-antagonisten is dat er geen herhaaldelijke controle van de INR, met eventuele aanpassing van de posologie, vereist is. Er zijn ook minder interacties. De veiligheid bij langdurig gebruik, wat nodig is bij voorkamerfibrillatie, staat echter niet vast, en er bestaat geen antidotum, wat nadelig kan zijn bij een ernstige bleeding.

Recente informatie augustus-september 2011

Voor de « Recente Informatie » van oktober 2011, zie de rubriek « Goed om te weten » op onze website en de Folia van november 2011.

- Een nieuwe **vaste associatie op basis van naproxen en esomeprazol (Vimovo®**; hoofdstuk 9.1.1.2.) wordt voorgesteld voor de behandeling van artrose, reumatoïde artritis en ankyloserende spondylartritis bij patiënten met hoog risico van gastroduodenale ulcera door NSAID's. De ongewenste effecten, interacties en bijzondere

voorzorgen zijn deze van naproxen en esomeprazol. Wanneer een NSAID werkelijk nodig is bij een patiënt met risico van gastro-intestinale complicaties, is associatie van een protonpompinhibitor aan het NSAID een van de mogelijke opties. De beschikbare gegevens laten echter niet toe deze optie van vaste associatie naar voren te schuiven

ten opzichte van andere mogelijke opties zoals het gebruik van een COX-2-selectief NSAID of de associatie van een NSAID aan misoprostol of aan een H₂-antihistaminicum [zie Folia maart 2011].

- De specialiteit **Hygroton®** op basis van **chlortalidon** (50 mg per comprimé; hoofdstuk 1.4.1.1.), een diureticum verwant met de thiaziden dat o.a. gebruikt wordt bij de behandeling van arteriële hypertensie, is tijdelijk niet beschikbaar in België [zie bericht van 25/08/11 in de rubriek “Goed om te weten”]. Beide verpakkingen (30 en 100 comprimés) zouden eind december 2011 opnieuw beschikbaar zijn.

- Om tegemoet te komen aan de onbeschikbaarheid van **Penthotal®** (op basis

van **thiopental**, hoofdstuk 18.1.2., zie Folia juli 2011), werd een derogatie toegekend aan de firma B. Braun om de loten Thiobarbital B. Braun (bevat thiopental) 1 x 1 g in te voeren en te verdelen (dit is gemakkelijker dan wat eerst werd aangeraden, met name om thiopental uit het buitenland in te voeren). Meer informatie via de website van het FAGG (www.fagg.be, rechts klikken op “Onbeschikbaarheid van geneesmiddelen”). Het is belangrijk dat thiopental opnieuw beschikbaar is voor de ambulante praktijk (o.a. in het kader van euthanasie) [zie ook “Palliatieve zorg: Deel 3: Keuzes rond het levenseinde in RVT” in *Geneesmiddelenbrief* 2010;17 n°1, blz. 1-5 (via www.farmaka.be)].

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

SIGNALEN VAN KAAKBEENNECROSE DOOR BEVACIZUMAB EN SUNITINIB

Kaakbeen necrose is een bekend ongewenst effect van de bisfosfonaten, vooral bij gebruik in hoge doses langs intraveneuze weg in het kader van kankerbehandeling, veel zeldzamer bij gebruik in het kader van osteoporosebehandeling [zie Folia december 2009, juli 2008 en januari 2006]. Uit klinische studies en case-reports blijkt dat de antitumorale middelen bevacizumab (een monoklonaal antilichaam, Avastin®) en sunitinib (een tyrosinekinase-inhibitor, Sutent®) waarschijnlijk ook het risico van kaakbeen necrose verhogen. Bij vele patiënten bij wie kaakbeen necrose werd vastgesteld tijdens behandeling met bevacizumab of sunitinib waren andere risicofactoren voor het optreden van kaakbeen necrose aanwezig,

zoals voorafgaande of huidige behandeling met intraveneuze bisfosfonaten, radiotherapie van hoofd of nek, of corticotherapie. Er wordt, zoals bij behandeling met hoge doses van bisfosfonaten, aanbevolen om vóór het starten van een behandeling met bevacizumab of sunitinib een grondig tandheelkundig onderzoek te doen en, indien nodig, preventieve ingrepen uit te voeren. Tijdens de behandeling worden best invasieve tandheelkundige ingrepen vermeden, zeker wanneer andere risicofactoren aanwezig zijn. De SKP's van Avastin® en Sutent® werden eind 2010 geüpdatet i.v.m. dit risico. [*Drug Safety update* januari 2011 (via www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate); *La Revue Prescrire* 2011;31:107]

