

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2020

INTRO :

Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Nieuwigheden 2014: Stand van zaken 5 jaar later

Antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én coronaire hartziekte: wat op lange termijn?

Op basis van observationele gegevens volstaat volgens de richtlijnen monotherapie met een oraal anticoagulans als antitrombotische behandeling op de lange termijn voor patiënten met voorkamerfibrillatie én coronaire hartziekte. Een eerste grote gerandomiseerde studie in deze indicatie lijkt dit te bevestigen, maar omwille van methodologische beperkingen levert ze slechts in beperkte mate extra onderbouwing voor deze aanbeveling.

GOED OM TE WETEN

COVID-19: Nieuwe applicatie voor inschatting risico van verlengd QT-interval

COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten [update van bericht van 30/04/2020]

COVID-19: hydroxychloroquine bleek niet werkzaam als post-exposure profylaxe in een gerandomiseerde studie

COVID-19: nog niet gepubliceerde studie meldt een daling van de mortaliteit bij ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten behandeld met dexamethason

COVID-19: BCFI legt nog meer nadruk op studies in de ambulante praktijk

COVID-19: eerstelijnspsychologische zorg tijdelijk terugbetaald voor alle leeftijden

Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?

AUDITORIUM

Nieuw type e-learning in het Auditorium: de MedicatieQuiz

RECENTE INFORMATIE

juni 2020

Nieuwigheden in de eerste lijn

- alverine + simeticon (Simalviane®)
- folcodine (Pholco-mereprine mono®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- dupilumab (Dupixent®, ▼)
- mercaptamine oogdruppels (Cystadrops®)
- urofollitropine (Fostimon®)
- fenobarbital oplossing voor injectie (Phenobarbital sodium® Sterop)
- natriumthiosulfaat (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- Samengesteld preparaat tegen hoest (Pholco-Mereprine®)
- butylhyoscine zetpil (buscopan® supp.)
- clindamycine siroop (Dalacin C® sirop susp.)

Andere wijzigingen

- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

GENEESMIDDELENBEWAKING

Europese evaluatie besluit dat ibuprofen en ketoprofen infectie-gerelateerde symptomen kunnen maskeren

Ibuprofen en ketoprofen kunnen infectie-gerelateerde symptomen maskeren, en zo de prognose verslechteren. Dit risico werd vooral waargenomen in de context van een "community acquired" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella. Dit is het besluit van een analyse van het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité PRAC.

Deze maand in de Folia

Zoals elk jaar geven we een update van het onderzoek naar de voor- en nadelen van geneesmiddelen die vijf jaar geleden op de markt kwamen, met nadruk op geneesmiddelen die gebruikt worden in de ambulante praktijk. Weinig van deze geneesmiddelen vormen een belangrijke therapeutische bijdrage voor de ambulante praktijk vergeleken met de andere bestaande opties.

In dit Folia-nummer bespreken we ook de langdurige antitrombotische behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie en coronaire hartziekte. Verder geven we commentaar bij een Europees rapport dat besluit dat niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen infectie-gerelateerde symptomen kunnen maskeren.

De COVID-19-pandemie vormt een groot probleem voor de volksgezondheid, en het ligt voor de hand dat wij verschillende aspecten omtrent de behandeling van COVID-19 bespreken, voortaan met het accent op de ambulante praktijk. Ons werk steunt vooral op een analyse van de medische literatuur. De recente terugtrekking van twee publicaties uit referentietijdschriften om methodologische redenen heeft ons tot nadenken gestemd, net zoals wetenschappelijke en medische instanties en gezondheidsautoriteiten over de hele wereld. Dit ernstig redactioneel incident, door sommigen zelfs omschreven als fraude, maakt nog eens duidelijk dat zelfs voor publicaties in prestigieuze tijdschriften een rigoureuze en voorzichtige interpretatie nodig is. Het leidt geen twijfel dat de procedures voor het controleren van publicaties en gegevensbronnen (peer review) ook in deze tijd van de COVID-19 pandemie aan hoge kwaliteitseisen moeten blijven voldoen, omdat deze publicaties therapeutische beslissingen sturen.

In dit nummer publiceren we de COVID-19 “Goed om te weten”-berichten die verschenen in de periode van 27 mei tot 25 juni.

Nieuwigheden 2014: Stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2014 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

[klik hier om direct naar het artikel te gaan](#)

Vitis vinifera

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van *Vitis vinifera* in de behandeling van veneuze insufficiëntie zeer beperkt is.

Aclidinium

Het BCFI is van oordeel dat acclidinium geen meerwaarde heeft in vergelijking met de andere LAMA's bij de aanpak van COPD, en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel nog verduidelijkt moet worden.

Glycopyrronium + indacaterol

Het BCFI is van oordeel dat de associatie glycopyrronium + indacaterol vergelijkbaar lijkt met de andere associaties LAMA + LABA in termen van werkzaamheid en veiligheid.

Fluticason + vilanterol

Het BCFI is van oordeel dat er zowel bij astma als bij COPD geen argumenten zijn om de associatie fluticason + vilanterol te verkiezen boven de andere associaties ICS + LABA.

Exenatide voor wekelijkse toediening

Het BCFI is van oordeel dat exenatide voor wekelijkse toediening geen duidelijk voordeel biedt ten opzichte van de andere incretinemimetica. Direct vergelijkende gegevens tussen de vormen voor dagelijkse en wekelijkse toediening op klinisch relevante eindpunten ontbreken.

Alogliptine

Het BCFI is van oordeel dat alogliptine, een gliptine (of DPP-4-inhibitor), geen meerwaarde biedt ten opzichte van de andere geneesmiddelen uit dezelfde klasse. Kwaliteitsvolle, direct vergelijkende gegevens tussen de beschikbare moleculen voor de behandeling van diabetes op klinische eindpunten ontbreken.

Canagliflozine

Het BCFI is van oordeel dat het moeilijk is om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. De bemoedigende resultaten (cardiovasculair en renaal voordeel bij hoogrisicopatiënten) die zijn gezien met de gliflozinen mogen de potentieel ernstige risico's van deze klasse niet uit het oog doen verliezen (amputatie, ketoacidose, gangreen van Fournier, hypovolemie).

Cimicifuga racemosa

Het BCFI is van oordeel dat *Cimicifuga racemosa*, voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze, niet aan te bevelen is.

Vitex agnus-castus

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van *Vitex agnus-castus* bij de behandeling van het premenstrueel syndroom zeer beperkt is.

Solifenacine + tamsulosine

Het BCFI is van oordeel dat de associatie solifenacine + tamsulosine niet aangeraden is: deze associatie heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met een α_1 -blokker, en de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen.

Avanafil

Het BCFI is van oordeel dat avanafil geen eerste keuze is bij de aanpak van erectiestoornissen.

Nalmefeen

Het BCFI is van oordeel dat nalmefeen slechts een heel beperkte plaats heeft bij de aanpak van alcoholverslaving, evenals de andere geneesmiddelen die hiervoor gebruikt worden.

Vaccin tegen zona

Het BCFI is van oordeel dat het 5 jaar na commercialisering van het vaccin tegen zona Zostavax®, moeilijk blijft om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd, gezien de bescheiden werkzaamheid, de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs van het vaccin.

Clindamycine + tretinoïne

Het BCFI is van oordeel dat de vaste associatie clindamycine + tretinoïne een plaats heeft in de behandeling van milde tot matige papulopustuleuze acne, wanneer niet-antibiotische lokale behandelingen (benzoylperoxide of retinoïd) onvoldoende werkzaam blijken, maar de vaste associatie maakt het onmogelijk om de dosissen van de verschillende componenten aan te passen.

Brimonidine

Het BCFI is van oordeel dat brimonidine enkel een tijdelijke verbetering van het faciaal erytheem geeft en dus een louter symptomatische behandeling is, waarvan onvoldoende duidelijk is of de voordelen opwegen tegen de potentiële nadelen.

Camellia sinensis

Het BCFI is van oordeel dat de zalf op basis van droog extract van *Camellia sinensis* een beperkte plaats heeft als alternatief voor lokale applicatie van imiquimod bij patiënten die een zelfbehandeling wensen voor condylomata acuminata (anogenitale wratten).

Ivacaftor

Het BCFI is van oordeel dat dit eerste geneesmiddel gebruikt voor sommige vormen van mucoviscidose, in monotherapie een beperkte winst geeft bij sommige genmutaties.

Vitis vinifera (Antistax®): hoofdstuk 1.11.

Een **droog extract van Vitis vinifera** (syn. rode wijnstok; **Antistax®**) dat reeds meerdere jaren beschikbaar was als voedingssupplement, werd 5 jaar geleden als geneesmiddel vergund voor de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie (op basis van *well established use*, zie Folia april 2011). De voorbije jaren kwam er geen nieuwe evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van Vitis vinifera beschikbaar.

We beschikken dus nog steeds slechts over tegenstrijdige gegevens over een hoogstens tijdelijke en geringe werkzaamheid op vlak van oedeem van de onderste ledematen en symptomen van veneuze insufficiëntie. Zoals voor de andere venotrope middelen is er geen bewijs van doeltreffendheid op lange termijn op de symptomen of de evolutie van veneuze insufficiëntie (zie Folia november 2014).

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van Vitis vinifera in de behandeling van veneuze insufficiëntie daarom zeer beperkt is. Bij ernstige last ondanks niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. steunkousen) kan een kortdurende behandeling uitgetest worden.

Aclidinium (Bretaris® ▼): hoofdstuk 4.1.2.2.

Aclidinium is een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA), met als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD). De gegevens die sinds de commercialisering gepubliceerd zijn, tonen voor acclidinium een daling van het risico van exacerbaties die een ziekenhuisopname vereisen, maar geen invloed op de evolutie van de ziekte, noch op de mortaliteit. De klinische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel lijken vergelijkbaar met deze van tiotropium. Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar met langwerkende β_2 -mimetica (*long-acting β_2 -agonist*: LABA) of met andere LAMA's.

Een cardiovasculaire veiligheidsstudie uitgevoerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico werd in 2019 gepubliceerd en concludeert dat de cardiovasculaire veiligheid in het algemeen vergelijkbaar was met placebo. Het aantal cardiovasculaire sterftes was echter hoger met acclidinium.

Het BCFI is van oordeel dat acclidinium geen meerwaarde heeft in vergelijking met de andere LAMA's bij de aanpak van COPD [zie Repertorium hoofdstuk 4.1. en Folia juni 2018], en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel nog verduidelijkt moet worden. Aclidinium moet tweemaal per dag toegediend worden, terwijl de andere LAMA's slechts eenmaal per dag moeten worden genomen¹⁻⁶.

Glycopyrronium + indacaterol (Ultibro®): hoofdstuk 4.1.3.

Ultibro® is een vaste associatie van glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA) en indacaterol, een langwerkend β_2 -mimeticum (*long-acting β_2 -agonist*: LABA). Het heeft als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD).

Sinds de commercialisering heeft een studie uitgevoerd bij patiënten met matige tot ernstige COPD, met minstens één exacerbatie het vorige jaar, een voordeel getoond van de associatie glycopyrronium + indacaterol ten opzichte van de associatie salmeterol (LABA) + fluticason (inhalatiecorticosteroïd: ICS), met globaal minder exacerbaties en pneumonieën. Er was echter geen verschil in ernstige exacerbaties of mortaliteit¹. Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een systematische review waarin de associaties LABA + LAMA vergeleken werden met de associaties ICS + LABA². Een associatie LABA + LAMA kan gebruikt worden bij patiënten met ernstige COPD-symptomen en met een hoog risico op exacerbaties, wanneer de bestanddelen onvoldoende werkzaam zijn in monotherapie. Het voordeel is echter vrij gering [zie ook Folia juni 2018 COPD]. Er zijn geen directe vergelijkende studies tussen de verschillende associaties LABA + LAMA. Indirecte vergelijkingen lijken geen verschil in werkzaamheid te tonen op spirometrische of klinische criteria³.

Het BCFI is van oordeel dat de associatie glycopyrronium + indacaterol vergelijkbaar lijkt met de andere associaties LABA + LABA in termen van werkzaamheid en veiligheid. Direct vergelijkende gegevens ontbreken echter.

Fluticason + vilanterol (Relvar®): hoofdstuk 4.1.5.

Relvar® is een vaste associatie van fluticason (inhalatiecorticosteroïd: ICS) en vilanterol (langwerkend β_2 -mimeticum of *long-acting β_2 -agonist*: LABA). Het heeft als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van astma vanaf de leeftijd van 12 jaar, wanneer een associatie ICS + LABA aangewezen is. Het heeft ook als indicatie de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) bij patiënten met een ESW < 70% van de voorspelde waarde en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks een onderhoudsbehandeling met bronchodilatoren. Deze associatie mag niet gebruikt worden als *rescue* medicatie (zo *nodig*) bij astma.

Bij zowel astma als COPD lijkt de associatie fluticason + vilanterol iets werkzamer te zijn dan monotherapie, maar niet werkzamer dan de andere associaties ICS + LABA. Wanneer in klinische studies verschillen in werkzaamheid worden gevonden, zijn deze klinisch niet relevant¹⁻⁷.

Verscheidende studies hebben veiligheidsgegevens gerapporteerd over deze associatie bij COPD:

- De gegevens over het risico op pneumonie zijn niet eenduidig^{2,6}.
- Een studie vond een verhoogd, hoewel niet significant, risico op overlijden door kanker en overlijden om eender welke reden met deze associatie in vergelijking met standaardzorg^{6,8}.
- Een cardiovasculaire veiligheidsstudie (SUMMIT) werd uitgevoerd bij patiënten met matige COPD met cardiovasculaire risicofactoren of met voorgeschiedenis van cardiovasculaire events; de patiënten werden gevolgd gedurende 3 jaar. De associatie fluticason + vilanterol werd vergeleken met fluticason, vilanterol en placebo. Er was voor het primaire eindpunt "mortaliteit om eender welke reden" en het samengestelde secundaire eindpunt "cardiovasculaire events", geen statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelingsgroepen. Het aantal pneumonieën was in deze studie iets lager in de groep behandeld met vilanterol alleen⁹.

Het BCFI is van oordeel dat er zowel bij astma als bij COPD geen argumenten zijn om de associatie fluticason + vilanterol te verkiezen boven de andere associaties ICS + LABA. Hoewel dit de enige associatie is die eenmaal per dag kan worden toegediend, is er geen bewijs dat dit de therapietrouw of de werkzaamheid verbetert.

Bij astma zijn de associaties ICS + LABA een eerste keuze vanaf de leeftijd van 12 jaar wanneer een onderhoudsbehandeling met een ICS aan lage doses niet voldoende is. Bij COPD hebben de associaties ICS + LABA slechts een beperkte plaats, en vooral bij patiënten met een "astma-COPD-overlap"[zie Folia juni 2018].

Exenatide voor wekelijkse toediening (Bydureon®): hoofdstuk 5.1.6.

