

# Folia

Pharmaco-  
therapeutica

Tandartsen-  
editie



December 2012  
Volume 5  
Nummer 2

---

Aanpak van accidentele  
blootstelling aan bloed en andere  
lichaamsvochten

> **blz. 10**

---

Flash: verstikking door gebruik  
van de orale gel op basis van  
miconazol

> **blz. 13**

---

Terugbetaling van paracetamol bij  
chronische pijn

> **blz. 14**

---

Publicatiebias en rapporteringsbias

> **blz. 16**

---

Folia Select

> **blz. 17**

- Commercialisering van  
ticagrelor
- Uitbreiding van de indicaties  
van dabigatran en rivaroxaban

---

## DEZE MAAND IN HET NUMMER VAN DE FOLIA TANDARTSEN-EDITIE

Accidentele blootstelling aan bloed of andere lichaamsvochten, vooral bij personen werkzaam in de gezondheidszorg, geeft frequent aanleiding tot ongerustheid over mogelijke besmetting. Deze ongerustheid is terecht en het is dan ook noodzakelijk om naast preventieve maatregelen, ook de juiste aanpak toe te passen na een dergelijke accidentele blootstelling om vooral het risico van besmetting met het hepatitis B-virus, het hepatitis C-virus of het humaan immuundeficiëntievirus tegen te gaan. In deze Folia hierover meer.

Paracetamol is in vele gevallen de eerste keuze voor de behandeling van pijn. Als paracetamol gebruikt wordt voor chronische pijn kan de financiële drempel voor de patiënt sterk verlaagd worden door gebruik te maken van de modaliteiten voor terugbetaling. De regelgeving is echter complex en daarom wordt in deze Folia uiteengezet wat deze mogelijkheden tot terugbetaling zijn.

Bias is een systematische fout in een studie die de resultaten of de interpretatie ervan vertekent. Soms sluipt bias onbewust in een studie, maar soms wordt een studie van bij het begin opgezet om zoveel mogelijk het gewenste resultaat te bereiken. In deze Folia wordt aandacht besteed aan het probleem van publicatiebias, wat betekent dat vooral studies met positieve resultaten gepubliceerd worden, en van rapporteringsbias, m.a.w. het niet opnemen van alle onderzoeksgegevens in de publicaties.

---

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

---

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

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

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto: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 Hortaplein 40, bus 40

1060 Brussel

E-mailadressen:

[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen van de e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto: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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), R. Cauwels (Universiteit Gent), P. Coesens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, J. Valembois (Chambres Syndicales Dentaires), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

---

De Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie 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 Tandartsen-editie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

---

## AANPAK VAN ACCIDENTELE BLOOTSTELLING AAN BLOED EN ANDERE LICHAAMSVOCHTEN

Personen werkzaam in de gezondheidszorg lopen frequent een risico van virale besmetting ten gevolge van accidentele blootstelling aan bloed of andere lichaamsvochten. Meestal gaat het om het hepatitis B-virus (HBV), het hepatitis C-virus (HCV) of het humaan immuundeficiëntievirus (HIV). De aanpak van accidentele blootstelling, zoals beschreven in dit artikel, is gebaseerd op recente aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad daaromtrent. Vanzelfsprekend zijn maatregelen om het risico van blootstelling te verminderen belangrijk; daarenboven is systematische HBV-vaccinatie van personen werkzaam in de gezondheidszorg nodig. Na blootstelling aan bloed of andere lichaamsvochten is het niet nodig systematisch preventieve maatregelen te nemen; de noodzaak ervoor hangt af van het betrokken virus, van de serologische status van de bronpatiënt en de blootgestelde persoon, van de aard van de blootstelling en van het betrokken lichaamsvocht. De preventie van hepatitis B na blootstelling bestaat uit vaccinatie, en eventueel toediening van specifieke hepatitis B-immunoglobulinen. Tegen hepatitis C is geen vaccin of preventieve behandeling beschikbaar, en er kan enkel follow-up gebeuren. De preventie van HIV-infectie na blootstelling bestaat uit antiretrovirale behandeling. In functie van het risico van een virale besmetting kan opvolging van de blootgestelde persoon tot 6 à 12 maanden na de blootstelling aangewezen zijn.

