

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2018

### INTRO :

Deze maand in de Folia

#### ARTIKELS

##### De Transparantiefiches: een update

In dit artikel worden een aantal vermeldenswaardige nieuwigheden besproken rond volgende Transparantiefiches: "dementie", "dermatomycosen", "diabetes", "fluor vaginalis", "incontinentie voor urine", "seizoensgebonden allergische rhinitis (hooikoorts)"

##### Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Volgende onderwerpen komen in dit artikel aan bod: de duur van een antibioticabehandeling; de chinolonen; acute keelpijn; acute exacerbaties van COPD; acute otitis media bij kinderen; *community-acquired* pneumonie bij kinderen.

#### RECENTE INFORMATIE

september 2018

##### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- nusinersen

##### Andere wijzigingen

- valsartan

#### GENEESMIDDELENBEWAKING

Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong

## Deze maand in de Folia

De update van de Transparantiefiches dementie, dermatomycosen, diabetes, fluor vaginalis, incontinentie voor urine en seizoensgebonden allergische rinitis (hooikoorts) in dit Folianummer toont de lezer op een overzichtelijke wijze wat er over deze topics het laatste jaar aan klinisch relevante farmacotherapeutische informatie ter beschikking kwam.

Nu het hoogseizoen van de luchtweginfecties begonnen is, moet men er zich extra bewust van zijn dat het noodzakelijk is om verstandig om te gaan met antibiotica. Deze middelen kunnen in de juiste indicatie van grote betekenis zijn maar ze kunnen allerminst als een veredeld placebo dienstdoen. In de overgrote meerderheid van luchtweginfecties hebben ze dan ook geen plaats. In dit nummer wordt de plaatsbepaling in de eerste lijn van behandelen met antibiotica bij een aantal acute luchtweginfecties nog eens belicht.

Gynaecomastie kan naast een aantal lichamelijke symptomen ook zware psychische last veroorzaken. Het is belangrijk bij gynaecomastie ook te overwegen of er geen medicamenteuze oorzaak is en het zijn niet enkel middelen met oestrogeen effect die hierbij een rol spelen. In dit nummer komt deze problematiek aan bod.

## De Transparantiefiches: een update

### Dementie

- Een verband tussen regelmatig PPI-gebruik en **verhoogd risico van dementie**, een hypothese uit eerder epidemiologisch onderzoek, wordt door recenter onderzoek **tegengesproken**.
- Volgens een systematische review van heterogene, kleine, overwegend Chinese studies zou het **toevoegen van memantine aan donepezil** het functioneren van personen met matig tot ernstige ziekte van Alzheimer verbeteren. Of deze verbetering ook leidt tot uitstel van opname in een instelling werd niet nagegaan. Deze review overtuigt onvoldoende om de bestudeerde combinatie in de klinische praktijk aan te bevelen.
- Een observationele studie suggereert dat **behandeling van VKF met orale anticoagulantia** een preventief effect zou hebben op het ontwikkelen van dementie.

- De vaststelling in een eerdere epidemiologische studie dat regelmatig gebruik van PPI's gepaard zou gaan met een verhoogd risico van dementie<sup>1</sup>, wordt in recenter epidemiologisch onderzoek tegengesproken: in een Finse *case-control* studie was het gebruik van PPI's bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=70.000) vergelijkbaar met een gematchte controlegroep zonder dementie (n=280.000)<sup>2-4</sup>; in een Amerikaanse cohortstudie bij 10.500 patiënten ging gebruik van PPI zelfs gepaard met een lager risico van cognitief disfunctioneren of dementie.<sup>2-5</sup>

In deze studies werd uitgebreid gecontroleerd voor potentiële '*confounders*', wat niet het geval was in de studie die een positieve associatie vond tussen PPI-gebruik en dementie.<sup>1</sup>

- Een systematische review van 11 RCT's (n=848, studieduur 12 tot 52 weken) vond een beperkte verbetering in de cognitie (*effect size* van 0,38; 95%-BI 0,19 tot 0,56), een grote verbetering in gedrag/stemming (*effect size* van 0,88; 95%-BI 0,50 tot 1,26) en een matige verbetering in globaal functioneren (*effect size* van 0,59; 95%-BI 0,19 tot 0,98) bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, wanneer memantine (dagelijkse dosis tussen 5 en 20 mg) toegevoegd werd aan de behandeling met donepezil. In deze review met een relatief laag aantal patiënten werd geen toename van het

tot meer hypoglykemie en voorkomt de associatie met metformine gewichtstoename.