Het BCFI is van oordeel dat exenatide voor wekelijkse toediening geen duidelijk voordeel biedt ten opzichte van de andere moleculen uit dezelfde klasse, de GLP-1-analogen (incretinemimetica). De intussen gepubliceerde cardiovasculaire evaluatie lijkt neutraal. Een betere aanvaarding van een wekelijkse toediening door de patiënt is een positief element. De kwaliteit van de direct vergelijkende gegevens tussen de GLP-1-analogen onderling maakt het onmogelijk binnen deze klasse een molecuul of een toedieningsschema (dagelijks of wekelijks) aan te duiden dat superieur is aan de andere.

Initiële en huidige indicaties

Exenatide voor wekelijkse toediening behoort tot de geneesmiddelenklasse van de GLP-1-analogen (of incretinemimetica). De indicatie (SKP) is niet gewijzigd sinds de commercialisering. Het wordt, altijd in combinatie met andere geneesmiddelen, als tweede of derde stap voorgesteld bij diabetes mellitus type 2 (zie Folia mei 2019). De afgelopen 5 jaar werden heel wat studies gepubliceerd, zowel over exenatide voor wekelijkse toediening als over de klasse van de GLP-1-analogen, die enige aanvullende informatie aanbrenge.

Stand van zaken over werkzaamheid en veiligheid

Op het vlak van werkzaamheid toont de EXSCEL-studie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico na 3 jaar een neutraal profiel voor exenatide in wekelijkse toediening voor wat betreft cardiovasculaire complicaties, vergeleken met placebo (geen voordeel, maar ook geen verhoogd risico)¹.

Op het vlak van veiligheid zijn er geen specifieke gegevens voor exenatide in wekelijkse toediening. Verschillende elementen die betrekking hebben op de klasse van de GLP-1-analogen in het algemeen, zijn wel het vermelden waard. Naast de ongewenste effecten die al in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn vermeld, is de afgelopen jaren de aandacht gevestigd op bepaalde nieuwe problemen waaronder een verhoogd risico op galstenen bij snel gewichtsverlies.

- Bij combinatie met basale insuline moet het verlagen van de dosis basale insuline (noodzakelijk om het risico op hypoglykemie te verminderen) voorzichtig gebeuren. Er werden immers gevallen van diabetische ketoacidose gemeld, door een te snelle verlaging van de insulinedoses².
- Indien pancreatitis optreedt tijdens een behandeling met een GLP-1 analoog, mag geen enkel middel uit deze klasse later nog gebruikt worden².
- Er wordt een verhoogd risico van galstenen en een driemaal hoger risico van intestinale obstructie vermeld met de GLP-1-analogen (epidemiologische gegevens of farmacovigilantiegegevens)^{3,4}. Dit risico zou verband houden met het vertragend effect op de darmmotiliteit. Voor wat betreft het risico van galstenen zou het effect op het gewicht (gewichtsverlies) ook een rol kunnen spelen. Voorzichtigheid is dus geboden bij een patiënt met snel gewichtsverlies.
- Kankerrisico: geruistellende epidemiologische gegevens^{5,6} met de oudste GLP-1-analogen (waaronder exenatide voor tweemaal daagse toediening) voor wat betreft het kankerrisico (borst, pancreas). Een meer recente epidemiologische studie vermeldt een mogelijk verhoogd risico van kanker van de galwegen met de GLP-1-analogen (nietsignificante toename) in vergelijking met andere "add-on" behandelingen voor diabetes⁷.

Plaatsbepaling van het BCFI

De kwaliteit van de direct vergelijkende gegevens tussen de GLP-1-analogen onderling maakt het onmogelijk binnen deze klasse een molecule aan te duiden die superieur zou zijn ten opzichte van de andere. De geneesmiddelen met verlengde afgifte (dulaglutide, exenatide voor wekelijkse toediening en semaglutide) lijken minder gastro-intestinale ongewenste effecten te veroorzaken, maar meer reacties ter hoogte van de injectieplaats. Exenatide voor wekelijkse toediening blijft tot 10 weken na stoppen ervan in het lichaam aanwezig, wat de aanpak van ongewenste effecten moeilijker maakt, en afgewogen moet worden tegen het potentiële voordeel op het vlak van therapietrouw⁸.

Alogliptine (Vipidia®): hoofdstuk 5.1.7.

Het BCFI is van oordeel dat alogliptine, een "me-too" binnen zijn klasse, geen meerwaarde biedt ten opzichte van de andere gliptinen. Gegevens die een voordeel van de gliptinen aantonen op klinische eindpunten bij diabetes (waaronder de cardiovasculaire en renale complicaties) ontbreken. Hierdoor is een duidelijke plaatsbepaling voor de gliptinen op dit ogenblik niet mogelijk. Wanneer de patiënt onvoldoende onder controle is met dieet- en levensstijlmaatregelen en metformine alleen, stellen de meeste richtlijnen een bitherapie voor van metformine, geassocieerd aan een ander antidiabeticum. Hierbij heeft men de keuze tussen verschillende moleculen, waaronder de gliptinen. Deze keuze wordt vooral bepaald op geleide van het profiel van de patiënt en het verschil in ongewenste effecten tussen de verschillende klassen.

Initiële en huidige indicaties

Alogliptine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliptinen (DPP-4-inhibitoren). De indicatie is sedert de commercialisering niet gewijzigd.

Stand van zaken over werkzaamheid en veiligheid

Bij de commercialisering was reeds gekend dat alogliptine een beperkte hypoglykemiërende werking had, zonder verhoging van het risico van hypoglykemie, noch van het risico van cardiovasculaire complicaties [zie Folia november 2014]. De intussen gepubliceerde

gegevens richten zich overwegend op de veiligheid van de gliptinen, in het bijzonder op het risico van hartfalen. De gegevens hierover zijn geruststellend, maar strikte follow-up blijft noodzakelijk bij patiënten met bestaand hartfalen⁴.

De publicatie van de cardiovasculaire veiligheidsstudie SAVOR-TIMI had de vrees doen ontstaan dat het gebruik van een ander gliptine, saxagliptine, als "add-on" behandeling, geassocieerd was met een significant verhoogd risico van hospitalisatie voor hartdecompensatie, vergeleken met placebo (relatieve risicotoename van 27%)². Gegevens uit andere gerandomiseerde studies hebben dit verhoogde risico van hartfalen met de gliptinen niet bevestigd, ook niet voor alogliptine³⁻⁵. Een systematische review met meta-analyse van zowel observationele als gerandomiseerde gegevens vermeldt evenwel een mogelijk verhoogd risico van hartfalen bij het gebruik van gliptinen (waaronder alogliptine), in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten of meerdere cardiovasculaire risicofactoren⁶. Voorzichtigheid en strikte follow-up blijven dus noodzakelijk, vooral bij patiënten met bestaand hartfalen¹.

Farmacovigilantiegegevens tonen een verhoogd risico van darmobstructie met de klasse van de incretines (de gliptinen en de GLP-1-analogen). Vergeleken met andere diabetesbehandelingen zou dit risico 9 keer hoger zijn met de gliptinen⁷. De gegevens over het risico van pancreaskanker zijn geruststellend⁸. Recente epidemiologische gegevens vermelden daarentegen een verhoogd risico (HR = 1,77; 95%-BI 1,04 tot 3,01) van cholangiocarcinoom bij het gebruik van gliptinen, vergeleken met andere "add-on" behandelingen voor diabetes⁹.

Canagliflozine (Invokana®): hoofdstuk 5.1.8.

Het is moeilijk om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Canagliflozine is als enige molecule bewezen doeltreffend voor diabetische nefropathie bij diabetespatiënten met macro-albuminurie (zie Folia oktober 2019), maar houdt ook het meest uitgesproken risico in van amputatie (zie Folia augustus 2017 en Folia juni 2020). De bemoedigende voordelen die zijn gezien met de gliflozinen (cardiovasculair en renaal voordeel) bij hoogrisicopopulaties mogen de potentieel ernstige risico's van deze klasse niet uit het oog doen verliezen (amputatie, ketoacidose, gangreen van Fournier, hypovolemie). Bovendien werd het cardiovasculaire voordeel van de gliflozinen niet gezien bij populaties zonder antecedenten van cardiovasculaire events (zie Folia maart 2019). De plaats van de gliflozinen bij diabetes moet de komende jaren nog nader bepaald worden. De heel beperkte gebruikservaring laat een volledige evaluatie van een behandeling die levenslang moet worden genomen, nog niet toe.

Canagliflozine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliflozinen (SGLT-2-inhibitoren). Het werd in december 2014 als eerste gliflozine in België gecommmercialiseerd. Sinds 2015 hebben verschillende publicaties aanvullende informatie geleverd over canagliflozine en de andere gliflozinen die intussen op de markt zijn gebracht (empagliflozine, dapagliflozine, ertugliflozine).

Initiële en huidige indicaties

Canagliflozine is geregistreerd voor diabetes mellitus type 2 in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline. Er was geen uitbreiding van de indicatie sinds de commercialisering 5 jaar geleden.

Stand van zaken over werkzaamheid

De voornaamste gegevens over de werkzaamheid van canagliflozine komen uit de gerandomiseerde gecontroleerde studies CANVAS en CREDENCE².

De CANVAS-studie¹ toont een beperkt cardiovasculair voordeel aan, overwegend bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (of zeer hoog risico) (zie Folia augustus 2017). Een voordeel van canagliflozine en van de gliflozinen in het algemeen voor wat betreft het risico van hospitalisatie voor hartfalen lijkt zich duidelijk af te tekenen (gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies^{1,3,4} en epidemiologische gegevens^{5,6,7}). Dit houdt mogelijk verband met hun werkingsmechanisme en hun effect op de diurese. Aanvullende studies zijn echter noodzakelijk⁸.

De CREDENCE-studie² toont een renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met nefropathie in het stadium van macro-albuminurie (zie Folia oktober 2019). Een meta-analyse⁹ vermeldt een renaal voordeel in een ruimere populatie, maar aanvullende gegevens zijn wenselijk.

Stand van zaken over veiligheid

Amputatie van de onderste ledematen en gangreen van Fournier zijn weliswaar zeldzaam, maar hebben een belangrijke impact op de patiënt, zodat voorzichtigheid geboden blijft (zie Folia augustus 2017 en september 2019). Het risico van amputatie was het voorwerp van bijkomende analyses. Momenteel is een verhoogd risico aangetoond met canagliflozine in de CANVAS-studie¹ maar ook met ertugliflozine (zie Folia juni 2020). Een post-hoc analyse van de gegevens van de CANVAS-studie vermeldt een meer

uitgesproken risico van amputatie in geval van een cardiovasculaire voorgeschiedenis, vergeleken met patiënten in primaire preventie¹³.

Wegens het risico van atypische diabetische ketoacidose (d.w.z. zonder uitgesproken hyperglykemie) en het effect op de diurese, met risico van volumedepletie, orthostatische hypotensie en valincidenten, is voorzichtigheid geboden bij kwetsbare patiënten, in het bijzonder oudere personen en in acute situaties. Dit rechtvaardigt ook de stopzetting van de behandeling vóór elke chirurgische ingreep^{10,11}.

Het verhoogde fractuurrisico bij gebruik van canagliflozine lijkt vooral voor te komen bij oudere patiënten en zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid¹².

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Gliflozinen

Het cardiovasculaire en renale voordeel van de gliflozinen lijkt duidelijk vast te staan in de gepubliceerde klinische studies, maar de beoordeelde populaties zijn streng geselecteerd. Het cardiovasculaire voordeel blijft bescheiden en lijkt beperkt tot patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events. Het renale voordeel moet worden gepreciseerd. Daarenboven zetten de veiligheidswaarschuwingen aan tot voorzichtigheid.

Wij stellen enige variatie vast tussen de recente richtlijnen over de plaats die aan deze geneesmiddelenklasse toegekend moet worden.

- ADA/EASD, in 2018 (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*)¹⁴, legt de nadruk op de aangetoonde voordelen met de gliflozinen en plaatst deze geneesmiddelenklasse als eerste keuze (samen met de klasse van de GLP-1-analogen), vanaf de tweede behandelingsstap van diabetes, van zodra de patiënt een cardiovasculaire voorgeschiedenis en/of diabetische nefropathie heeft, of wanneer het risico van hypoglykemie en/of van effect op het gewicht doorslaggevend is. De hypoglykemiërende sulfamiden worden terzijde geschoven (zie Folia mei 2019).
- NHG, in 2018 (*Nederlands Huisartsen Genootschap*)¹⁵, benadrukt de vele en potentieel ernstige risico's van de gliflozinen, die leiden tot een ongunstige risico-batenverhouding. De gliflozinen maken geen deel uit van de geselecteerde behandelingsopties.
- NICE, in 2019 (*National Institute for Health and Care Excellence*)¹⁶, plaatst de gliflozinen vanaf de tweede behandelingsstap, maar niet als eerste keuze. De voorwaarden voor selectie zijn intolerantie of contra-indicatie voor een hypoglykemiërend sulfamide of een bijzonder risico van hypoglykemie of van de gevolgen daarvan. Cardiovasculaire voorgeschiedenis of nefropathie behoren niet tot de selectiecriteria.

Canagliflozine

Het is moeilijk om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Het cardiovasculaire voordeel lijkt meer uitgesproken met canagliflozine en empagliflozine dan met dapagliflozine (zie Folia mei 2019), en het risico van amputatie is meest uitgesproken met canagliflozine (zie Folia augustus 2017). Het profiel van de patiënten die in deze studies waren opgenomen, zou, althans gedeeltelijk, de verschillen kunnen verklaren. Een renaal voordeel is momenteel enkel met canagliflozine aangetoond.

Het BCFI oordeelt dat canagliflozine geen belangrijke voordelen biedt vergeleken met de andere geneesmiddelen uit deze klasse.

Cimicifuga racemosa (Donafyta Meno®): hoofdstuk 6.3.7.

Het BCFI blijft van oordeel dat *Cimicifuga racemosa*, voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze, niet aan te bevelen is. De evidentie van werkzaamheid is beperkt. Een meta-analyse (2016; n = 501)¹ laat nog steeds niet toe te concluderen dat *Cimicifuga racemosa* werkzamer is dan placebo bij de behandeling van warmte-opwellingen te wijten aan de menopauze. Bovendien heeft het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) gewezen op een risico van ernstige leverschade, allergische reacties en gastro-intestinale stoornissen.^{2,3} De risico-batenverhouding van *Cimicifuga racemosa* is daarom ongunstig.

Vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®): hoofdstuk 6.9.

Het BCFI blijft van oordeel dat de plaats van *Vitex agnus-castus* bij de behandeling van het premenstrueel syndroom zeer beperkt is. De nieuwe gepubliceerde studies zijn van lage kwaliteit en laten niet toe te concluderen dat *Vitex agnus-castus* werkzaam is dan placebo.^{1,2} Het BCFI herinnert eraan dat vanwege de dopaminerge en oestrogene effecten van *Vitex agnus-castus*, interacties met dopamine-agonisten en antagonisten, oestrogenen en antioestrogenen niet uitgesloten kunnen worden. Bovendien is voorzichtigheid geboden bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) oestrogeendependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom). *Vitex agnus-castus* is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Solifenacine + tamsulosine (Vesomni®): hoofdstuk 7.2.3.