De Hoge Gezondheidsraad heeft in 2011 aanbevelingen gepubliceerd over de aanpak van accidentele blootstelling aan bloed en andere lichaamsvochten. Dit artikel geeft een samenvatting van deze aanbevelingen. Enkele aanvullende opmerkingen, op basis van andere bronnen of op basis van expertenadviezen, zijn als “nota van de redactie” toegevoegd.

### Inleiding

Personen werkzaam in de gezondheidszorg (bv. medisch en verzorgend personeel, poetsploeg) lopen frequent een risico van virale besmetting ten gevolge van blootstelling aan bloed of andere lichaamsvochten (meestal ten gevolge van percutane verwondingen, maar ook ten gevolge van contact ter hoogte van mucosae, ogen of beschadigde huid). Het infectierisico be-

treft vooral het humaan immuundeficiëntievirus (*human immunodeficiency virus* of HIV), het hepatitis C-virus (HCV) en het hepatitis B-virus (HBV). Het risico van virale besmetting wordt vooral bepaald door:

- de aard van de blootstelling: er is bijvoorbeeld een hoog risico bij perforatie of diepe punctie van de huid met een recent gebruikte holle naald of een scherp voorwerp dat duidelijk besmet is met bloed, of bij langdurig contact van de mucosae of beschadigde huid met een significante hoeveelheid mogelijk besmet lichaamsvocht;
- de virale load bij de bronpatiënt;
- de serologische status van de blootgestelde persoon;
- het betrokken lichaamsvocht: lichaamsvochten met hoog risico zijn onder andere bloed, sperma en genitale secreties.

Daarentegen zijn speeksel, tranen en urine geen besmettingsbronnen, voor zover er hierin geen bloed aanwezig is. Het infectierisico na percutane blootstelling aan bloed van een besmette patiënt is laag voor HIV, is wat hoger voor HCV en is - wanneer de blootgestelde persoon niet gevaccineerd is - het hoogst voor HBV. Algemene voorzorgsmaatregelen (bv. in verband met manipulatie en inzameling van naalden, handhygiëne, dragen van handschoenen) zijn essentieel om het risico van blootstelling te verminderen.

### **Preventieve maatregelen na blootstelling**

- De *eerste stap* bij verwondingen ter hoogte van de huid bestaat uit het zorgvuldig en langdurig wassen van de wonde met water en zeep, en het ontsmetten met een hydroalcoholische gel of oplossing, alcohol à 70° of een antiseptische alcoholische oplossing (bv. op basis van joodpovidon of chloorhexidine) [n.v.d.r.: de doeltreffendheid van een dergelijke ontsmetting is echter weinig onderbouwd]. Er wordt afgeraden om de wonde te doen bloeden of irriterende oplossingen zoals javelwater of joodtinctuur te gebruiken. Bij spatten op de mucosae en conjunctivae moet men onmiddellijk overvloedig spoelen met water of een fysiologische oplossing.

- Bij de *bronpatiënt* dient zo snel mogelijk de HBV-, HCV- en HIV-serologie bepaald te worden. Voor HIV wordt zowel een sneltest (resultaat binnen de eerste uren beschikbaar) als een bevestigingstest (resultaat na 48 à 72 uur beschikbaar) uitgevoerd. De bronpatiënt dient in principe toestemming te geven. [N.v.d.r.: ook de ouders in geval van een minderjarige, of de wettelijke vertegenwoordiger kunnen toestemming

geven. De te volgen procedure in geval er voor de analyse van een bestaand staal geen toestemming gegeven wordt of kan gegeven worden, is niet duidelijk.]

- Bij de *blootgestelde persoon* kan, in functie van de omstandigheden, beslist worden om de HBV-, HCV- en/of HIV-serologie te bepalen en een zwangerschapstest uit te voeren [n.v.d.r.: de bepaling van de serologie gebeurt vaak in het kader van arbeids- of verzekeringsgeneeskunde].