- *Metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie* Een systematische review van observationele studies met meta-analyse<sup>12</sup> evalueerde de effecten van metformine, in vergelijking met andere hypoglykemiërende behandelingen, bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie. De resultaten suggereren een vermindering van het risico van totale mortaliteit met metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie (HR = 0,77 ; 95%-BI 0,61 tot 0,97 ; N=5 ; n=33.442) of congestief hartfalen (HR = 0,78 ; 95%-BI 0,71 tot 0,87 ; N=11 ; n=35.410). Bij diabetespatiënten met congestief hartfalen ging gebruik van metformine gepaard met een vermindering van het risico van re-hospitalisatie voor hartfalen (HR = 0,87 ; 95%-BI 0,78 tot 0,97 ; N=4 ; n=26.510). De gegevens over leverinsufficiëntie konden niet worden gecombineerd voor analyse. Deze resultaten brengen geruststellende informatie over het gebruik van deze molecule in deze patiëntencategorieën en ondersteunen de beslissing om de indicaties van metforminegebruik uit te breiden naar diabetespatiënten met een eGFR tot 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. De observationele aard van de verzamelde gegevens laat niet toe conclusies te trekken met een hoog bewijsniveau. Er blijft onduidelijkheid over de aanpassing van de dosis metformine in deze patiëntencategorieën (welke dosis en welk criterium ?) en over de situatie van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.<sup>13</sup>

- *Vergelijking tussen gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen*. Een Bayesiaanse netwerkmeta-analyse<sup>14,15</sup> werd uitgevoerd om de doeltreffendheid van gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen te vergelijken qua mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten. De auteurs selecteerden 236 RCT's, waarbij 176.310 patiënten betrokken waren, die een evaluatie van 310.160 patiëntjaren mogelijk maakten. In vergelijking met de controlegroep (placebo of geen behandeling), maar ook in vergelijking met gliptinen, zijn gliflozinen en GLP-1-analogen geassocieerd aan een vermindering van het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit (absolute risicoreductie van ongeveer 1% met de gliflozinen en 0,5% met de GLP-1-analogen, zowel vergeleken met de controlegroep

behandeling werd klinische genezing vastgesteld bij 81,5% van de vrouwen met dequalinium, vergeleken met 78,4% met clindamycine (absoluut verschil 3,1%; 95%-BI -7% tot +13%). Ook na 25 dagen bleek er geen verschil in werkzaamheid tussen beide behandelingen (klinische genezing 79,5% vs 77,6%). De meest voorkomende ongewenste effecten met beide behandelingen waren vaginale fluor (9,2% vs 4,6%) en vulvovaginale jeuk (4,9% vs 8,5%). Gezien de korte duur van follow-up en de beperkte blindering van deze studie zijn deze resultaten met enige voorzichtigheid te interpreteren. De plaats van dequalinium in de behandeling van bacteriële vaginose was tot nu toe beperkt aangezien het slechts weinig bestudeerd werd in deze indicatie en enkel werd vergeleken met andere antiseptica. Studies die de huidige resultaten ten opzichte van clindamycine bevestigen, of studies die dequalinium vergelijken met metronidazol ontbreken. Om de plaats van dequalinium duidelijk te kunnen bepalen is onderzoek met een langere opvolgduur nodig om de kans op herval na de behandeling beter in te schatten. Er zijn ook geen gegevens over welke behandeling een voordeel kan bieden bij vrouwen met frequente recidieven.