Vesomni® is een vaste associatie van solifenacine (anticholinergicum) en tamsulosine (α_1 -blokker) met als indicatie in de SKP de behandeling van benigne prostaathypertrofie wanneer monotherapie onvoldoende werkzaam is. In 2014 was er geen bewijs van superioriteit van de associatie van deze 2 actieve bestanddelen in vergelijking met een α_1 -blokker in monotherapie bij urinaire klachten. Sindsdien zijn er geen nieuwe studies die een klinisch relevant verschil in werkzaamheid tonen. Het veiligheidsprofiel is dat van de twee moleculen, met onder meer anticholinerge effecten.

Het BCFI is van oordeel dat de associatie solifenacine + tamsulosine niet aangeraden is: deze associatie heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met een α_1 -blokker, en de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen. Bovendien laat een dergelijke vaste associatie niet toe om de dosering voor elk van de bestanddelen aan te passen.^{1,2}

Avanafil (Spedra®): hoofdstuk 7.3.1.

Avanafil (Spedra®) is een fosfodiësterase type 5-inhibitor met als indicatie erectiestoornissen. Sinds de commercialisering zijn er nog steeds geen vergelijkende studies met andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dit van de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren.

Het BCFI is van oordeel dat avanafil geen eerste keuze is bij de aanpak van erectiestoornissen: het heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren en het is duidelijk duurder dan de meeste andere moleculen in deze klasse.^{1,2}

Nalmefeen (Selincro®): hoofdstuk 10.5.1.

Nalmefeen (Selincro®) wordt gebruikt om het alcoholgebruik bij alcoholafhankelijke patiënten te verminderen.^{1,2} In 2014 wezen we op de beperkte evidentie van doeltreffendheid van nalmefeen ten opzichte van placebo (vermindering van het aantal dagen met hoog alcoholverbruik met minder dan 2 dagen per maand) en het gebrek aan vergelijking met andere behandelingen voor alcoholverslaving. Een meta-analyse die de verschillende medicamenteuze benaderingen evalueert, bevestigt dat nalmefeen een beperkte superioriteit heeft ten opzichte van placebo maar dat de studies een hoge uitval vaststellen en dat er vrij veel ongewenste effecten optreden.³

Het BCFI blijft van oordeel dat nalmefeen slechts een heel beperkte plaats heeft bij de aanpak van alcoholverslaving, evenals de andere geneesmiddelen die hiervoor gebruikt worden. De psychosociale aanpak behoudt de belangrijkste plaats.

- In 2014 beschikten we over 2 RCT's met grote uitval over 6 maanden ; ze toonden een vermindering van het aantal dagen met hoog alcoholverbruik met minder dan 2 dagen per maand (zie Folia juni 2014) .
- In 2018 verscheen een systematische review (Palpacuer C. et al) met meta-analyses van dubbelblinde RCT's, om de doeltreffendheid na te gaan van nalmefeen, naltrexon, acamprosaat, baclofen en topiramaat ten opzichte van placebo ("directe meta-analyse") en onderling te vergelijken ("netwerk-meta-analyse").³ Het primaire eindpunt was de totale alcoholconsumptie. Er werden ook gegevens verzameld in verband met (potentieel ernstige) ongewenste effecten, studie-uitval en mortaliteit.
- In de systematische review werden 32 dubbelblinde RCT's met 6.036 deelnemers geïncorporeerd. Geen enkele studie vergeleek nalmefeen, naltrexon, acamprosaat, baclofen en topiramaat onderling. In 81% van de studies was er een risico van onvolledige resultaten, in 53% was er een risico van selectief rapporteren van resultaten.
- Uit de resultaten van de directe meta-analyse bleek dat nalmefeen enerzijds iets meer effect had dan placebo op de totale alcoholconsumptie (TAC) (standard mean deviation = -0,19; 95% BI = -0,29 tot -0,10), maar anderzijds was er een hogere studie-uitval. Er werd met nalmefeen ook een hoger risico van ongewenste effecten vastgesteld (OR=2,00; 95% BI 1,52 tot 2,65). Er werden geen studies gevonden die nalmefeen rechtstreeks vergelijken met een andere medicamenteuze optie.
- Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies werden de middelen indirect met elkaar vergeleken op basis van studies die elk

middel vergeleken met placebo. Uit de resultaten van deze netwerkmeta-analyse bleek dat topiramaat superieur was aan nalmefeen, naltrexone en acamprosaat - die onderling niet verschilden op het vlak van werkzaamheid.

- De ongewenste effecten van nalmefeen zijn vergelijkbaar met die van naltrexon: slapeloosheid, hoofdpijn, vertigo en nausea. Zeldzamer zijn hallucinaties en verwardheid. In 2017 werd diarree als ongewenst effect toegevoegd aan de SKP, in 2018 myalgie.^{2,4}
- Nalmefeen kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en het besturen van machines.
- De auteurs besluiten dat er geen goed wetenschappelijk bewijs is voor het nut van nalmefeen, naltrexone, acamprosaat, baclofen (off-label) of topiramaat (off-label) om het problematisch drinken bij patiënten met alcoholafhankelijkheid tegen te gaan. Sommige behandelingen tonen misschien een kleine tot matige afname van het drinken, maar dit is in studies met een hoog risico op bias. Nergens werd een positief effect gezien op de bredere gezondheidsindicatoren (zoals alcoholabstinentie).

Vaccin tegen zona (Zostavax®): hoofdstuk 12.1.1.9.

Het vaccin Zostavax®, op basis van levend verzwakt virus, heeft als indicatie in de SKP de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie vanaf de leeftijd van 50 jaar. In de eerste jaren na toediening vermindert vaccinatie het risico van herpes zoster met ongeveer 50%, maar de winst is in absolute cijfers beperkt (studie bij 60-plussers). Opvolgstudies geven aan dat 8 jaar na vaccinatie de bescherming tegen herpes zoster nog hooguit 20 à 30% bedraagt, of zelfs volledig verdwenen is. Enkele meldingen van fataal verlopende herpes zoster na toediening van Zostavax® aan immuungecompromitteerde patiënten versterken de contra-indicatie voor deze groep. Zostavax® en het 23-valent pneumokokkenvaccin kunnen tegelijkertijd worden toegediend, in tegenstelling tot de aanbeveling van 5 jaar geleden. De adviezen over vaccinatie tegen zona variëren wereldwijd, maar het recombinant vaccin tegen zona (Shingrix®, niet beschikbaar in België) krijgt gunstiger beoordelingen dan Zostavax®. De Belgische Hoge Gezondheidsraad beveelt systematische vaccinatie in geen enkele leeftijdsgroep aan.

Het BCFI is van oordeel dat er anno 2020 niets wijzigt aan het standpunt over Zostavax® beschreven in de Folia van april 2018: “Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin, met de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd. Bij 80-plussers is de ziektelast door zona het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.”¹⁻¹⁶

Initiële en huidige indicaties

De indicatie van Zostavax® is niet gewijzigd sinds de commercialisering in 2014. De indicatie in de SKP is de “preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster”, en dit bij personen vanaf de leeftijd van 50 jaar.^{1,2} Het vaccinatieschema bestaat uit een eenmalige subcutane injectie. De kostprijs bedraagt 137,40 euro (niet terugbetaald; situatie op 01/06/20).

Stand van zaken over werkzaamheid

- We vonden geen nieuwe placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies met Zostavax®.
- De *Cochrane review* (update 2019) over vaccins ter preventie van herpes zoster bij oudere volwassenen⁷ rapporteert voor Zostavax® de **bescherming tegen herpes zoster tot 3 jaar na vaccinatie**. Dat is de duur van de follow-up in de oorspronkelijke publicatie van de *Shingles Prevention Study* (2005), uitgevoerd bij 38.546 60-plussers. Na een follow-up van 3 jaar werd ten opzichte van placebo een daling van de incidentie van herpes zoster gevonden met 51% (d.w.z. 51% bescherming). In absolute cijfers betekent dit een daling van 2% na 3 jaar (33/1.000 vs. 16/1.000), m.a.w. 50 zestig-plussers dienden te worden gevaccineerd om, ten opzichte van placebo, één bijkomend geval van herpes zoster te voorkomen (*Number Needed to Treat* of NNT = 50 na 3 jaar). De bescherming tegen herpes zoster was duidelijk lager bij de 70-plussers dan bij de 60- tot 70-jarigen.
- Er zijn **langduriger follow-upgegevens** gepubliceerd. Volgens de auteurs van de *Cochrane review* (update 2019)³ suggereren de beschikbare gegevens dat het vaccin gemiddeld 5 jaar beschermt tegen herpes zoster (op basis van de *Short-Term Persistence Substudy* van de *Shingles Prevention Study*⁴), maar ze benadrukken dat deze gegevens voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Uit nog langduriger follow-upgegevens van de *Shingles Prevention Study* (die niet in rekening worden genomen in de *Cochrane Review* 2019) en enkele observationele studies blijkt dat de bescherming tegen herpes zoster na 8 jaar nog hooguit 20 à 30% bedraagt of zelfs volledig verdwenen is.⁵⁻⁹
- De *Cochrane review* (update 2019) gaat enkel over de preventie van herpes zoster. Er is een *Cochrane review* van 2011¹⁰ over vaccinatie ter **preventie van postherpetische neuralgie** (PHN, gedefinieerd als persisterende neuralgie tot minstens 120 dagen na optreden van de rash), met de *Shingles Prevention Study* als enige geïnccludeerde studie. Na een follow-up van 3 jaar werd ten opzichte van placebo een daling van de incidentie van post-herpetische neuralgie gevonden met 69% (d.w.z. 69% bescherming). In absolute cijfers betekent dit een daling van 0,2% na 3 jaar (3/1.000 vs. 1/1.000, m.a.w. NNT = 500 na 3 jaar). De auteurs onderzochten ook of er bij de personen die herpes zoster ontwikkelden, een verschil was in optreden van PHN tussen de

gevacceerden en de niet-gevaccineerden. Het verschil (incidentie 5,4% resp. 8,4%; relatief risico van 0,69) was statistisch gezien niet significant. De auteurs besluiten dat het effect van Zostavax® op optreden van PHN een gevolg is van de bescherming tegen herpes zoster, maar dat er geen bewijs is dat Zostavax® beschermt tegen PHN eens herpes zoster is ontwikkeld. Er is gesuggereerd dat de bescherming tegen PHN langer zou aanhouden dan deze tegen herpes zoster, maar de kwaliteit van de evidentie daarover is laag, en verder onderzoek is noodzakelijk om een uitspraak daarover te doen.^{6,9}

- **Er is ook een recombinant zoster vaccin Shingrix®**, met een vaccinatieschema van 2 intramusculaire injecties (schema 0 – 2 à 6 maand) [*Nota: Shingrix® is in België niet gecommmercialiseerd (situatie op 01/07/20). Commercialisering wordt niet voorzien vóór 2023.* Indirecte vergelijkingen suggereren dat de bescherming tegen herpes zoster groter is voor Shingrix® dan voor Zostavax® (ten koste van meer lokale ongewenste effecten). Enkel direct vergelijkend onderzoek kan daarover een finale uitspraak doen. Of Shingrix® meer bescherming biedt tegen postherpetische neuralgie dan Zostavax®, en of het werkzamer is bij 70-plussers, zoals is gesuggereerd, vereist meer onderzoek. Met Shingrix® blijkt de bescherming hoog te blijven in de eerste vier jaar na vaccinatie, maar langere follow-up is noodzakelijk.^{3,7-9,11}

Stand van zaken over veiligheid

- Zostavax® is **gecontra-indiceerd bij patiënten met immuundepressie**. Drie case-reports¹²⁻¹⁴ melden fataal verloopende herpes zoster, geïnduceerd door de virusstam in het vaccin, na vaccinatie van een immuungecompromitteerde patiënt. De rapporten waren aanleiding om in de SKP van Zostavax® deze contra-indicatie nog sterker te benadrukken.
- **Vergissingen** zijn gerapporteerd waarbij aan kinderen Zostavax® (hoge concentratie aan verzwakte virussen) werd toegediend in plaats van een vaccin tegen varicella (Varilrix®, Varivax®: lage concentratie aan verzwakte virussen)¹⁵.
- Bij de commercialisering van Zostavax® werd afgeraden om dit vaccin **tegelijktijd met het 23-valent pneumokokkenvaccin** toe te dienen omdat een kleinschalige klinische studie een verminderde immunogeniciteit van Zostavax® had getoond bij gelijktijdige toediening. Ondertussen toonde een cohortstudie geen verschil in de incidentie van herpes zoster tussen personen die beide vaccins tegelijkertijd hadden gekregen (n=16.532) en personen die Zostavax® 1 maand tot 1 jaar na het 23-valent pneumokokkenvaccin hadden gekregen (n=18.493). Gelijktijdige toediening wordt niet meer afgeraden^{1,2}.

Adviezen in België en wereldwijd

- De **Belgische Hoge Gezondheidsraad** (advies 2017)⁸ beveelt systematische vaccinatie van volwassenen tegen zona niet aan, maar stelt dat vaccinatie op individuele basis “in overweging kan worden genomen” bij personen tussen 65 en 79 jaar (of vanaf de leeftijd van 50 jaar in geval van voorziene immuunsuppressieve behandeling). Voor een gedetailleerde bespreking van dit advies, zie Folia april 2018.
- **Elders in de wereld** variëren de adviezen over vaccinatie tegen zona.
 - De Nederlandse Gezondheidsraad⁹ beveelt vaccinatie met Zostavax® niet aan, maar staat in het advies van 2019 wel gunstig tegenover vaccinatie van 60-plussers met het recombinant vaccin Shingrix® (zie hoger, ook in Nederland is dit vaccin niet beschikbaar).
 - In het Verenigd Koninkrijk (enkel Zostavax® beschikbaar), Australië¹⁶ (enkel Zostavax® beschikbaar), de Verenigde Staten (Zostavax en Shingrix® beschikbaar) en Canada (Zostavax® en Shingrix® beschikbaar) wordt systematische vaccinatie van oudere volwassenen tegen zona aanbevolen. In de Verenigde Staten en Canada is Shingrix® de eerste keuze.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- Wegens het blijvend gebrek aan gegevens over Zostavax® bij 80-plussers en de kortdurende bescherming wijzigt het BCFI anno 2020 niets aan zijn standpunt in de Folia van april 2018:

“Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin [Zostavax®], met de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd. Bij 80-plussers is de ziekte last door zona het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is. Vaccineren voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling is een interessante denkpiste, maar gezien het gebrek aan gegevens over werkzaamheid en concrete winst in het voorkómen van ernstige vormen van zona, is het onmogelijk om een concrete aanbeveling te formuleren.”