- De noodzaak voor een preventieve behandeling of vaccinatie bij de blootgestelde persoon hangt af van het betrokken virus, de serologische status van de bronpatiënt en de blootgestelde persoon, de omstandigheden van de blootstelling en de betrokken lichaamsvochten. Het feit dat de bronpatiënt behoort tot een risicogroep voor HBV of HIV kan eveneens doorwegen in de beslissing om bij de blootgestelde persoon een profylactische behandeling of vaccinatie te starten; risicogroepen zijn onder andere homoseksuele en biseksuele mannen, IV-druggebruikers, sekswerkers, andere personen met veelvuldige seksuele partners en personen afkomstig uit gebieden met een hoge prevalentie van HIV of HBV.

- Zolang infectie bij de blootgestelde persoon niet definitief is uitgesloten, dient onveilig seksueel contact te worden afgeraden, en dient afgezien te worden van bloedgeven.

### **Specifieke maatregelen**

#### *Preventie van hepatitis B*

De nood voor preventie van hepatitis B hangt onder andere af van de immunstatus van de blootgestelde persoon.

- Indien de blootgestelde persoon gevaccineerd werd tegen hepatitis B, en

er ooit een anti-HBs-titer  $\geq 10$  IE/l werd vastgesteld, is preventieve behandeling niet nodig.

- Indien de blootgestelde persoon gevaccineerd werd tegen hepatitis B, maar nooit waarden hoger dan 10 IE anti-HBs/l zijn vastgesteld, moet een expert geraadpleegd worden die zal oordelen of vaccinatie en/of specifieke hepatitis B-immunoglobulinen nodig zijn.
- Indien de blootgestelde persoon nooit gevaccineerd werd, dient eveneens door een expert geoordeeld te worden of vaccinatie en/of specifieke hepatitis B-immunoglobulinen nodig zijn.

[N.v.d.r.: indien de blootgestelde persoon reeds hepatitis B heeft doorgemaakt, is preventieve behandeling niet nodig.]

Het vaccin en immunoglobulinen kunnen terzelfder tijd, maar op een verschillende plaats toegediend worden.

Indien preventieve behandeling nodig is, wordt deze best gestart binnen de 24 à 48 uur na de blootstelling maar deze kan nog tot de 7<sup>de</sup> dag nuttig zijn.

Indien beslist wordt tot vaccinatie dient de anti-HBs-titer 2 maanden na de laatste dosis te worden bepaald, of later indien ook immunoglobulinen werden toegediend. Het is ook aangewezen om in geval van een risicovolle blootstelling, 6 maanden na het incident HBV-infectie uit te sluiten.

### *Preventie van hepatitis C*

Er bestaat geen vaccin of preventieve behandeling tegen hepatitis C. Klinische en biologische follow-up van de blootgestelde persoon tot 6 maanden na het incident is aanbevolen om vroegtijdig HCV-infectie te detecteren en om een optimale aanpak toe te laten.

### *Preventie van HIV-infectie*

Een preventieve antiretrovirale behandeling vermindert het risico van besmetting met het HIV-virus, maar de doeltreffendheid is niet absoluut. [N.v.d.r.: de evidentie van doeltreffendheid van een dergelijke preventieve behandeling berust vooral op één patiënt-controle onderzoek waarin het risico van seroconversie na een prikaccident 5 maal lager was bij met zidovudine behandelde personen dan bij niet-behandelde personen.]

Een eventuele behandeling moet zo vlug mogelijk gestart worden (best binnen de enkele uren, ten laatste binnen de 72 uur), en moet gedurende 28 dagen worden voortgezet.

Indien de bronpatiënt besmet is met het HIV-virus, is preventieve antiretrovirale behandeling bij de blootgestelde persoon aanbevolen, ook wanneer de bronpatiënt behandeld wordt met antiretrovirale middelen, en de virale *load* niet detecteerbaar is. Bij een positieve HIV-sneltest van de bronpatiënt wordt reeds dadelijk een antiretrovirale behandeling bij de blootgestelde persoon gestart. Op basis van de resultaten van de bevestigingstest wordt beslist of de behandeling wordt voortgezet.

Bij de keuze van de preventieve behandeling moet rekening gehouden worden met de behandeling van de bronpatiënt, met ook aandacht voor eventuele resistentieproblemen, en dient men bedacht te zijn op mogelijke medicamenteuze interacties. Het schema van de preventieve behandeling na blootstelling moet met een expert besproken worden en bestaat meestal uit tritherapie met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers en een protease-inhibitor geassocieerd aan ritonavir.