## Incontinentie voor urine

De risico-batenverhouding van **duloxetine** bij stress-incontinentie is negatief, volgens de resultaten van een meta-analyse van originele studiegegevens (4 RCT's, 1.913 deelnemers).

Duloxetine is een noradrenaline- en serotonineheropnameremmer die gebruikt wordt als antidepressivum en bij inspanningsincontinentie (syn. stress-incontinentie). Volgens de resultaten van een meta-analyse van originele data van een aantal studies (4 RCT's, 1.913 deelnemers)<sup>18,19</sup> is de risico-batenverhouding van duloxetine bij stress-incontinentie negatief. De onderzoekers herbekeken alle geregistreerde informatie uit de studies die duloxetine vergeleken met placebo voor deze indicatie, met bijzondere aandacht voor ongewenste effecten zoals suïcidaliteit en gewelddadigheid, of mogelijke voorlopers hiervan, met name acathisie (bewegingsdrang), activatie (een verzamelnaam voor allerlei stimulerende effecten zoals o.a. slapeloosheid, angst, agitatie), emotionele stoornissen zoals depersonalisatie en derealisatie, of psychotische episodes zoals wanen en hallucinaties. De resultaten van de meta-analyse toonden weliswaar

- 7** Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0183586. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827830>.
- 8** Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *The Lancet Neurology* 2015;14:1171-81, Dec. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515660>.
- 9** Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2017;ehx579-ehx, 24 October. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 10** Frankema Y, Gómez AF. Minder demetie door vroegtijdig anticoagulantiegebruik bij atriumfibrilleren. *Pharma Selecta* 2018, maart 2018. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 11** Orciari A. Oral anticoagulants tied to less dementia in patients with atrial fibrillation. *Physician's First Watch* 2017, October 25.
- 12** Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200, Feb 7. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055049>.
- 13** Jasim S, Smith S. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid ckd and chf. *Annals of Internal Medicine* 2017;166:JC46. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418548>.
- 14** Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677303>.
- 15** Schwenk T. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists confer a survival benefit in patients with type 2 diabetes. *NEJM J Watch* 2018, May 1.
- 16** Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-l

## Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

De maand oktober is het uitgelezen ogenblik om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij (acute) luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. Dit jaar wordt aandacht besteed aan de duur van een antibioticumbehandeling, aan het belang van restrictief gebruik van chinolonen, en aan recente publicaties over de plaats van antibiotica in de eerste lijn bij (1) acute keelpijn, (2) acute exacerbaties van COPD, (3) acute otitis media bij kinderen, en (4) community-acquired pneumonie bij kinderen.

### Duur van een antibioticabehandeling

Rationeel antibioticagebruik betekent ook dat de behandelingsduur zoals aanbevolen in de richtlijnen, wordt gerespecteerd. Men moet wel bewust zijn dat de optimale duur van een antibioticumkuur niet steeds gekend is [zie Folia oktober 2017]. Althans voor acute sinusitis bij volwassenen in de Verenigde Staten blijkt de voorgeschreven behandelingsduur van het antibioticum vaak langer te zijn dan wat in de richtlijnen wordt aanbevolen.<sup>1</sup>

In dit Amerikaans onderzoek<sup>2</sup> maakten penicillines 54% van de voorschriften uit voor acute sinusitis in 2016: de voorgeschreven behandelingsduur bedroeg in 90% van de gevallen 10 dagen, in 3% van de gevallen 14 dagen (tegenover de aanbevolen behandelingsduur van 5 tot 7 dagen).

In de Belgische aanbevelingen voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012] wordt in geval van acute sinusitis waarbij een antibioticum noodzakelijk is (bij ernstig algemeen ziek zijn met veel pijn en koorts), amoxicilline gedurende 5 tot 7 dagen als eerste keuze aanbevolen.

### De chinolonen

- De terugbetalingsvoorwaarden van de chinolonen zijn recent gewijzigd. Luchtweginfecties behoren daarbij niet tot de vergoedbare indicaties, tenzij het gaat om een uitzonderlijke en dringende situatie.
- Er was voor de chinolonen recent aandacht voor het risico van hypoglykemie en er zijn signalen van aorta-afwijkingen.