Clindamycine + tretinoïne (Trecinax®): hoofdstuk 15.5.6.

Het BCFI is van oordeel dat de vaste associatie clindamycine + tretinoïne een plaats heeft in de behandeling van milde tot matige papulopustuleuze acne, wanneer niet-antibiotische lokale behandelingen (benzoylperoxide of retinoïd) onvoldoende werkzaam blijken. Wanneer een lokaal antibioticum noodzakelijk is in de behandeling van acne, wordt aangeraden dit steeds te combineren met benzoylperoxide of een retinoïd om de werkzaamheid van de behandeling te verhogen en resistentieproblemen te beperken. De vaste associatie maakt het onmogelijk om de dosissen van de verschillende componenten aan te passen.

De concentratie tretinoïne in de vaste associatie (0,025%) is deze die volgens de NHG-richtlijn aangeraden wordt bij personen met een gevoelige huid; standaard wordt daar een concentratie van 0,05% aangeraden; bij personen met een zeer gevoelige huid wordt een concentratie van 0,01% of applicatie om de 2 dagen voorgesteld. Een ander nadeel van deze combinatie is dat het antibioticum mogelijk langer dan aangeraden (max. 4 maanden) zal worden voorgeschreven. Anderzijds kan de vaste combinatie van deze 2 geneesmiddelen de therapietrouw verbeteren.

Clindamycine 1% is volgens BAPCOC de eerste keuze als lokaal antibioticum in deze indicatie. BAPCOC spreekt zich niet uit over de plaats van de vaste associatie clindamycine + tretinoïne (zie BAPCOC 11.5.3.1.).¹⁻³

Brimonidine (Mirvaso®) : hoofdstuk 15.6.

Er zijn geen nieuwe gegevens over de werkzaamheid van brimonidine voor dermatologisch gebruik (Mirvaso®) voor de symptomatische behandeling van erytheem in het aangezicht bij rosacea. Het heeft geen effect op de inflammatoire letsels en de teleangiëctasieën.

Wel zijn er de voorbije jaren meer gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd: vooral exacerbatie van rosacea (komt bij 16% van de patiënten voor bij te snel opbouwen van de behandeling)¹⁻³ en verbleking van de huid⁴, maar ook allergische contactdermatitis. Zeer zelden komen systemische ongewenste effecten (bradycardie, hypotensie en duizeligheid, allergie en angio-oedeem) voor; in de meeste gevallen na applicatie op geïrriteerde of beschadigde huid (inclusief na zonnebrand of lasertherapie).^{3,5-7}

Er wordt eveneens gewaarschuwd voor tal van potentiële interacties, onder andere met andere geneesmiddelen die invloed hebben op het adrenerge systeem (sympathicomimetica, clonidine, chloorpromazine, methylenfenidaat), bloeddrukverlagende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.^{2,3,8} Het gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva, mianserine en mirtazapine is zelfs gecontra-indiceerd.⁸

Het BCFI is van oordeel dat brimonidine enkel een tijdelijke verbetering van het faciaal erytheem geeft en dus een louter symptomatische behandeling is, waarvan onvoldoende duidelijk is of de voordelen opwegen tegen de potentiële nadelen. Bij aanwezigheid van inflammatoire letsels moeten andere topische producten gebruikt worden, zoals metronidazol en azelaïnezuur, waarmee een ruime gebruikservaring bestaat⁹, of sinds enkele jaren ook ivermectine.

Camellia sinensis (Veregen®): hoofdstuk 15.12.

Er is geen nieuwe evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van een zalf op basis van droog extract van *Camellia sinensis* (Veregen®) voor de behandeling van condylomata acuminata (anogenitale wratten). De werkzaamheid ervan is dus nog steeds enkel aangetoond ten opzichte van placebo en er zijn nog steeds geen vergelijkende studies uitgevoerd ten opzichte van andere lokale behandelingen (podofyllotoxine, imiquimod). Het gebruik ervan is in verschillende richtlijnen opgenomen als een optie naast podofyllotoxine (niet beschikbaar in België) en imiquimod, zonder duidelijke voorkeur voor één van deze 3 behandelingen¹⁻³. Volgens La Revue Prescrire en Farmacotherapeutisch Kompas is het slechts derde keuze na podofyllotoxine en imiquimod⁴⁻⁵.

De zalf wordt best niet gebruikt door zwangere vrouwen, patiënten met onderdrukte immuniteit en patiënten met leverfunctiestoornissen. Lokale ongewenste effecten zijn frequent en soms ernstig. De zalf kan het rubber van condooms en pessaria aantasten.

Het BCFI is van oordeel dat de zalf op basis van droog extract van *Camellia sinensis* een beperkte plaats heeft als alternatief voor lokale applicatie van imiquimod bij patiënten die een zelfbehandeling wensen voor condylomata acuminata (anogenitale wratten).

Ivacaftor (Kalydeco®) : hoofdstuk 20.3

Ivacaftor (Kalydeco®) is een weesgeneesmiddel. Het was de eerste molecuule gebruikt voor de basisbehandeling van mucoviscidose met specifieke mutaties in het G551D-gen dat codeert voor het CFTR-eiwit en voorkomt bij 5% van alle gevallen van mucoviscidose. Sinds 2014 werden de indicaties uitgebreid naar kinderen onder de 6 jaar en naar bijkomende mutaties van het CFTR-eiwit. Een *Cochrane Review* uit 2019 (Skilton et al) besluit dat ivacaftor, als **monotherapie**, een beperkte impact heeft op klinisch relevante eindpunten, zoals overleving, levenskwaliteit en longfunctie, en dit bij kinderen boven de 6 jaar en volwassenen met mucoviscidose met de G551D mutatie.

Het BCFI maakt de bedenking dat in **monotherapie** ivacaftor voorlopig een onduidelijke plaats heeft en enkel een bewezen, beperkt effect op mucoviscidose met G551D mutatie vanaf de leeftijd van 6 jaar. Men moet rekening houden met de hoge kostprijs en de onduidelijkheid over ongewenste effecten op lange termijn. Daartegenover staat dat, in **combinatie met andere middelen** (lumacaftor (vaste associatie ivacaftor + lumacaftor: Orkambi®) en tezacaftor (niet beschikbaar in België op 20/06/2020)) er wel aanwijzingen zijn van een gunstig effect bij mucoviscidose met een F508del-mutatie (de meest voorkomende mutatie, in ongeveer 90% van de gevallen), maar verder degelijk uitgevoerd onderzoek en langere follow-up zijn nodig vooraleer het mogelijk is de juiste plaats van deze combinaties te bepalen¹⁻⁷.

Initiële en huidige indicaties

Ivacaftor (Kalydeco®) kwam in 2014 op de Belgische markt voor de behandeling van mucoviscidose met G551D-mutatie in het gen dat codeert voor het CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) -eiwit, betrokken bij de aanmaak van mucus (5% van alle gevallen van mucoviscidose). In de klinische studies bij patiënten met G551D-mutatie leidde ivacaftor tot een verbetering van de éénsecondewaarde en een vermindering van het aantal exacerbaties van longlijden, maar zonder een effect op het aantal hospitalisaties en de nood voor intraveneuze antibioticabehandelingen. De effecten op lange termijn waren niet duidelijk, waardoor de conclusie van het BCFI was dat de plaats van dit weesgeneesmiddel nog niet duidelijk was.

Sinds zijn introductie zijn de indicaties voor ivacaftor (Kalydeco®) uitgebreid qua leeftijdsgrens, soort mutatie van het CFTR-gen en combinatietherapie^{1,2}. De indicaties in de huidige SKP zijn de volgende:

- Behandeling vanaf de leeftijd van 6 maanden van mucoviscidose met één van volgende specifieke klasse III mutaties (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R).
- Behandeling van mucoviscidose met de R117H mutatie vanaf de leeftijd van 18 jaar.
- In combinatie met tezacaftor (in België niet gecommercialiseerd op 20/06/2020), behandeling van mucoviscidose met homozygote F508del mutaties en heterozygote F508del mutaties in combinatie met andere mutaties, vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Meer dan 1.900 mutaties in het CFTR-gen werden tot nog toe beschreven. Zij worden onverdeeld in 6 klassen die worden bepaald door het defect dat ze veroorzaken in de CFTR-aanmaak, het transport, de werking en de stabiliteit van het eiwit³. Tot 90% van de mucoviscidose patiënten hebben een F508del klasse II mutatie. 5% hebben een G551D-klasse III-mutatie. De R117H-klasse IV-mutatie komt voor bij 0,7% van de patiënten.

De werking van ivacaftor is gericht op het verbeteren van de functie van het CFTR-eiwit (zogenaamde potentiator). Andere middelen, zoals lumacaftor (in België beschikbaar in vaste combinatie met ivacaftor: Orkambi®), tezacaftor (niet beschikbaar in België op 20/06/2020) en recentelijk ook elxacaftor (niet beschikbaar in België op 20/06/2020) corrigeren het eiwit (zogenaamde correctors).

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

Ivacaftor in monotherapie

In 2019 verscheen een Cochrane review (Skilton et al) die onderzocht in welke mate ivacaftor overleving, levenskwaliteit en longfunctie bij personen met mucoviscidose beïnvloedt⁴. Vijf RCTs (447 deelnemers met verschillende mutaties) werden geïncludeerd die ivacaftor vergeleken met placebo bij F508del (klasse II), G551D (klasse III) en R117H (klasse IV) mutaties, gedurende een periode van 4 tot 48 weken. De kwaliteit van bewijs was matig tot laag, vooral door onvolledige en niet precieze resultaten.

De auteurs concludeerden dat ivacaftor een klinisch relevante impact had op de eindpunten op 24 en 48 weken in kinderen boven 6 jaar en volwassenen met mucoviscidose met G551D mutatie. Zij vonden geen overtuigend bewijs van klinisch effect op de eindpunten bij patiënten met mucoviscidose met F508del mutatie, de meest voorkomende mutatie bij mucoviscidose, en met R117H mutatie.

Ivacaftor in combinatie met lumacaftor en tezacaftor

In 2018 verscheen een Cochrane review (Southern et al) die ivacaftor in combinatie met de correctors lumacaftor of tezacaftor vergeleek met placebo bij patiënten met mucoviscidose met klasse II CFTR-mutaties (vooral F508del-mutatie)⁵. Uit de review van zes

RCT's (1.898 deelnemers) blijken beide combinaties kleine verbeteringen in levenskwaliteit (matige bewijskracht) en longfunctie (hoge bewijskracht) te geven, en een vermindering van het aantal exacerbaties van longlijden (matige bewijskracht). De combinatie van lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) was geassocieerd met een voorbijgaande verhoging van de kortademigheid bij de start van de therapie en een verhoogde bloeddruk op lange termijn.

De meest voorkomende ongewenste effecten van ivacaftor zijn hoofdpijn, orofaryngeale pijn, bovenste luchtweginfecties, gastro-intestinale ongemakken, artralgie en duizeligheid. Er zijn meldingen van verstoorde leverfunctie, waarvoor regelmatige opvolging wordt aangeraden. Ook zijn er gevallen beschreven van cataract bij kinderen die met ivacaftor behandeld worden: oftalmologische controle wordt geadviseerd⁶. Bij combinatie met lumacaftor kunnen voorbijgaande kortademigheid en verhoogde bloeddruk optreden. De combinatie tezacaftor-ivacaftor lijkt op dat vlak veiliger te zijn.

Multiële interacties zijn mogelijk omdat ivacaftor een substraat is van het cytochroom P450-isoenzym CYP3A4. Het is ook een inhibitor van CYP3A4 en P-glycoproteïne.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI heeft de bedenking dat de plaats van ivacaftor in **monotherapie** onduidelijk is en dat er enkel een beperkt gunstig effect is op klinische eindpunten bij patiënten met mucoviscidose met G551D mutatie, althans bij kinderen boven de 6 jaar en volwassenen. Men moet rekening met de hoge kostprijs en de onduidelijkheid over ongewenste effecten op langere termijn. In **combinatie met andere middelen** (lumacaftor, tezacaftor en elxacaftor) zijn er aanwijzingen van een gunstig effect bij patiënten met mucoviscidose met F508del mutatie⁷. Verder degelijk uitgevoerd onderzoek en langere follow-up is nodig vooraleer de juiste plaats van deze producten duidelijk zal zijn.

Specifieke bronnen

Acclidinium

- 1 Bretaris Genuair®-EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bretaris-genuair-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 2 Acclidinium (Bretaris Genuair®) for chronic obstructive pulmonary disease. NPS Radar-In Brief. Aug 2014.
- 3 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.:CD010844. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
- 4 Chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane review of acclidinium bromide. NICE Jan 2015
- 5 Bronchopneumopathie chronique obstructive. La Revue Prescrire 2016 36 (392) : 435-443
- 6 Wise RA et al. Effect of Acclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease-The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(17):1693-1701. doi:10.1001/jama.2019.4973

Glycopyrronium + indacaterol

- 1 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385 met editoriaal
- Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med 2016;374:2284-6. doi: 10.1056/NEJMe1604444
- 2 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
- 3 An update on LAMA/LABA combinations for COPD, DTB 2017, 55 (1): 8-11

Fluticason + vilanterol

- 1 New drugs, fluticasone furoate with vilanterol, *Australian Prescriber* 2015, 38 (1): 1-3
- 2 Vilanterol + fluticasone, *La Revue Prescrire* 2016, 36 (387) : 8-9
- 3 Commercialisations effectives, Relvar Ellipta, *La Revue Prescrire* 2019, 39 (424) : 104
- 4 Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010758. DOI: 10.1002/14651858.CD010758.pub2.
- 5 Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomized controlled trial, *The Lancet* 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8)
- 6 Vestbo J et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice *N Engl J Med* 2016;375:1253-60
- 7 Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta -agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012355. DOI: 10.1002/14651858.CD012355.pub2.

8 Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol in COPD. Correspondence, *N Engl J Med* 2016; 375; 26: 2605-07.

9 Vestbo J et al, Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–26

Exenatide voor wekelijkse toediening

1 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

2 BNF : exenatide. Important safety information. last update 7-feb-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_853586898?hspl=Exenatide

3 Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med.* 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531.

4 Prescrire. Hypoglycémiantes incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. *La Revue Prescrire* 2019; 39 (434) : 908-9.

5 Hicks BM, Yin H Yu OHY, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2016;355:i5340. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5340>

6 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581>

7 Abrahimi D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880>

8 Prescrire. Exénatide hebdomadaire (Bydureon) et diabète de type 2. Gare à la gestion de certains effets indésirables avec une forme à libération prolongée. *La Revue Prescrire* 2016 ; 36(391) : 333-4.

Alogliptine

1 BNF: alogliptine. last update 23-jan-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_492220160.

2 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.

3 Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–76.

4 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

5 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269

6 Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i610>

7 Prescrire. Hypoglycémiantes incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. *La Revue Prescrire* 2019 ; 39 (434) : 908-9.