De ongewenste effecten van de antiretrovirale middelen bij behandeling gedurende één maand zijn vooral gastro-intestinaal: diarree, nausea, braken, anorexie.

Een klinische en serologische follow-up van de blootgestelde persoon is belangrijk in verband met ongewenste effecten van de antiretrovirale middelen en therapietrouw, maar ook om eventuele infectie op te sporen, ook indien beslist werd geen preventieve behandeling te starten. In geval van recente infectie van de bronpatiënt kan diens HIV-serologie immers negatief zijn (vensterperiode vóór seroconversie). De follow-up bij de blootgestelde persoon dient tot 6 maanden na de blootstelling te gebeuren (HIV-serologie na 6 weken, 3 maanden en 6 maanden); wanneer de bronpatiënt ook geïnfecteerd is met HCV, dient

de blootgestelde persoon tot 12 maanden na blootstelling te worden gevolgd i.v.m. HIV.

### Enkele referenties

- Aanbevelingen betreffende de preventie van accidentele contacten met bloed en andere lichaamsvochten in de verzorgingsinstellingen. Hoge Gezondheidsraad, publicatie n° 8429, mei 2011 ([www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19070417.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19070417.pdf))
- Expositions au HIV par contact avec des liquides biologiques. *La Revue Prescrire* 2011;31:918-24
- Expositions aux virus des hépatites B ou C par liquide biologique. *La Revue Prescrire* 2012;32:124-58

## Flash

- **Verstikking door gebruik van de orale gel op basis van miconazol** (Daktarin®) ten gevolge van een inadequate slikreflex bij zuigelingen en jonge kinderen is reeds lang bekend [*Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:1599-600]. Naar aanleiding van een systematische evaluatie van de wereldwijd gerapporteerde gevallen, werd de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van Daktarin® orale gel onlangs aangepast: toediening van miconazol orale gel is nu gecontra-indiceerd bij zuigelingen jonger dan 6 maanden en

bij zuigelingen en jonge kinderen bij wie de slikreflex nog onvoldoende ontwikkeld is. Bij gebruik van miconazol orale gel bij jonge kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar moet de gel in zeer geringe hoeveelheden aangebracht worden, en de dosis van 1,25 ml gel (¼ maatlepel) 4 maal per dag mag niet overschreden worden. Het is nuttig eraan te herinneren dat orofaryngeale candidose (spruw) bij de zuigeling meestal binnen enkele weken spontaan verdwijnt en in principe geen behandeling vereist. Indien behandeling noodzakelijk is, kan nystatine (druppels of suspensie) gebruikt worden.

## TERUGBETALING VAN PARACETAMOL BIJ CHRONISCHE PIJN

Voor de behandeling van pijn is in vele gevallen paracetamol het eerstekeuze-geneesmiddel. De overheid heeft een aantal maatregelen genomen om de financiële last voor de patiënt met chronische pijn te beperken. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de **drie verschillende mogelijkheden tot terugbetaling** van paracetamol bij patiënten met chronische pijn, en op de financiële weerslag (samengevat in tabel 1).

- Er is sinds lang een regeling voor terugbetaling van *magistrale bereidingen* met paracetamol (maar ook met acetylsalicylzuur, coffeïne en codeïne in monopreparaat of in associatie, zie eindnoot<sup>1</sup>) voor de behandeling van chronische pijn. Hiertoe moet de behandelende arts een gemotiveerd verslag opstellen, dat de diagnose van de ziekte die de chronische pijn veroorzaakt, bevestigt; dit verslag moet bij de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling worden ingediend. De adviserend geneesheer kan dan voor maximaal 12 maanden, te verlengen met periodes van max. 12 maanden, een machtiging afleveren.