Volgend op signalen uit observationeel onderzoek van lage kwaliteit, werd een Zweeds cohortonderzoek opgezet. De incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie binnen de 60 dagen na starten van een chinolon werd vergeleken met de incidentie bij amoxicilline. De incidentie bleek hoger met de chinolonen dan met amoxicilline (relatief risico van 1,66; 95%BI: 1,12 tot 2,46). Volgens de studie zouden er per miljoen behandelingsepisodes 82 extra gevallen van aneurysma of dissectie optreden binnen de 60 dagen na de start van een chinolon in vergelijking met amoxicilline. Hoewel een effect van chinolonen op de aortawand biologisch wel enigszins plausibel is (negatieve effecten op het collageen), zijn er meer gegevens nodig om een causaal verband tussen chinolonen en aorta-afwijkingen te bewijzen.

## Antibiotica bij acute keelpijn

Zowel in de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' (2017) als in een recente aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (2017, NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt benadrukt dat antibiotica bij acute keelpijn slechts een beperkte plaats hebben.

Antibiotica zijn bij acute keelpijn (faryngitis en tonsillitis) slechts zelden aangewezen omdat de te verwachten winst zeer beperkt is [Bapcoc, 2012]. Dit is ook de conclusie van twee recente richtlijnen voor de eerste lijn over acute keelpijn: (1) de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' van 2017 <sup>4</sup>(in opdracht van de 'Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn' van EBMPPracticeNet; het gaat om een herziening van de Domus Medica-richtlijn van 1999) en (2) een aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) van 2018<sup>5</sup>. We bespreken hier enkele kernboodschappen uit de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn'<sup>4</sup>

- Het beleid van acute keelpijn is in de eerste plaats gericht op het selecteren van de ernstig zieke patiënten (koorts  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  en malaise; let op de alarmsymptomen zoals stridor en ernstige slikproblemen, die onmiddellijke doorverwijzing vereisen!) en van de patiënten met risico van ernstige complicaties.

- **Alarmsymptomen** die onmiddellijke doorverwijzing vereisen, zijn: ke

- Antibiotica hebben slechts een beperkt symptomatisch effect: 5 patiënten dienen behandeld te worden met antibiotica om op dag 3 één extra patiënt zonder keelpijnklachten te bekomen (Number Needed to Treat of NNT= 5). Antibiotica, indien gestart binnen twee dagen na het begin van de klachten, verkorten het verloop met 1 tot 2 dagen.

- Het effect op het voorkómen van purulente complicaties zoals peritonsillair abces en otitis media is zeer beperkt. De NNT om bij een patiënt met acute keelpijn met een antibioticum één abces extra te voorkomen, in vergelijking met voorzichtig afwachten, is groter dan 150. De NNT om één extra geval van acute otitis media te voorkómen is nog hoger.

- Het risico van niet-suppuratieve complicaties (acuut reuma, acute post-streptokokken-glomerulonefritis) is in onze streken zeer laag, en er is geen bewijs dat routinebehandeling met een penicilline deze complicaties kan voorkomen.

- Voor de keuze en dosering van antibiotica worden de aanbevelingen van BAPCOC gevolgd, met penicilline V (fenoxymethylpenicilline) als eerste keuze [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012 en Repertorium 11.1.1.1.1.). Voor jonge kinderen is er geen bruikbare vorm van penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten laten niet toe een siroop magistraal te bereiden [zie Folia juni 2016]; een siroop op basis van cefadroxil, een cefalosporine van de eerste generatie, is in dit geval een goed alternatief.
- Indien de symptomen na 2 dagen niet verbeteren, en zeker indien er verslechtering optreedt (bv. nekstijfheid, rilkooorts (> 39°C), nachtelijk zweten, unilaterale nekzwelling), is herevaluatie aanbevolen, ook indien antibiotica waren voorgeschreven.
- Andere behandelingen:

- Ter verlichting van de symptomen zoals koorts, hoofdpijn of keelpijn, kan bij voorkeur paracetamol (zie Repertorium 8.2.1.), of eventueel ibuprofen (zie Repertorium 9.1.) worden gegeven [zie ook Folia mei 2018 in verband met paracetamol als eerste keuze, en ibuprofen als tweede keuze bij kinderen met pijn en koorts].