8 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581>

9 Abrahimi D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880>

Canagliflozine

1 Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.

2 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

3 Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)

4 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

5 SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes. *DTB Select* 2017; 55(10) : 111-2.

6 Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin Versus other non-gliptin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2018;360:k119. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k119>

7 Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 2019;366:l4772. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772>

8 Fang JC. Editorials. Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? *N Engl J Med* 2019;381 : 2063-4.

9 Ai Ng SY, Zhu D, Herrington WG. In type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors reduce risk for major kidney outcomes. Comment on : Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-54. ACP Journal Club. *Annals of Internal Medicine* 2020; 172(4):J18. doi:10.7326/ACPJ202002180-018.

10 BNF: canagliflozine. Last update 17-apr-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_629412592

- 11 Farmacotherapeutisch Kompas. Canagliflozine. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/canagliflozine>. (Geraadpleegd op 20/05/2020).
- 12 Voelker R. News From the Food and Drug Administration. JAMA 2015 ; 314(15): 1554.
- 13 CVS effects of canagliflozin. DTB Select 2018; 56(2): 15.
- 14 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- 15 NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening) Actualisering juli 2018: (partieel) herzien t.o.v. de versie van 2013. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2>
- 16 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources>.

Cimicifuga racemosa

- 1 Franco OH et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis *Journal of the American Medical Association* 2016; 315: 2554-63. doi: 10.1001/jama.2016.8012.
- 2 Peters CP et al. Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2019. Via <https://www.ntvg.nl/artikelen/acuut-leverfalen-na-gebruik-van-voedingssupplementen>
- 3 Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, 27th March 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

Vitex agnus-castus

- 1 Verkaik S et al. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017; 217:150-66. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.028
- 2 Csupor D et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of doubleblind randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019; 47: 102190. doi : 10.1016/j.ctim.2019.08.024

Solifenacine + tamsulosine

- 1 Transparantiefiche "Mictieklachten bij mannen (BPH)" (literatuur geraadpleegd tot 15/12/2017)
- 2 Formularium Ouderenzorg. Mictieklachten bij mannen. (Literatuur geraadpleegd tot: 31/05/2017)

Avanafil

- 1 Spedra® : EPAR : Procedural steps taken and scientific information after authorization: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/spedra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 2 Lüers JFJ. Verrassende koplopers; de geneesmiddelintrducties uit 2015 vijf jaar later. *Pharma Selecta* 2020;36:3-7

Nalmefeen

- 1 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/selincro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.
- 2 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Product Information. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/selincro-epar-product-information_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.
- 3 Palpacuer C et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*, Wiley, 2018; 113 (2): 220-237. DOI: 10.1111/add.13974
- 4 La Revue Prescrire. Nalméfène: myalgies ajoutées dans le RCP. 2018 ; 38 :419.

Vaccin tegen zona

- 1 SKP Zostavax (via de blauwe gelule ter hoogte van de specialiteit Zostavax® op onze website)
- 2 EMA. Zostavax. Human medicine European public assessment report (EPAR) > Procedural steps taken and scientific information after authorization (last update 05/03/20). Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax> (laatst geraadpleegd op 14/05/20)
- 3 Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
- 4 Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(10):1320-8. DOI: 10.1093/cid/cis638
- 5 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al.; for the Shingles Prevention Study Group. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9 DOI: 10.1093/cid/ciu918
- 6 Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines *MMWR Morb Mortal*

Wkly Rep 2018;67:103–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>

7 Shingrix – An Adjuvanted, Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *The Medical Letter* 2017;59:195-6

8 Hoge Gezondheidsraad (België). Vaccinatie tegen herpes zoster virus (zona) (HGR 9209) (juli 2017), via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9209-vaccinatie-tegen-herpes-zoster-virus-zona>

9 Gezondheidsraad (Nederland). Vaccinatie tegen gordelroos (2019), via <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos>

10 Chen N, Li Q, Zhang Y et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007795. DOI: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.

11 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>), met editoriaal *BMJ* 2018;363:k4203 (doi: 10.1136/bmj.k4203)

12 Bhalla P, Forrest GN, Gershon M et al. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1068-74.

13 Costa E, Buxton J, Brown J et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2015212688 (doi:10.1136/bcr-2015-212688)

14 Alexander KE, Tong PL, Macartney K et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine* 2018; 36: 3890-3

15 Erreurs liées aux vaccinations: les analyser pour les éviter. *La Revue Prescrire* 2017 ;37 :264-274

16 Herpes zoster vaccination in Australia: what's available and who benefits? *Aust Prescr* 2020;43:2–6 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.001>

Clindamycine + tretinoïne

1 BAPCOC 2019, via <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=8000010>

2 Farmacotherapeutisch Kompas, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/acne_vulgaris

3 Bruinsma M et al. NHG-Standaard Acne. *Nederlands Huisartsen Genootschap*, 2017. Via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acne>

Brimonidine

1 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select January 2017. Brimonidine gel: risk of exacerbation of rosacea *Drug Ther Bull.* 2017;55:2. doi: 10.1136/dtb.2017.1.0447

2 Farmacotherapeutisch Kompas. Brimonidine (cutaan). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/brimonidine__cutaan_. Laatste bezocht op 19/05/2020.

3 British National Formulary. <https://www.bnf.org/>

4 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: décolorations cutanées fréquentes. *Rev Prescr.* 2017;37:744.

5 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: des effets indésirables généraux aussi. *Rev Prescr.* 2016;36:900.

6 La Revue Prescrire. Brimonidine cutanée: bradycardies, hypotensions artérielles. *Rev Prescr.* 2017;37:749.

7 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select September 2017. Brimonidine gel and adverse cardiovascular effects *Drug Ther Bull.* 2017;55/98-9. doi: 10.1136/dtb.2017.9.0520

8 Brimonidine. Summary of Product Characteristics.

9 Premiers Choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019. www.prescrire.org

Camellia sinensis

1 Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J, 2019 European Guideline for the management of anogenital warts. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>

2 British Association for Sexual Health and HIV. UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015. <https://www.bashhguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf>

3 Centers for Disease Control and Prevention. Anogenital Warts. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, p. 86-90. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>

4 La Revue Prescrire. Extrait de feuilles de thé vert (Veregen®): un topique agressif dans les condylomes anogénitaux. *Rev Prescr.* 2015;35:6.

5 Farmacotherapeutisch Kompas. Sinecatechins. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sinecatechins>. Laatste bezocht op 19/05/2020.

6 British National Formulary. <https://www.bnf.org/>

7 Drug and Therapeutics Bulletin. Green tea extract for external anogenital warts. *Drug Ther Bull.* 2015;53:114-6. doi: 10.1136/dtb.2015.10.0355

Ivacaftor

1 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kalydeco-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 24/05/2020.

2 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Oridyct Ubfirlatuib. Bron: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco#product-information->

section. Geraadpleegd op 24/05/2020.

3 Pranke I et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. 2019, Front. Pharmacol. 10:121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121

4 Skilton M et al. Potentiator (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, 1, CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub3.

5 Southern KW et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, 8, CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

6 Martindale. Ivacaftor (Kalydeco®). Geraadpleegd op 24/05/2020.

7 Smyth RL. New drug treatments for cystic fibrosis. BMJ 2020;368:m118. DOI: 10.1136/bmj.m118

Antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én coronaire hartziekte: wat op lange termijn?

De combinatie van voorkamerfibrillatie en coronaire hartziekte komt vrij vaak voor. Op basis van observationele gegevens volstaat in dat geval volgens de Europese aanbevelingen monotherapie met een oraal anticoagulans als antitrombotische behandeling op de lange termijn. De eerste grote gerandomiseerde studie in deze indicatie geeft enige onderbouwing voor deze aanbeveling, maar er zijn veel methodologische beperkingen.

In de Folia van januari 2020 behandelden we de antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én acuut coronair syndroom of coronaire stenting. We bespraken daar enkel de behandeling gedurende het eerste jaar na het event. De antitrombotische behandeling op lange termijn kwam niet aan bod.

Na een combinatiebehandeling met 2 of 3 antitrombotica gedurende het eerste jaar na het event, stellen de meest recente Europese richtlijnen voor de antitrombotische behandeling op langere termijn een monotherapie met een oraal anticoagulans (DOAC of vitamine K-antagonist) voor. Bij gebrek aan gegevens uit gerandomiseerde studies baseren ze zich hiervoor op gegevens uit grote observationele studies. Enkel in zeer geselecteerde gevallen wordt een combinatiebehandeling van een anticoagulans met een antiaggregans nog aangeraden¹.

De Japanse AFIRE-studie is de eerste gerandomiseerde studie die dit standpunt onderbouwt. De studie includeerde 2.215 patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiele coronaire hartziekte. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit. Na een mediane follow up van 24 maanden bleek rivaroxaban in monotherapie niet minder doeltreffend ("non-inferieur") dan de combinatie van rivaroxaban met een antiaggregans². Het risico van majeure bloedingen was significant hoger met de combinatiebehandeling dan met rivaroxaban-monotherapie (NNH: 88 per jaar).

De studie kent echter heel wat methodologische beperkingen waardoor de resultaten van deze studie moeilijk te interpreteren zijn. Hierdoor blijft de onderbouwing van de aanbeveling voor een anticoagulans in monotherapie met gegevens uit gerandomiseerde studies dus beperkt.

De studie includeerde 2.215 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 80% mannen) met VKF en stenting (71%) of overbruggingen (11%) meer dan 1 jaar geleden, of angiografisch bewezen significant coronairlijden zonder indicatie voor revascularisatie.

Na een mediane follow up van 24 maanden bleek monotherapie met rivaroxaban 15 mg (10 mg bij matige of ernstige nierinsufficiëntie) niet minder doeltreffend ("non-inferieur") dan de combinatie van rivaroxaban aan dezelfde dosis met een door de behandelende arts vrij te kiezen antiaggregans (acetylsalicylzuur (70% van de patiënten) of een P2Y₁₂-receptorantagonist, meestal clopidogrel (25% van de patiënten)): incidentie van het primaire eindpunt: 4,14% per patiëntjaar met rivaroxaban monotherapie vs 5,75% per patiëntjaar met combinatietherapie: HR 0,72; 95%BI 0,55 tot 0,95; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit². Er waren significant minder bloedingen in de groep behandeld met rivaroxaban monotherapie dan met combinatietherapie (1,62% per patiëntjaar met rivaroxaban monotherapie vs 2,76% per patiëntjaar met combinatietherapie: HR 0,59; 95%BI 0,39 tot 0,89; $p = 0,01$ voor superioriteit).

Beperkingen van de AFIRE-studie:

- De definitie van het primaire eindpunt werd in de loop van de studie aangepast.
- De studie werd vroegtijdig stopgezet wegens hogere mortaliteit in de groep die de combinatiebehandeling kreeg; hierdoor was de follow up-duur voor de laatst geïncludeerde patiënten minder dan 1 jaar, terwijl de aanvankelijk geplande follow up-duur voor alle patiënten minstens 24 maanden bedroeg.
- De studie was niet geblindeerd.
- De studie werd uitgevoerd in een louter Japanse populatie; de cardiovasculaire pathologie bij Aziaten is anders dan bij Europese bevolkingsgroepen. De studieresultaten mogen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere populaties.
- De gebruikte dosis rivaroxaban (15 mg) is de in Japan aanvaarde dosis voor deze indicatie, maar deze is lager dan de dosis die volgens de internationale richtlijnen wordt aangeraden voor deze indicatie (20 mg).
- De vrije keuze van het antiaggregans bemoeilijkt eveneens de interpretatie.
- Verrassend genoeg lag de incidentie van het primaire eindpunt lager in de groep behandeld met rivaroxaban monotherapie dan in de groep behandeld met combinatietherapie. Dit in die mate dat een niet vooraf gespecificeerde analyse 'superioriteit' aantoonde voor rivaroxaban monotherapie ten opzichte van combinatietherapie; dit is moeilijk te verklaren op basis van de biologische effecten van antitrombotische behandeling en is volgens de auteurs mogelijk toe te schrijven aan toeval.

Bronnen

1. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. *Europace* 2019;21:192-3. doi:10.1093/europace/euy174
2. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease *N Engl J Med* 2019;381:1103-13. doi:10.1056/NEJMoa1904143

Goed om te weten

COVID-19: Nieuwe applicatie voor inschatting risico van verlengd QT-interval

CredibleMeds® is de voornaamste bron van het BCFI voor wat betreft informatie over geneesmiddelen en risico van verlengd QT-interval en *torsades de pointes*. De onafhankelijke onderzoeksgroep achter CredibleMeds® heeft een online decision support tool voor de inschatting van het risico van QT-verlenging bij individuele patiënten ontwikkeld: MedSafety Scan® (www.medsafetyscan.org). Lancering van deze tool was voorzien voor juli 2020, maar hij wordt nu versneld beschikbaar gesteld omdat een aantal geneesmiddelen die momenteel getest en gebruikt worden voor de behandeling van COVID-19 risicogeneesmiddelen zijn voor QT-verlenging (onder andere hydroxychloroquine, azithromycine en lopinavir). Na eenvoudige registratie is het gebruik van deze tool gratis.

Op basis van enkele patiëntenkarakteristieken (cardiovasculaire aandoeningen, ECG-afwijkingen, elektrolytenstoornissen, aanwezigheid van risicofactoren als lever- en/of nierfalen, sepsis en diabetes) en de medicatielijst van de patiënt wordt een inschatting gemaakt van het risico van QT-verlenging bij deze patiënt. Naast de inschatting van het risico van een verlengd QT-interval identificeert de tool ook de geneesmiddelen en geneesmiddeleninteracties die bijdragen aan dit risico. Ten slotte stelt de tool ook acties voor die men kan ondernemen om het risico van verlengd QT-interval te verkleinen.

Zoals blijkt uit de introductievideo op de website is het gebruik van de applicatie eenvoudig en vlot. Het BCFI beoordeelt de onderliggende evidentie als zeer betrouwbaar en beschouwt deze applicatie dan ook als een meerwaarde, niet alleen nu tijdens de COVID-19-pandemie, maar ook daarbuiten.

Goed om te weten

COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten [update van bericht van 30/04/2020]**Update van 9 juni 2020**

In ons Goed om te Weten-bericht van 30/04/2020 (zie onder), gaven we aan dat we enkel in Frankrijk concrete aanbevelingen gevonden hadden over de tromboseprofylaxe bij ambulante patiënten met COVID-19. Ondertussen heeft ook de *Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis* richtlijnen geformuleerd voor tromboseprofylaxe bij gehospitaliseerde en ambulante COVID-19-patiënten¹. Ook het Nederlandse Huisartsengenootschap (NHG) heeft aanbevelingen geformuleerd over de tromboseprofylaxe bij COVID-19-patiënten die enkel ambulant behandeld worden².