- Er is sinds 1 juli 2007, in het kader van maatregelen ter ondersteuning van *chronisch zieken*, een regeling voor terugbetaling van *sommige niet-terugbetaalbare specialiteiten* op basis van paracetamol of op basis van de associatie paracetamol + codeïne voor *bepaalde patiënten met chronische persisterende pijn* [zie Folia augustus 2007]. Het gaat enkel om bepaalde verpakkingen van vaste vormen voor oraal gebruik. Ze worden op de website van het BCFI aangeduid met “Chr”. De *tussenkomst bedraagt 20% van de publieksprijs*. De patiënten die in aanmerking komen voor deze tussenkomst zijn deze die reeds *langer dan 3 maand* pijn on-

dervinden, ondanks een optimale curatieve behandeling, en dit in het kader van chronische aandoeningen zoals vermeld in de eindnoot<sup>2</sup>. De aanvraag voor tussenkomst (kennisgeving) moet ingediend worden bij de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling door middel van het formulier vermeld in bijlage 4 van het KB van 3 juni 2007, verschenen in het Belgisch Staatsblad van 22 juni 2007. Dit formulier kan gedownload worden via onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (klikken op “Chr” en doorklikken op “Kennisgeving”). Een medisch verslag dat deze chronische pijn bevestigt moet ter beschikking van de adviserend geneesheer worden gehouden. De adviserend geneesheer reikt aan de rechthoudende de machtiging uit voor maximum 12 maanden, te verlengen voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden.

- Er is sinds vorig jaar een regeling voor terugbetaling van *sommige specialiteiten* op basis van paracetamol volgens *categorie Bf in hoofdstuk IV*. Ze worden op de website van het BCFI aangeduid met ‘b!’<sup>3</sup>. De specialiteit wordt vergoed als ze wordt gebruikt in het kader van een behandeling van chronische pijn (pijn die na een optimale curatieve behandeling aanhoudt *gedurende minstens zes maanden* of die aanhoudt na de curatieve behandeling van een ziektebeeld van *maligne chronische pijn*) veroorzaakt door een chronische aandoening (zie eindnoot<sup>2</sup>). De machtiging tot vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend geneesheer op basis van een specifiek aanvraagformulier (hoofdstuk IV § 5460000). Dit formulier kan gedownload worden via onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (klikken op ‘b!’ en doorklikken op “aanvraagformulier” linksboven op

**Tabel 1: Paracetamolterugbetaling: specifieke voorwaarden voor de verschillende modaliteiten**

|                         | Voorwaarden   | Aanvraagformulier                        | Max. duur bij 1 <sup>ste</sup> aanvraag | Max. duur per verlenging |
|-------------------------|---|--|---|--------------------------|
| <b>Magistraal</b>       | Chronische pijn<br>Evt. in associatie <sup>1</sup>                            | Diagnose ziekte                          | 12 maanden                              | 12 maanden               |
| <b>Chronisch zieken</b> | Chronische pijn <sup>2</sup><br>> 3 maanden<br>Evt. in associatie met codeïne | Kennisgeving<br>“chronische pijn”        | 12 maanden                              | 12 maanden               |
| <b>Bf hoofdstuk IV</b>  | Chronische pijn <sup>2</sup><br>> 6 maanden<br>Max. 3 g per dag               | Specifiek aanvraagformulier<br>§ 5460000 | 12 maanden                              | 60 maanden               |

**Tabel 2: Paracetamolterugbetaling: remgelden bij een willekeurig gekozen voorbeeld volgens de verschillende modaliteiten**

|                         | Voorbeeld                       | Remgeld gewoon | Remgeld OMNIO <sup>3</sup> | Remgeld gewoon per eenheid | Remgeld OMNIO <sup>3</sup> per eenheid |
|-------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--|
| <b>Magistraal</b>       | 1 g, 60 gel.                    | € 6,90         | € 1,86                     | € 0,115                    | € 0,031                                |
| <b>Chronisch zieken</b> | Paracetamol Teva 1g, 60 compr.  | € 8,52         | € 8,52                     | € 0,142                    | € 0,142                                |
| <b>Bf hoofdstuk IV</b>  | Paracetamol Teva 1g, 120 compr. | € 3,05         | € 1,83                     | € 0,0254                   | € 0,0152                               |

de pagina). In dit specifiek aanvraagformulier wordt verklaard dat de patiënt lijdt aan chronische pijn zoals hierboven beschreven. Een medisch verslag dat deze chronische pijn bevestigt moet ter beschikking worden gehouden van de adviserend geneesheer. De maximale terugbetaalbare dagdosering is 3 gram. De adviserend geneesheer reikt aan de rechthebbende de machtiging uit voor een periode van maximum 12 maanden, te verlengen met nieuwe periodes van maximum 60 maanden.