- Het voordeel van een korte kuur met een corticosteroïd wordt betwijfeld. Zoals besproken in de Folia van maart 2018 heeft het gebruik van een eenmalige dosis van een systemisch corticosteroïd mogelijk een beper

aanbevelingen over de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012].

- Bij de meeste kinderen volstaan behandeling van de pijn en de koorts [n.v.d.r.: met paracetamol als eerste keuze, zie Folia mei 2018] en een afwachting beleid, met eventueel het volgen van de strategie van het uitgesteld voorschrijf. In aanwezigheid van alarmsymptomen (ernstige systemische infectie, tekenen van complicaties zoals mastoïditis of meningitis) is onmiddellijke doorverwijzing vereist.

- Acute otitis media kent bij de meeste kinderen een gunstig spontaan verloop, en de winst met antibiotica in termen van pijnreductie of voorkomen van de vrij frequente complicaties (heroptreden van de infectie, gehoorverlies, trommelvliesperforatie) is beperkt. Voor de zeldzame complicaties zoals mastoïditis, meningitis en intracranieel abces, dienen heel veel kinderen te worden behandeld om met het antibioticum één extra geval te voorkomen.

- I.v.m. trommelvliesperforatie: 2 gevallen per 100 kinderen na toediening van antibiotica versus 5 gevallen per 100 kinderen zonder antibiotica, wat neerkomt op een NNT van 33.
- I.v.m. mastoïditis: 1,8 gevallen per 10.000 kinderen na toediening van antibiotica versus 3,8 gevallen per 10.000 kinderen zonder antibiotica, wat neerkomt op een NNT van 4.831.

Antibiotica hebben vooral effect in termen van verlichting van pijn en resolutie van koorts bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale otitis en bij kinderen met otorroe.

Er worden in de NICE-aanbeveling wel een aantal situaties gedefinieerd waarin antibiotica dadelijk aangewezen zijn zoals systemisch zeer onwel zijn of hoog risico van complicaties. BAPCOC definieert de omstandigheden waarin antibiotica (met amoxicilline als eerste keuze) in de eerste lijn dadelijk aangewezen zijn als volgt:

- Kinderen jonger dan 6 maanden (vanaf het stellen van de diagnose).
- Kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar als het kind erg ziek is of het verloop afwijkend is (na 2 dagen geen verbetering en diagnose bevestigd door klinisch onderzoek).
- Kinderen ouder dan 2 jaar als er geen verbeter

10.1136/bmj.k678), met editoriaal: Juurlink DN. Fluoroquinolones and the aorta. *BMJ* 2018;360:k988 (doi:10.1136/bmj.k988)

**4** Odeurs P, Matthys J, De Meyere M et al. (in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn). Richtlijn Acute Keelpijn. (Gevalideerde versie: mei 2017). Via <http://www.ebp-guidelines.be/home> (publicatiedatum: 09/10/2017) of via website Domus Medica

**5** NICE. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG84 (January 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84> ; zie ook *BMJ* 2018;360:k418 (doi: 10.1136/bmj.k418) en *BMJ* 2018;360:k1366 (doi:10.1136/bmj.k1366)

**6** NICE. Antibiotics should be restricted for COPD. Via [https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?](https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd)

[utm\\_medium=email&utm\\_source=nicenewsletter&utm\\_campaign=antibioticsforcopd](https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd) (bericht van 9 juli 2018). Zie ook

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10115/consultation/html-content> en *BMJ* 2018;362:k3016 (doi:10.1136/bmj.k3016)

**7** NICE. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG91, maart 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>. Zie ook *Drug and Therapeutics Bulletin* 2018;56:63-7].