Nederlandse cijfers bevestigen het uitzonderlijke hoge tromboserisico bij COVID-19-patiënten op intensieve zorgen (bijna 1 op 2 patiënten na 14 dagen). Bij gehospitaliseerde COVID-19-patiënten buiten IZ lag dit cijfer veel lager (3% in Nederland, wat nog steeds hoger is dan gebruikelijk bij niet voor heelkunde opgenomen patiënten: gemiddeld 0,4-0,8%). De prevalentie bij de minder zieke patiënten thuis blijft onbekend maar zal hoogstwaarschijnlijk nog een stuk lager zijn².

De Belgische richtlijnen sluiten zich aan bij de algemene consensus dat tromboseprofylaxe met heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) aan te raden is bij alle gehospitaliseerde patiënten met COVID-19. Concrete aanbevelingen (onder andere over aangeraden posologie) zijn terug te vinden in de richtlijnteksten.

Hieronder vindt u een overzicht van de aanbevelingen voor ambulante patiënten.

Patiënten die na een hospitalisatie wegens COVID-19 ontslagen worden ¹

- Na ontslag worden patiënten die voordien orale anticoagulantia namen, terug overgeschakeld naar hun oorspronkelijke behandeling.
- **Patiënten die een veneuze trombo-embolie doormaakten** dienen behandeld te worden volgens de richtlijnen voor veneuze trombo-embolie (minstens 3 maanden therapeutische anticoagulatie).
- **Tromboseprofylaxe na ontslag**: de Belgische richtlijnen raden een voortgezette profylaxe met LMWH (50 IU anti-Xa/kg 1x/d) aan gedurende:
 - **2 weken voor alle patiënten**
 - 4 tot 6 weken in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (leeftijd > 70j, opname op IZ, trombofilie, obesitas, roken, gebruik van hoge doses oestrogenen, immobilisatie, hartfalen, respiratoir falen, actieve kanker, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie en/of majeure heelkunde de voorbije 3 maanden)

Bij de beslissing over het instellen van een voortgezette tromboseprofylaxe moet de afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen ervan (graad van immobiliteit vs bloedingsrisico).

Patiënten met COVID-19 die enkel ambulant behandeld worden ^{1,2}

- De Belgische en Nederlandse aanbevelingen raden bedlegerige COVID-19-patiënten aan om regelmatig even te **bewegen** (bv. 2 à 3 keer per dag 5 à 10 minuten uit bed komen)
- Bij patiënten onder chronische anticoagulatiebehandeling moet deze behandeling ongewijzigd worden voortgezet. INR (bij behandeling met vitamine K-antagonisten) en nierfunctie (bij behandeling met DOAC's of LMWH's) moeten nauwgezet opgevolgd worden.
- Daar waar het **gebruik van LMWH's** volgens de Franse en Nederlandse aanbevelingen "te overwegen" is **bij bedlegerige COVID-19-patiënten met bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE)**, wordt dit in de Belgische richtlijn expliciet aangeraden. Ook de lijst met bijkomende risicofactoren voor VTE in de Belgische richtlijnen is uitgebreider dan in de Nederlandse richtlijnen (die hiervoor enkel een persoonlijke voorgeschiedenis van VTE of een actieve maligniteit in aanmerking nemen) en de Franse richtlijnen (die daar een BMI > 30 kg/m² of een leeftijd > 70 jaar of majeure chirurgie in de voorbije 3 maanden aan toe voegen). De Belgische richtlijnen voegen familiale voorgeschiedenis van VTE, trombofilie, zwangerschap, hartfalen en respiratoir falen toe aan de lijst met bijkomende risicofactoren voor VTE. Ze raden ook aan een tromboseprofylaxe te overwegen bij bedlegerige COVID-19-patiënten zonder additionele risicofactoren voor VTE. Dit verschil in aanbevelingen is te verklaren doordat er een gebrek is aan gegevens uit studies en al deze aanbevelingen dus berusten op consensus.
- De voorgestelde dosis LMWH is de profylactische dosis (50 IU anti-Xa/kg 1x/d); de voorgestelde duur is 2 weken.
- Net zoals in de Franse richtlijnen, wordt in de Belgische en Nederlandse richtlijnen het bepalen van D-dimeren om de ernst van de ziekte te bepalen of een verhoogd tromboserisico op te sporen, afgeraden. Enkel bij verdenking op diepe veneuze trombose of op longembolie is deze test aangewezen.

Referenties

1. Belgian Society of Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients. BSTH consensus guideline. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf?utm_source=Measuremail&utm_medium=email&utm_campaign=COVID19_EN. Laatst bezocht op 03/06/2020.
2. Nederlands Huisartsengenootschap. Leidraad Stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor de huisarts. 19/05/2020. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/19.5.20_nhg_leidraad_stolling_bij_covid-19_voor_publicatie.pdf

Onze “Goed om te weten” van 30 april 2020:

Er is toenemende evidentie dat COVID-19 gepaard gaat met een hoger risico op trombo-embolie. Men ziet een opvallend hoge incidentie van vooral longembolie, maar ook van veneuze en arteriële trombosen onder patiënten met COVID-19 op intensieve zorgen. Een toestand van hypercoagulabiliteit wordt vermoed, waarvan het mechanisme nog onvoldoende gekend is. Daarom is er momenteel een algemene consensus dat alle gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 tromboseprofylaxe moeten krijgen (hoewel er actueel geen enkele evidentie beschikbaar is over de werkzaamheid hiervan). De voorkeur gaat hiervoor uit naar heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) aangezien zij parenteraal toegediend worden en minder risico op interacties inhouden. Patiënten op orale anticoagulantia worden bij opname dan ook best overgeschakeld op LMWH¹.

Veel zorgverleners in de eerste lijn stellen zich de vraag of ambulante patiënten met COVID-19 ook een verhoogd tromboserisico hebben en of deze patiënten tromboseprofylaxe moeten krijgen. Hierover bestaat nauwelijks evidentie. Ook concrete aanbevelingen of richtlijnen zijn schaars.

We moeten een onderscheid maken tussen 2 situaties: enerzijds de ambulante behandeling van patiënten die na een ziekenhuisopname voor COVID-19 ontslagen zijn en anderzijds de ambulante behandeling van patiënten met COVID-19 die niet opgenomen werden.

Patiënten die na een hospitalisatie wegens COVID-19 ontslagen zijn

Het is evident dat bij patiënten die tijdens opname een longembolie of veneuze trombo-embolie doormaakten, de anticoagulerende behandeling wordt voortgezet na hun ontslag. Zij moeten immers een langdurige anticoagulatiebehandeling krijgen van minstens 3 maanden, zoals de richtlijnen voor de behandeling van longembolie en veneuze trombo-embolie voorschrijven.

Voor de patiënten die tijdens de opname geen longembolie of veneuze trombo-embolie doormaakten, zijn er nauwelijks aanbevelingen te vinden. Nederlandse experts raden aan een verlengde tromboseprofylaxe tot 6 weken na ontslag te overwegen bij patiënten die bij ontslag nog immobiel zijn of intensieve nazorg nodig hebben. Patiënten met coagulopathie en patiënten opgenomen op IZ zouden in aanmerking komen voor hoog-profylactische doses². Franse experts schrijven dat het tromboserisico na ontslag sterk kan variëren zodat het onmogelijk is algemene aanbevelingen over voortgezette tromboseprofylaxe te geven³. De beslissing hierover moet geval per geval gebeuren. Overleg tussen eerste en tweede lijn is hierbij onontbeerlijk.

Patiënten met COVID-19 die enkel ambulant behandeld worden

Of ook patiënten met minder ernstige COVID-infectie die thuis behandeld worden, een verhoogd tromboserisico hebben specifiek ten gevolge van deze COVID-infectie, is niet gekend. Veel patiënten klagen van ernstige vermoeidheid en koorts, waardoor zij lange periodes in bed doorbrengen. De verminderde mobiliteit kan in combinatie met andere risicofactoren voor veneuze trombo-embolie toch aanleiding geven tot een verhoogd tromboserisico. Of dit verhoogd risico een tromboseprofylaxe rechtvaardigt blijft onduidelijk. Ook daarover zijn nauwelijks richtlijnen. Alleen in Frankrijk vonden we concrete aanbevelingen terug. Zij stellen dat tromboseprofylaxe met LMWH of fondaparinux overwogen kan worden bij patiënten die naast een verminderde mobiliteit nog minstens één van volgende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie hebben³:

- BMI > 30 kg/m²
- leeftijd > 70 jaar
- lopende kankerbehandeling
- persoonlijke voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie
- majeure chirurgie in de voorbije 3 maanden

We wijzen erop dat deze risicofactoren niet specifiek zijn voor COVID-19-patiënten en gebaseerd zijn op gegevens over het tromboserisico bij gehospitaliseerde patiënten met een acute ernstige ziekte, aangezien er nauwelijks gegevens gekend zijn over het tromboserisico bij ambulante patiënten.

Ook voor deze patiënten wordt de beslissing om over te gaan tot tromboseprofylaxe dus geval per geval genomen op basis van een afweging van het tromboserisico en het bleedingsrisico.

In de ziekenhuizen zijn er aanwijzingen dat oplopende D-dimeren een prognostische factor zijn voor het ontstaan van coagulopathie en een ernstig verloop van COVID-19. Of gestegen D-dimeren (die bij infectie en inflammatie sowieso stijgen) ook bij minder ernstig zieke COVID-19-patiënten een prognostische waarde hebben, is onduidelijk. In de eerste lijn worden D-dimeerbepalingen voor de detectie van een verhoogd tromboserisico momenteel dan ook niet aangeraden³.

Referenties

1. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 7, 7 April 2020 https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
2. Klok FA, den Exter PE, Huisman MV, Eikenboom J. Do's-And-don'ts bij COVID-19-coagulopathie. Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D5031.
3. Société Française de Médecine Vasculaire. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 09 non hospitalisés. https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf

Goed om te weten

COVID-19: hydroxychloroquine bleek niet werkzaam als post-exposure profylaxe in een gerandomiseerde studie

In de NEJM verscheen een **eerste gerandomiseerde dubbelblinde studie naar het gebruik van hydroxychloroquine (HCQ) in de preventie van COVID-19 na een “matige-” of “hoogrisico”-blootstelling aan het SARS-COV2-virus (postexposure profylaxe)** [New England Journal of Medicine online 3 juni 2020¹].

- De studie includeerde 821 asymptomatische personen. Alle deelnemers aan de studie hadden binnen de 4 dagen vóór de start van HCQ, contact gehad (thuis of bij professionele activiteiten) met een patiënt met bevestigde COVID-19 gedurende minstens 10 minuten op een afstand van minder dan 1,8 meter, en dit zonder mondkapje of oogbescherming (gedefinieerd als “hoogrisico”-contact, 88% van de deelnemers) of met mondkapje maar zonder oogbescherming (gedefinieerd als “matig-risico”-contact, 22%). Het ging om een vrij jonge populatie (mediaan 40 jaar); ongeveer 30% rapporteerde een chronische aandoening (vooral hypertensie of astma). De studie werd uitgevoerd in de VS en Canada, rekrutering en follow-up gebeurden via het *internet*. De dosis HCQ (o.v.v. sulfaat) bedroeg: 1ste inname: 800 mg; na 6 à 8 uur 600 mg; nadien 600 mg p.d. gedurende 4 dagen (dus behandeling van 5 dagen).
- **Op dag 14 resulteerde HCQ niet in een lagere incidentie van symptomen wijzend op COVID-19 of van bevestigde COVID-19 ten opzichte van placebo (11,8% versus 14,3%, verschil statistisch niet significant).** Ook de ernst van de symptomen leek niet te verschillen (één persoon in beide groepen werd gehospitaliseerd). Bij ongeveer 20% van de personen met symptomen wijzend op COVID-19 werd de diagnose van COVID-19 bevestigd door een test.
- **Ongewenste effecten waren frequenter in de HCQ-groep: 40,1% (vooral gastro-intestinale ongewenste effecten) versus 16,8% (verschil statistisch significant). Er werden geen ernstige ongewenste effecten (bv. geen aritmieën) gerapporteerd.**
- De auteur van het bijbehorend editoriaal² wijst op de beperkingen van de studie, onder andere: het slechts zeer beperkt aantal personen waarvan de symptomen door een test werden bevestigd als COVID-19 en dus de onzekerheid over het aantal personen bij wie het werkelijk ging om COVID-19; de niet optimale therapietrouw, vooral bij de personen die HCQ namen (75% volledig therapietrouw); het feit dat het ging om een vrij jonge populatie met relatief laag risico bij COVID-19; het feit dat HCQ bij ongeveer 60% van de deelnemers pas op dag 3 of 4 na het risicocontact werd gestart.
- Enkele andere *post-exposure profylaxe* studies, alsook *pre-exposure profylaxe* studies (o.a. een grootschalige studie bij gezondheidswerkers) zijn lopende en zullen hopelijk bijkomende antwoorden bieden. Vooral de vraag of nog vroegere *post-exposure profylaxe* (toediening van HCQ direct na risicocontact) wel kan helpen, is niet beantwoord in deze studie. Hierbij moet men ook in rekening brengen dat HCQ potentieel ernstige ongewenste effecten heeft (zie o.a. GOW van 22 april 2020 en GOW van 16 april 2020), wat in belangrijke mate zal doorwegen in de risico-batenbalans voor *pre-* of *postexposure profylaxe*.

Conclusie van het BCFI

Deze eerste gerandomiseerde dubbelblinde studie naar het gebruik van hydroxychloroquine (HCQ) in de preventie van COVID-19 na een “matige-” of “hoogrisico”-blootstelling aan het SARS-COV2-virus (*postexposure profylaxe*) kan geen verminderde incidentie van symptomen wijzend op COVID-19 of van bevestigde COVID-19 ten opzichte van placebo aantonen. Er zijn wel belangrijke beperkingen van de studie.

Specifieke bronnen

1. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine* online, 3 juni 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2016638), met bespreking in *La Revue Prescrire*, online 5 juni 2020
2. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the prevention of Covid-19 – Searching for Evidence. *New England Journal of Medicine* online, 3 juni 2020 (doi: 10.1056/NEJMe2020388)

Goed om te weten

COVID-19: nog niet gepubliceerde studie meldt een daling van de mortaliteit bij ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten behandeld met dexamethason

Er is in de media veel aandacht voor het gunstige effect dat met dexamethason werd gezien in de RECOVERY-studie, een van de gerandomiseerde studies naar de effecten van verschillende geneesmiddelen bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. Deze resultaten werden op 16 juni bekend gemaakt door de onderzoekers in een persbericht. De resultaten zijn op dit ogenblik noch peer reviewed noch gepubliceerd in een medisch tijdschrift.