De prijs die de patiënt bij de apotheker moet betalen voor eenzelfde hoeveelheid paracetamol kan sterk verschillen naargelang het systeem van terugbetaling.

Tabel 2 toont, als voorbeeld, de prijs voor elk van de drie systemen; de voor de patiënt voordeligste regeling in ons voorbeeld is “Bf hoofdstuk IV”. Voor alle bovenstaande regelingen komt het bedrag dat de patiënt zelf nog moet betalen in aanmerking voor de maximumfactuur.

### Eindnoten

- <sup>1</sup> Associatie kan met acetylsalicylzuur, coffeïne en codeïne
- <sup>2</sup> Kankerpijn; chronische arthritis/artrosepijn; neuropathische pijn van centrale of perifere oorsprong (met inbegrip van multiple sclerose); perifere vasculaire pijn; postchirurgische pijn (met inbegrip van fantoompijn); fibromyalgie
- <sup>3</sup> Voor informatie betreffende het OMNIO-statuut, zie [riziv.fgov.be/citizen/nl/medical-cost/index.htm](http://riziv.fgov.be/citizen/nl/medical-cost/index.htm)



## PUBLICATIEBIAS EN RAPPORTERINGSBIAS

Bias is een systematische fout die de resultaten van een onderzoek vertekent. In geval van publicatiebias worden onderzoeken met een negatief of niet-significant resultaat minder vaak gepubliceerd, en krijgen positieve resultaten een grotere kans op publicatie. In geval van rapporteringsbias worden de gunstige effecten en de ongewenste effecten in de publicatie selectief gerapporteerd. Deze vormen van bias kunnen een vertekend beeld geven van de risico-batenverhouding van een geneesmiddel.

- Voor talrijke (klassen van) geneesmiddelen is er evidentie van publicatiebias. Het gaat bijvoorbeeld om de doeltreffendheid en ongewenste effecten van antidepressiva [zie Folia december 2004 en maart 2006], en om de doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitor oseltamivir [zie Folia juli-augustus 2012].

- Gekende voorbeelden van rapporteringsbias zijn terug te vinden in de rapportering van de cardiovasculaire eindpunten in de publicatie van de VIGOR-studie met rofecoxib (het COX-2-selectief NSAID dat in 2004 uit de handel werd genomen omwille van cardiovasculaire events, zie Folia september 2002 en november 2004), en in de publicatie van de RECORD-studie met rosiglitazon (dat in 2010 uit de handel werd genomen omwille van cardiovasculaire events, zie Folia augustus 2009 en oktober 2010).

Publicatiebias en rapporteringsbias kunnen een duidelijke invloed hebben op de uitkomsten van meta-analyses, op aanbevelingen en richtlijnen, en op beleidsbeslissingen (bv. inzake terugbetaling), wanneer deze enkel steunen op gepubliceerde gegevens. Meer en meer wordt daarom opgeroepen om de resultaten van alle studies en de “ruwe” studiegegevens publiek te maken. In de Verenigde Staten zijn daarvoor stappen ondernomen, met name via de door

de *US National Institutes of Health* beheerde website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Sinds september 2007 moeten voor gecontroleerde klinische studies met geneesmiddelen die door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* zijn goedgekeurd – met uitzondering van fase I-studies –, de samenvattende resultaten publiek ter beschikking worden gesteld. Het *European Medicines Agency* (EMA) lanceerde in maart 2011 de website <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Daar kan informatie worden gevonden over klinische studies, hoofdzakelijk met betrekking tot de Europese Unie; de informatie betreft o.a. het protocol en de sponsor; de resultaten van de studies worden voorlopig niet gegeven.

### Enkele referenties

- Jefferson T, Doshi P et al. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *Br Med J* 2011;342:c7258 (doi:10.1136/bmj.c7258)

- Mathieu S, Boutron I et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009; 302:977-84 (doi:10.1001/jama.2009.1242)

- Wieseler B, McGauran N et al. Drug studies: a tale of hide and seek. *Br Med J* 2010;341:c4942 (doi:10.1136/bmj.c4942)

- We hernemen hieronder uit de maandelijkse Folia (juli - augustus 2012) de aankondiging van de commercialisering van **ticagrelor (Brilique®)**, hoofdstuk 2.1.1.5.)