**8** Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. *La Revue Prescrire* 2018;38:518-23

## Recente informatie september 2018

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- nusinersen

### Andere wijzigingen

- valsartan

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

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### nusinersen

Nusinersen (**Spinraza® ▼**; hoofdstuk 20.3) is een weesgeneesmiddel en de SKP vermeldt als indicatie de behandeling van '5q-spinale spieratrofie', een aangeboren en meestal dodelijke neuromusculaire genetische aandoening die leidt tot spierzwakte en spieratrofie. Tot op heden bestaat de behandeling uit symptoombestrijding en ondersteuning van de vitale functies (bv. ademhalingsondersteuning). Met nusinersen werd een bescheiden gunstig effect gezien op de motorische ontwikkeling op korte termijn (controle van hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan, lopen) in vergelijking met een sham injectie. Deze effecten werden vooral bij kinderen met spinale spieratrofie type I of II (meest ernstige types) vastgesteld. Er blijft veel onzekerheid bestaan over de werkzaamheid van nusinersen op de mortaliteit en in de preventie van ademhalingsinsufficiëntie op lange termijn, evenals de veiligheid op lange termijn. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van de behandeling (88.298 € / flacon).<sup>1-3</sup>

### Andere wijzigingen

#### valsartan

**Bepaalde loten van specialiteiten op basis van valsartan (en associaties)** werden in juli **teruggetrokken** uit apotheken, omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid NDMA (N-n

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong

Gynaecomastie is de overmatige ontwikkeling van de borstklieren bij de man. Gynaecomastie is vaak bilateraal, kan pijn en ongemak t.h.v. de borsten veroorzaken en kan psychisch belastend zijn. Andere problemen met de borsten bij de man (onder andere borsttumoren, die meer zeldzaam zijn en vaak unilateraal) zijn te onderscheiden van gynaecomastie.

Gynaecomastie wordt veroorzaakt door een onevenwicht tussen de oestrogene activiteit (die borstweefsel stimuleert) en de androgene activiteit (die borstweefsel remt). Bij het optreden van gynaecomastie moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden als één van de mogelijke oorzaken.

Naast geneesmiddelen als oorzaak van gynaecomastie (10 tot 25% van de gevallen), zijn er ook andere oorzaken: fysiologische oorzaken (met name bij pasgeboren jongetjes, jongens in de puberteit en mannen boven de 50 jaar); aandoeningen die het evenwicht tussen oestrogenen en androgenen beïnvloeden, zoals testiculaire tumoren of hypogonadisme; toxische oorzaken (o.a. alcohol en bepaalde cosmetica).

In een recent artikel van *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> wordt een overzicht gegeven van de geneesmiddelen die meest frequent in verband worden gebracht met gynaecomastie. De geneesmiddelen die gynaecomastie veroorzaken zijn hoofdzakelijk middelen met een oestrogeen of een anti-androgeen effect, en middelen die hyperprolactinemie uitlokken: zie onderstaande tabel voor een niet-exhaustieve lijst. De gynaecomastie treedt meerdere weken tot maanden na starten van het verantwoordelijke geneesmiddel op, en verdwijnt meestal geleidelijk bij het stoppen ervan.

### Tabel. Geneesmiddelen die gynaecomastie kunnen veroorzaken (niet-exhaustieve lijst)<sup>1,2</sup>

- **Geneesmiddelen met oestrogeen effect**

- Estramustine.
-

Nota: gynaecomastie is een gekend ongewenst effect van cimetidine, dat niet meer beschikbaar is als specialiteit. Met ranitidine en PPI's zijn er anekdotische rapporten van gynaecomastie, maar het oorzakelijke verband is niet duidelijk.

## Specifieke bronnen

1 Gynécomasties d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2018;38:265-70

2 Martindale, The Complete Drug Reference, online versie (geconsulteerd op 12/06/18).

### 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.

**Hoofredactie:** (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

**Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.