De onderzoekers melden dat dexamethason (6 mg p.d. oraal of intraveneus gedurende 10 dagen) de mortaliteit verminderde ten opzichte van "standaardzorg" bij de meest ernstig zieke COVID-19 patiënten, d.w.z. patiënten die kunstmatig werden beademd of die zuurstof kregen via een masker. Na 28 dagen kon in de dexamethasongroep bij de kunstmatig beademde patiënten 1 overlijden per ongeveer 8 patiënten worden voorkomen, en bij de patiënten die zuurstof kregen via een masker 1 overlijden per ongeveer 25 patiënten. Dexamethason gaf geen winst bij de patiënten die geen zuurstof nodig hadden.

Gezien de resultaten van de studie nog niet gepubliceerd zijn in een medisch tijdschrift en ze de procedure van peer review nog niet doorlopen hebben, moet men voorzichtig zijn met conclusies. We komen terug op de studie van zodra de resultaten gepubliceerd zijn. Aangezien dexamethason geen winst gaf bij niet ernstig zieke gehospitaliseerde patiënten, is extrapolatie naar ambulant behandelde COVID-patiënten zeker niet aan de orde.

Goed om te weten

COVID-19: BCFI legt nog meer nadruk op studies in de ambulante praktijk

Het aantal studiepublicaties naar het gebruik van geneesmiddelen bij COVID-19 is groot, maar vele studies laten door hun design of door hun preliminair karakter geen conclusies toe. Ze zijn daarenboven dikwijls gericht op de gespecialiseerde aanpak in ziekenhuismilieu. Ook heeft de recente terugtrekking van twee studies (één in *The Lancet* en één in de *NEJM*) ons gedrukt op de realiteit dat we waakzaam moeten zijn in verband met kwaliteitsrisico's, onder andere ten gevolge van de overhaaste publicatie van de resultaten door de tijdsdruk tijdens deze coronapandemie.

Het BCFI heeft daarom het volgende beslist, wetende dat Sciensano steeds geactualiseerde richtlijnen voor de aanpak van gehospitaliseerde patiënten ter beschikking stelt: zie <https://covid-19.sciensano.be/nl/covid-19-procedures> > 'Behandeling van gehospitaliseerde patiënten'.

- Over studies bij **gehospitaliseerde** COVID-19 patiënten zal het BCFI enkel rapporteren wanneer ze een doorbraak betekenen of de aanpak duidelijk wijzigen.
- Over studies uitgevoerd in de **ambulante praktijk** - betreffende preventie of behandeling van COVID-19 - zullen we blijven informeren, met nadruk op gerandomiseerde en observationele studies van voldoende kwaliteit, die *peer review* doorlopen hebben.

Goed om te weten

COVID-19: eerstelijnspsychologische zorg tijdelijk terugbetaald voor alle leeftijden

Volgens een gezondheidsenquête van SCIENSANO uitgevoerd tussen 16 en 23 april, ging de COVID-pandemie gepaard met een toename van het aantal psychosociale problemen en meer gebruik van slaap- en kalmeermiddelen: 18,2% van de bevroagden had in de twee weken voorafgaand aan de bevraging slaap- of kalmeermiddelen gebruikt (ten opzichte van 12,7% tijdens de gezondheidsenquête van 2018), en 29% gaf aan er meer te gebruiken sinds de start van de COVID-19 maatregelen van de Nationale Veiligheidsraad.

Om te trachten de evolutie naar complexere psychiatrische problematiek tegen te gaan, heeft het RIZIV de **terugbetaling voor eerstelijnspsychologische zorg tijdelijk uitgebreid naar alle leeftijden (tot 31/12/2022, datum aangepast op 11/03/2021)**. De eerstelijnspsychologische zorg werd reeds begin 2019 geformaliseerd en betrof een kortdurende, ambulante psychologische behandeling bij een geconventioneerde klinische psycholoog of orthopedagoog na verwijzing door een huisarts of psychiater. Terugbetaling was oorspronkelijk beperkt tot volwassenen (18 t.e.m. 64 jaar) met een depressieve stemming, angstgevoelens of overconsumptie van alcohol.

De verwijzende arts kan nu ook, naast een huisarts of psychiater, een geriater, kinderarts, kinderpsychiater, arbeidsgeneesheer, CLB-arts of arts van Kind en Gezin zijn.

Indicaties voor eerstelijnspsychologische zorg zijn:

- voor volwassenen (18+) depressieve problemen, angstproblemen, overconsumptie van alcohol, slaap- of kalmeringsmiddelen;
- voor kinderen (-18) depressieve problemen, angstproblemen, sociale problemen, gedragsproblemen.

De persoonlijke bijdrage per sessie (derdebetalersregeling) bedraagt € 11,20 en € 4 voor mensen met recht op een verhoogde tegemoetkoming. Het aantal sessies dat per kalenderjaar kan worden terugbetaald is beperkt.

Voor meer informatie en een lijst van geconventioneerde klinische psychologen en orthopedagogen zie <http://bit.ly/eerstelijnspsychologischezorg>; voor details over terugbetaling zie de website van het RIZIV.

Goed om te weten

Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?

Bent u arts, apotheker of tandarts? Dan ontving u naar jaarlijkse gewoonte in mei de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium versie 2020 in uw brievenbus.

Opgelet! **Vanaf 2021** zal het BCFI de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium **niet meer automatisch verzenden** aan artsen, apothekers en tandartsen, **maar enkel nog op aanvraag**.

Wilt u als arts, apotheker of tandarts dus **toch nog graag een gedrukt exemplaar** ontvangen in de toekomst? **Laat het ons dan zeker weten door snel even volgend formulier in te vullen: www.bcfi.be/nl/rep2021.**

Of wilt u ons laten weten dat u juist geen gedrukte versie meer wenst te ontvangen, en u liever op de hoogte blijft via andere kanalen? Dat kan natuurlijk ook! Laat het ons weten door volgend formulier in te vullen: www.bcfi.be/nl/rep2021.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijft uiteraard wekelijks geactualiseerd elektronisch beschikbaar via onze website: www.bcfi.be.

Onderwijs- en andere instellingen zullen, zoals altijd, jaarlijks gecontacteerd worden om hun gewenst aantal exemplaren te bestellen. Studenten kunnen nog steeds hun exemplaar verkrijgen via de verantwoordelijke afdeling van de faculteit of (hoge)school.

Nieuw type e-learning in het Auditorium: de MedicatieQuiz

Op het BCFI e-learningplatform Auditorium kan je vanaf nu jezelf uitdagen aan de hand van casussen uit de praktijk. De casussen werden ontwikkeld door de British Pharmacological Society, en werden door het BCFI aangepast aan de Belgische context. Met de MedicatieQuiz versterk je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven. Herken je dit ongewenst effect? Voor welke interactie moet je opletten? Hoe volg je dit geneesmiddel op? En wat vertel je je patiënt? Relevante vragen over courante geneesmiddelen en aandoeningen komen aan bod. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links.

We zullen meerdere keren per jaar een nieuwe MedicatieQuiz publiceren.

De e-learnings zijn gratis. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules. Als je slaagt verwerf je accreditering als arts of apotheker.

Ontdek nu in het Auditorium de eerste MedicatieQuiz, editie zomer 2020. Totale duur: 30 minuten.

Recente informatie juni 2020

Nieuwigheden in de eerste lijn

- alverine + simeticon
- folcodine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- dupilumab
- mercaptamine oogdruppels
- fenobarbital oplossing voor injectie
- natriumthiosulfaat
- urofollitropine

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- samengesteld preparaat tegen hoest
- butylhyoscine zetpil
- clindamycine siroop

Andere wijzigingen

- medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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 eerste lijn

alverine + simeticon (Simalviane®)

Indicatie: De associatie **alverine + simeticon (Simalviane®)**, hoofdstuk 3.2.) is beschikbaar op de Belgische markt. Alverine is een niet-atropineachtig spasmolyticum en simeticon wordt gebruikt bij een overmaat aan darmgassen. Deze associatie is volgens de SKP geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom.

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: In monotherapie worden simeticon en alverine zonder veel argumenten gebruikt.¹ De gegevens die de klinische werkzaamheid van de associatie ondersteunen, zijn zeer beperkt. Deze associatie heeft zeldzame, maar potentieel ernstige ongewenste effecten die verband houden met alverine: ernstige allergische reacties en cytolytische leverschade.²

Werkzaamheid

In een klinische studie bij 409 patiënten met ernstig prikkelbaredarmsyndroom, verbeterde de associatie alverine + simeticon de abdominale pijn en het ongemak na 4 weken licht, vergeleken met placebo.³ De associatie is niet vergeleken met de twee componenten in monotherapie of met andere behandelingen zoals pepermunt of mebeverine.

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 409 patiënten, verwezen naar een ziekenhuis, met ernstige IBS sinds minder dan 5 jaar³. Evaluatie na 4 weken:

- mediane score op visueel analoge schaal (primair eindpunt) van 0 tot 100: 40 mm versus 50 mm, wat niet statistisch significant is ($p = 0,047$) maar de klinische relevantie is twijfelachtig;
- responspercentage (daling van klachten met 50%, secundair eindpunt): 46,8% versus 34,3%, $p = 0,01$;
- de "IBS life impact score" was niet verbeterd (0,97 versus 0,76, $p = 0,08$).

Geen verdere evaluatie na meer dan 4 weken.

Alle auteurs hebben een directe band met de firma.

Veiligheid

- Contra-indicaties (SKP): paralytische ileus, ernstige constipatie, allergie voor pinda's of soja, zwangerschap en borstvoeding.
- In de genoemde studie waren er niet meer ongewenste effecten dan bij placebo. Met alverine zijn zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van cytolytische leverschade en anafylactische reactie ($< 1/10.000$) gemeld.⁴

Dosering: 1 capsule 2 tot 3 keer per dag.

Kostprijs: 11,82 € voor 30 capsules terugbetaald in cx.

folcodine (Pholco-mereprine mono®)

Indicatie: Folcodine (Pholco-mereprine mono®, hoofdstuk 4.2.1.) is een opioïdderivaat dat gebruikt wordt voor de symptomatische behandeling van droge en irriterende hoest. Sinds 2012 was er geen specialiteit meer op basis van folcodine in monopreparaat op de Belgische markt.

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: De werkzaamheid van antitussiva is niet voldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en worden afgeraden bij kinderen van 6 tot 12 jaar [zie Folia maart 2013, en de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2015]. Studies over de werkzaamheid van folcodine zijn oud en beperkt en het symptomatische hoeststillende effect moet afgewogen worden tegen de risico's van ongewenste effecten gelijkaardig aan deze van de opioïden.⁵

Veiligheid

- Folcodine is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en wordt afgeraden vóór 12 jaar. Het is ook gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie, ademhalingsinsufficiëntie, astmatische hoest, bronchiëctasieën, bronchiolitis, chronische bronchitis, chronische obstructieve longziekte bij volwassenen, bij patiënten met risico op ademhalingsinsufficiëntie en vrouwen die borstvoeding geven.
- Bij overdosering kunnen misselijkheid, slaperigheid, agitatie, ataxie, coma, ademhalingsdepressie en convulsies optreden.
- Het gelijktijdige gebruik van folcodine en opioïden of sedativa (bv. benzodiazepines) kan het risico op overdreven sedatie en ademhalingsdepressie verhogen.
- Bij ouderen en personen met een leveraandoening moet gestart worden met de helft van de aanbevolen dosis⁵

Dosering volwassenen: 15 ml (of 15 mg folcodine)/dosis, tot 4 doses per dag.

Kostprijs 9,11 € voor 200 ml, niet terugbetaald.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

dupilumab (Dupixent®, ▼)

Dupilumab (Dupixent®▼, hoofdstuk 4.1.10.) is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine-4 receptor alfa, geïndiceerd bij sommige vormen van ernstig en aanhoudend astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen. Het is ook het eerste monoklonale antilichaam dat geïndiceerd is voor de behandeling van atopische dermatitis.

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: Er is voor geen enkele indicatie een vergelijkende studie versus actieve comparatoren. Er zijn veel onzekerheden over het veiligheidsprofiel van dupilumab en de risico-batenverhouding zal na verloop van tijd opnieuw beoordeeld moeten worden vanwege een gebrek aan studies en gebruikservaring op lange termijn. Het is echter wel een nieuwe therapeutische optie die te overwegen is bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis, na het falen van andere behandelingen.^{6,7} Dupilumab is ook een behandelingsoptie voor ernstig astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen. De plaats ervan lijkt voor deze laatste twee indicaties beperkter. Er moet rekening gehouden worden met de hoge kostprijs, die vergelijkbaar is met die van andere monoklonale antilichamen die al bij de behandeling van astma gebruikt worden.⁸

Indicatie volgens de SKP:

- "Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een systemische behandeling nodig hebben;
- aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie, gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde FeNO (*fraction of exhaled nitric oxide*), bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende

- onder controle zijn met hooggedoseerde inhalatiecorticosteroïden plus een andere onderhoudsbehandeling voor astma;
- aanvullende behandeling bovenop intranasale corticosteroïden bij volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt."

Werkzaamheid

- Atopische dermatitis: dupilumab vermindert de klinische tekenen en symptomen van atopische dermatitis zoals jeuk. Het verbetert ook de symptomen van angst en depressie en de levenskwaliteit vergeleken met placebo. Dupilumab is niet vergeleken met andere immunomodulatoren die al worden gebruikt bij de behandeling van ernstige atopische dermatitis, maar, bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met ciclosporine, intolerant zijn voor ciclosporine of ciclosporine niet kunnen gebruiken, was er een significante toename van het aantal patiënten met ten minste 75% verbetering van de symptomen (EASI score) ten opzichte van placebo. Er zijn ook geen studies die gelijktijdig gebruik met immunomodulatoren die klassiek gebruikt worden bij deze indicatie, zoals ciclosporine, evalueren.

- De werkzaamheid op de omvang en ernst van atopische dermatitis is aangetoond in drie studies versus placebo, uitgevoerd bij 2.119 patiënten met matige tot ernstige ziekte, al dan niet in associatie met topische corticosteroïden. Na 16 weken behandeling behaalde 36 tot 39% van de personen in de dupilumab-groepen een goede respons (gedefinieerd als een IGA-score gelijk aan 0 of 1, wat een "witte" of "bijna witte" huid betekent, met een vermindering van ≥ 2 punten op deze schaal (schaal van 0 tot 4)) versus 8 tot 12% in de overeenkomstige placebogroepen.

- Een van deze studies toont aan dat de werkzaamheid van dupilumab in associatie met topische corticosteroïden aanhoudt tot 52 weken (40% goede respons versus 12,5% voor corticosteroïden alleen).

- Dupilumab wordt geassocieerd met een verbetering van jeuk: na 16 weken trad een verbetering op van ten minste 4 punten op de schaal voor pruritusintensiteit (schaal van 0 tot 10) bij 36 tot 41% van de patiënten die dupilumab kregen versus 10 tot 12% van de patiënten die placebo kregen. Deze verbetering werd al waargenomen na 2 weken behandeling bij 9 tot 11% van de patiënten behandeld met dupilumab versus 1 tot 3% van de patiënten die placebo kregen, en hield aan tot 52 weken⁹.