- *Plaatsbepaling*

Ticagrelor is, zoals acetylsalicylzuur, clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®) en ticlopidine (Ticlid®), een anti-aggregans. Ticagrelor behoort tot een nieuwe therapeutische klasse, en is chemisch verwant aan adenosine. Zoals de andere anti-aggregantia wordt ticagrelor gebruikt bij recent acuut coronair syndroom; het wordt, in tegenstelling tot acetylsalicylzuur en clopidogrel, niet gestart in cardiovasculaire preventie buiten de context van een recent acuut coronair syndroom. In de Plato-studie bleek de associatie ticagrelor + acetylsalicylzuur iets doeltreffender dan de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur in termen van vermindering van het risico van myocardinfarct en van cardiovasculaire mortaliteit, maar niet wat betreft het risico van cerebrovasculair accident. Het risico van majeure bloedingen was vergelijkbaar in beide groepen, maar ticagrelor ging gepaard met een hoger risico van ongewenste effecten (bloedingen ongeacht de ernst, dyspnoe, hartgeleidingsstoornissen). Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar met prasugrel. Het is moeilijk om een keuze te maken tussen clopidogrel, prasugrel en ticagrelor voor behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom. Het is niet duidelijk in hoeverre de voordelen geclaimd voor ticagrelor op basis van zijn farmacologisch profiel en op basis van de resultaten van de Plato-studie, klinisch relevant zijn. Men dient eveneens rekening te

houden met de hogere kostprijs in vergelijking met de andere anti-aggregantia.

- *Indicaties*

De "Indicaties" zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP), zijn de volgende.

"Brilique, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (instabiele angina, myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-segmentelevatie [STEMI]), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of *coronary artery bypass grafting* (CABG) ondergaan." Tigrator wordt in deze indicaties onder bepaalde voorwaarden terugbetaald door het RIZIV in categorie b volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met a priori controle, voor een periode van 12 maanden.

- *Contra-indicaties*

Ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met antecedenten van intracranieële bloeding en bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

- *Ongewenste effecten*

De voornaamste ongewenste effecten van ticagrelor zijn bloedingen, hoofdpijn en (zoals adenosine) dyspnoe en hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).

- *Interacties*

Ticagrelor en zijn actieve metaboliet zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4

en P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties [zie “Interacties” in de Inleiding van het Repertorium].

- *Bijzondere voorzorgen*

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hoog risico van bradycardie.

- Indien men beslist om de anti-aggregerende behandeling vóór een chirurgische ingreep te stoppen, dient dit 7 dagen vóór de ingreep te gebeuren [zie ook Folia juni 2011].

- *Posologie*

Ticagrelor wordt oraal toegediend aan een ladingsdosis van 180 mg in één gift, gevolgd door een onderhoudsdosis van 180 mg p.d. in 2 giften.

[*N Engl J Med* 2009;361:1045-57; *La Revue Prescrire* 2011;31:488-93; *Australian Prescriber* 2011;34:158-9; *Pharma selecta* 2011;27:51-5]

- De indicaties van **dabigatran (Pradaxa®**, hoofdstuk 2.1.2.2.) en **rivaroxaban (Xarelto®**, hoofdstuk 2.1.2.3.) die reeds beschikbaar waren voor de primaire preventie van diepe veneuze trombose bij orthopedische chirurgie, zijn uitgebreid.

- Pradaxa® (dabigatran) is vanaf heden ook beschikbaar als capsule van 150 mg voor de preventie van trombo-embolie in het kader van voorkamerfibrillatie. De verpakkingen van 60 en 180 capsules van dabigatran 110 mg en 150 mg worden vanaf heden ook terugbetaald (categorie b, volgens hoofdstuk IV, met *a priori* controle) in deze indicatie.

- Xarelto® (rivaroxaban) is nu ook beschikbaar in comprimés à 15 mg en 20 mg voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose. Beide doseringen worden terugbetaald (categorie b, hoofdstuk IV, met *a priori* controle) in het kader van voorkamerfibrillatie.

De plaats van de nieuwe anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie werd besproken in de Folia van maart 2012.