- Na 16 weken vertoonde 58 tot 73% van de met dupilumab behandelde patiënten een verbetering van de DLQI-levenskwaliteitindex (verbetering ≥ 4 punten op een schaal van 0 tot 30) vergeleken met 28 tot 30% van de patiënten in de placebogroep.

- Een 16 weken durende studie bij 325 patiënten die onvoldoende onder controle waren met ciclosporine of intolerant waren voor ciclosporine (van wie 115 nooit waren blootgesteld aan ciclosporine omdat de behandeling hen medisch afgeraden was) laat een verbetering zien van ten minste 75% in EASI (index van uitgebreidheid en ernst van eczeem) bij 62,6% van de patiënten die dupilumab 1x/2 weken kregen versus 29,6% van de patiënten die placebo kregen. De pruritusintensiteit score is ook verlaagd met 53,9% en 25,4% voor patiënten die respectievelijk dupilumab of placebo krijgen.

- Astma: dupilumab, toegevoegd aan een inhalatiecorticosteroïd en een tweede onderhoudsbehandeling, vermindert ernstige exacerbaties, verbetert de longfunctie en vermindert het gebruik van orale corticosteroïden bij patiënten ouder dan 12 jaar met matig tot ernstig astma, vooral met verhoogde bloedeosinofielen. Aangezien dupilumab niet direct vergeleken werd met andere monoklonale antilichamen die al gebruikt worden bij de behandeling van ernstig astma, blijft zijn exacte plaats onduidelijk.

- Een 52 weken durende studie bij 1.902 patiënten met persisterend astma die een behandeling met inhalatiecorticosteroïden kregen en daarnaast nog een tweede onderhoudsbehandeling, rapporteert een relatief risico op ernstige exacerbaties per jaar van 0,44 (95% BI: 0,34 tot 0,58) en 0,40 (95% BI: 0,31 tot 0,53) voor respectievelijk dupilumab 200 en 300 mg 1x/2 weken vs placebo bij patiënten met een eosinofielengehalte in het bloed van ≥ 150 cellen/ μ l op het ogenblik van inclusie in de studie. Dit relatieve risico is respectievelijk 0,34 (95% BI: 0,24 tot 0,48) en 0,33 (95% BI: 0,23 tot 0,45) voor patiënten met een eosinofielengehalte in het bloed van ≥ 300 cellen/ μ l.

- Een studie bij 210 patiënten toont aan dat na 24 weken de orale dosis corticosteroïden verlaagd werd bij 70% van de patiënten behandeld met dupilumab, vergeleken met 42% voor de placebogroep.

- Dupilumab werd niet direct vergeleken met andere monoklonale antilichamen die al worden gebruikt bij de behandeling van ernstig astma. Indirecte vergelijkingen suggereren dat dupilumab tot minder ernstige exacerbaties leidt dan mepolizumab, benralizumab en reslizumab, maar er zijn geen significante verschillen aangetoond voor de andere astmasymptomen.⁸ Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van dupilumab bij personen voor wie interleukine-5-inhibitoren niet doeltreffend waren. Er bestaat daarom onzekerheid over de exacte plaats van dupilumab vergeleken met de andere beschikbare antilichamen in deze indicatie.

- Chronische rinosinusitis met neuspoliepen: bij volwassen patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen en behandeld met intranasale corticosteroïden, verminderde dupilumab de omvang van de poliepen en de ernst van de symptomen van neusverstopping, wat een potentieel voordeel suggereert bij de behandeling van deze patiënten die tot nu toe weinig

behandelingsopties hadden. De plaats van dupilumab binnen de conventionele behandelingsmodaliteiten zoals systemische of intranasale corticosteroiden en/of chirurgie moet onderzocht worden en zijn werkzaamheid moet vergeleken worden met andere behandelingsopties.

- Twee studies met dupilumab, uitgevoerd bij 724 patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen die een onderhoudsbehandeling kregen met intranasale corticosteroiden, toonden een gemiddelde verlaging ten opzichte van placebo van de neuspoliepen score (volume van de poliepen: schaal van 0 tot 4) van -2,06 (95% BI: -2,43 tot -1,69) en -2,40 (95% BI: -2,77 tot -2,02) na respectievelijk 24 en 52 weken, evenals een gemiddelde afname ten opzichte van placebo van neusverstopping (schaal van 0 tot 3) van -0,89 (95% BI: -1,07 tot -0,71) en -0,98 (95% BI: -1,17 tot -0,79) na respectievelijk 24 en 52 weken.

Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten van dupilumab zijn: reacties op de injectieplaats ($\geq 1/10$) en vaak ($1/10$ tot $1/100$) conjunctivitis, blefaritis, orale herpes, hoofdpijn en een over het algemeen voorbijgaande hypereosinofilie.
- Zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van serumziekte en anafylactische reactie zijn gemeld.
- Het risico op interacties tussen geneesmiddelen lijkt beperkt.
- Veiligheid na meer dan 18 maanden behandeling en langetermijneffecten op immuniteit en neoplasie zijn niet geëvalueerd¹⁰

Kostprijs 3.790,88 € voor 6 injecties van 300 mg, terugbetaald in b! (ernstige atopische dermatitis).

mercaptamine oogdruppels (Cystadrops®)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Mercaptamine oogdruppels (Cystadrops®, hoofdstuk 20.3.) is een nieuw weesgeneesmiddel geïndiceerd voor gebruik bij patiënten vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystinekristallen in het hoornvlies. Na 3 maanden, wat een zeer korte follow-up is voor een chronische ziekte, verminderen de mercaptamine oogdruppels de afzettingen van cystinekristallen en lijken ze een gunstig effect te hebben op de gezichtsscherpte en fotofobie. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien en oogirritatie. Benzalkoniumchloride, aanwezig in mercaptamine oogdruppels, kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken die kunnen leiden tot keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie. Op lange termijn zijn de veiligheidsgegevens beperkt.¹¹

Kostprijs 1.090,89 € voor 5 ml, terugbetaald in a!

urofollitropine (Fostimon®)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Urofollitropine of gezuiverd follikelstimulerend hormoon (FSH) (Fostimon®, hoofdstuk 6.5.2.) is opnieuw beschikbaar in België voor de behandeling van verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie, bij vrouwen die niet reageerden op clomifeencitraat, en voor gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van medisch geassisteerde voortplantingstechnieken. De werkzaamheid en veiligheid van urofollitropine lijken vergelijkbaar met die van het duurdere recombinante FSH.¹²

Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten (1/10 à 1/100) zijn: reacties op de injectieplaats, vermoeidheid, hoofdpijn, constipatie, opgeblazen gevoel en ovarieel hyperstimulatiesyndroom dat kan leiden tot abdominale pijn, misselijkheid, braken en soms diarree. In zeldzame gevallen kan er een ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom optreden, dat levensbedreigend kan zijn (vergroten ovariumcysten met neiging tot ruptuur, ascites, hydrothorax).
- Contra-indicaties van urofollitropine zijn: vergrote eierstokken of cysten die niet toe te schrijven zijn aan het polycystisch ovariumsyndroom, gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak, eierstok-, baarmoeder- of borstkanker, tumor van de hypofyse of hypothalamus.¹³

Kostprijs 10 x 150 IE: 391,16 €, niet terugbetaald op 01-06-2020

fenobarbital oplossing voor injectie (Phenobarbital sodium® Sterop)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Fenobarbital is nu ook beschikbaar als **oplossing voor injectie** (voor i.m. toediening en bij uitzondering traag i.v.) in geval van spoedbehandeling van een epileptische aanval wanneer benzodiazepines en/of fenytoïne niet het verwachte effect geven (**Phenobarbital sodium® Sterop**, hoofdstuk 10.7.2.4).

Indicatie volgens de SKP Naast gebruik als tijdelijk alternatief bij de behandeling van epilepsie, wanneer orale toediening niet mogelijk is, is het aangewezen bij status epilepticus wanneer benzodiazepines en/of fenytoïne niet het verwachte effect geven, en als spoedbehandeling voor een epileptische aanval.

Intraveneuze toediening van fenobarbital kan hypotensie, shock, apneu en ademhalingsdepressie veroorzaken. Fenobarbital mag niet worden toegediend met een snelheid hoger dan 60 mg / min, en reanimatiemaatregelen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

Gezien de ongewenste effecten is de plaats van fenobarbital bij epilepsie beperkt. Fenobarbital-injecties worden niet beschouwd als een eerste keuze voor de spoedbehandeling van epileptische aanvallen (tonisch, clonisch of tonisch-clonisch) in de eerste lijn.^{14,15} (Zie ook Folia september 2015)

Kostprijs 74,26 € tot 106,08 € voor 10 ampullen (40 mg/1 ml, 100 mg/1 ml of 200 mg/1 ml).

natriumthiosulfaat (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Natriumthiosulfaat als oplossing voor injectie (**Thiosulfate de sodium® Sterop**, hoofdstuk 20.1.2.2.) is nu beschikbaar voor de behandeling van cyanide-intoxicatie en intoxicatie met natriumnitroprussiaat. Het is ook aangewezen bij de preventie van de toxische effecten van cisplatine voor de nieren.¹⁶

Kostprijs 50 € (10 x 1 g / 5 ml).

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

Samengesteld preparaat tegen hoest (Pholco-Mereprine®)

Het samengestelde preparaat tegen hoest Pholco-Mereprine® (hoofdstuk 4.2.3.) is uit de Belgische handel genomen, net zoals de andere samengestelde preparaten voor deze indicatie (reeds geschrapt sinds januari 2020, zie het persbericht van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Er is niet langer een samengesteld preparaat tegen hoest beschikbaar dat een mucolyticum en een expectorans bevat.

butylhyoscine zetpil (buscopan® supp.)

Butylhyoscinebromide is niet langer verkrijgbaar als zetpil (**Buscopan® supp.**, hoofdstuk 3.2.). De orale toedieningsvorm blijft beschikbaar. Er zijn geen andere spasmolytica beschikbaar als zetpil. De plaats van spasmolytica is onduidelijk en anticholinergische ongewenste effecten komen vaak voor.

clindamycine siroop (Dalacin C® sirop susp.)

Clindamycine siroop (Dalacin C® sirop susp, hoofdstuk 11.1.4.) is uit de handel genomen in België. Voor orale toediening blijven de capsules van 150 mg en 300 mg beschikbaar. Het verdwijnen van de siroop kan problemen stellen wanneer clindamycine noodzakelijk is bij een kind. BAPCOC stelt clindamycine (in associatie met co-trimoxazol) bijvoorbeeld voor in geval van bijtewonden door katten, honden of mensen bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie BAPCOC en Repertorium 11.1.4.). In dat geval kan clindamycine magistraal worden voorgeschreven:

R/ Clindamycinehydrochloride gelules TMF xxx mg

DT/ xxx gel

S/ 3x/dag 1 gelule (gelules openen en poeder innemen) gedurende xxx dagen

(bij een dosering van 25mg/kg/dag in 3 giften komt dit voor een kind van 12 kg overeen met 100 mg/gelule)

Andere wijzigingen

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Het gebruik van niraparib (Zejula®), nog niet gecommmercialiseerd, en ramucirumab (Cyramza®, hoofdstuk 13.2.1.) is goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Het gebruik van de associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (VX-445/TEZ/IVA) en van risdiplam (Risdiplam®), nog niet gecommmercialiseerd, is goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Zejula®, Cyramza®, VX-445/TEZ/IVA, Risdiplam®).

Bronnen

- 1 Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.
- 2 Alvéline + siméticone: atteinte hépatique et hypersensibilités, La revue prescrire 2017 (Sept 1); 37 (407): 662.
- 3 Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P, et al., Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Aliment Pharmacol Ther 2010 (Mar); 31 (6): 615-24. (doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x.)
- 4 Simalviane®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 5 Pholco-mereprine mono®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 6 Dupilumab (Dupixent®) et eczéma atopique chez les adultes. À envisager en cas de gêne importante et après échec de la ciclosporine, La revue prescrire 2019 (Fév 1); 39 (424): 93-4
- 7 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (2018 Aug 1), NICE Technology appraisal guidance [TA534]
- 8 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation (2020 Mar 1), NICE Appraisal consultation document.
- 9 EL Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al., Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016 (Dec 15); 375 (24): 2335-48. (doi:10.1056/NEJMoa1610020)
- 10 Dupixent®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 11 Cystadrops®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 12 Commission de la transparence, République Française, Avis de la commission, 20 février 2002.
- 13 Fostimon®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 14 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Epilepsies: diagnosis and management (2012 Jan 11-updated: 2020 Feb 11), Clinical guideline [CG 137].
- 15 Phenobarbital sodium® Sterop, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 16 Thiosulfate de sodium® Sterop, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Europese evaluatie besluit dat ibuprofen en ketoprofen infectie-gerelateerde symptomen kunnen maskeren

In de Folia van oktober 2019 vestigden we de aandacht op het risico van ernstige infectieuze complicaties bij gebruik van de NSAID's ibuprofen en ketoprofen. Dit gebeurde naar aanleiding van de analyse van de meldingen van geneesmiddelenbewaking in Frankrijk sinds 2000, en de beslissing van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) om dat signaal verder te onderzoeken.

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het EMA heeft alle beschikbare gegevens voor ibuprofen en ketoprofen geëvalueerd (casussen, (meestal) observationele studies) en geconcludeerd dat deze NSAID's **de symptomen van een infectie (koorts, pijn) kunnen maskeren, wat de start van een geschikte behandeling kan vertragen en de prognose van infectie kan verergeren¹. Dit risico werd vooral waargenomen in de context van een "community acquired" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella (bacteriële superinfecties ter hoogte van huid en weke delen)**. Volgens het PRAC zijn er geen gegevens die een direct verband aantonen tussen het gebruik van een NSAID en verergering van een infectie: de immunologische hypothese dat NSAID's bacteriële infecties zouden verergeren door immunomodulerende eigenschappen, is niet uitgesloten, maar er is een gebrek aan klinische gegevens die dit onderbouwen.

Het PRAC heeft besloten dat de SKP's en publieksbijsluiters van specialiteiten op basis van ibuprofen en ketoprofen dit risico duidelijk moeten vermelden. Het is voorzien dat dit de komende maanden zal gebeuren.

Commentaar van het BCFI

De evaluatie van het PRAC ging enkel over ibuprofen en ketoprofen. Het is evenwel aannemelijk dat dit risico voor alle NSAID's bestaat. Artsen en patiënten/ouders moeten zich bewust zijn dat een verbetering van de pijn of de koorts de ernst van de infectie kan maskeren. Paracetamol blijft de eerste keuze bij pijn en koorts [zie Folia mei 2018 en Repertorium hoofdstuk 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding].

Specifieke bronnen

1. EMA. PRAC recommendations on signals (Adopted at the 14-17 April 2020 PRAC meeting). Ibuprofen; ketoprofen; and fixed-dose combinations – Serious exacerbation of infections. EMA/PRAC/201784/2020. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf

Colofon

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

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.