

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2020

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

Zwangerschap en borstvoeding: aanpak van nausea en braken (bijgewerkt in oktober 2021)

Tijdens de zwangerschap is volgens onze vaste bronnen doxylamine te verkiezen, met metoclopramide als alternatief. Tijdens de borstvoedingsperiode is domperidon of metoclopramide te verkiezen.

### GOED OM TE WETEN

KCE lanceert een decision support tool voor statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie

De top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2018 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg

Toevoegen van inositol aan foliumzuur verhoogt de vruchtbaarheid niet bij vrouwen met polycystisch ovariumsyndroom

Een uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Unie verzekert de openbaarheid van rapporten van klinische studies

Nationale online bevraging over het gebruik van slaapmiddelen met medewerking van de apothekers

### 80+

Statines bij ouderen (75 jaar of ouder) voor primaire cardiovasculaire preventie?

Statines hebben slechts een zeer beperkte plaats in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen (75 jaar of ouder).

### RECENTE INFORMATIE: februari 2020



#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- naltrexon + bupropion (Mysimba®▼)



#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cariprazine (Reagila®▼)
- tildrakizumab (Ilumetri®▼)



#### Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- clodronaat (Bonefos®)
- estradiol + levonorgestrel als patch (Feminova Plus®)
- levonorgestrel voor oraal gebruik (Microlut®)

#### Andere wijzigingen

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®, beperkte beschikbaarheid
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Seksuele stoornissen door antidepressiva: soms lang aanhoudend, zelfs na stoppen van het geneesmiddel

Nieuwe onlineformulieren voor het melden van ongewenste effecten

## Deze maand in de Folia

In dit Foli nummer vindt u, naast farmacotherapeutische informatie, ook een aantal berichten met praktische (administratieve) en farmaco-economische informatie.

Er zijn nieuwe online formulieren beschikbaar om ongewenste effecten van geneesmiddelen te melden aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

Een uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Unie verzekert de openbaarheid van rapporten van klinische studies. Deze rapporten zijn raadpleegbaar op de website van het EMA, en bevatten informatie uit de klinische studies ingediend door de fabrikant in het kader van de vergunningsaanvraag voor nieuwe geneesmiddelen.

Het RIZIV publiceerde onlangs de top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2018 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg. Bovenaan vindt men TNF-remmers, interleukine-antagonisten, directe orale anticoagulantia (DOAC's), bepaalde behandelingen voor hemofilie, multiple sclerose en HIV-remmers. Sommige werkzame bestanddelen staan al jaren in de top 25, waaronder enkele PPI's, enkele statines en bisoprolol.

Het KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg) heeft onlangs een *decision support tool* gelanceerd als hulpmiddel bij de besluitvorming over het gebruik van statines in de primaire cardiovasculaire preventie. U vindt meer informatie in dit nummer. In de rubriek "Folia Ouderenzorg" bespreken we de resultaten van een studie over de plaats van statines in diezelfde indicatie bij ouderen.

## Zwangerschap en borstvoeding: aanpak van nausea en braken (bijgewerkt in oktober 2021)

Bij de aanpak van nausea en braken **tijdens de zwangerschap**, moet rekening gehouden worden met de volgende elementen.

- Het is belangrijk om minder ernstige klachten te onderscheiden van *hyperemesis gravidarum*, een ernstige vorm van zwangerschapsbraken waarvoor een andere aanpak, dikwijls met hospitalisatie, vereist is.
- Niet-medicamenteuze maatregelen krijgen de voorkeur. Als die niet volstaan, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden.
- Voorzichtigheid is geboden bij de beslissing om een geneesmiddel voor te schrijven en bij de keuze van het geneesmiddel, omdat de symptomen meestal optreden in de kritische periode van de organogenese. Het is niet eenvoudig de literatuurgegevens te beoordelen, gezien deze vaak beperkt zijn, en hun kwaliteit vaak gering.
- Volgens onze vaste bronnen kunnen gember, pyridoxine, doxylamine, meclozine en metoclopramide gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Volgens onze vaste bronnen kunnen gember, pyridoxine, domperidon en metoclopramide gebruikt worden **tijdens de borstvoedingsperiode**.

### Zwangerschap

Nausea en braken komen vaak voor in het begin van de zwangerschap.

- Over het algemeen zijn deze symptomen mild en verdwijnen ze spontaan of door niet-medicamenteuze maatregelen. Deze maatregelen vormen de basis van de aanpak en bestaan uit een aangepast dieet, d.w.z. voldoende drinken, in kleine hoeveelheden (bij voorkeur koude dranken), en kleine maaltijden (bij voorkeur koude gerechten, rijk aan eiwitten en suiker, en vetarm). Daarnaast wordt aangeraden sterke geuren te vermijden en veel te rusten.<sup>1</sup> Voor andere niet-medicamenteuze maatregelen zoals acupunctuur bestaat er geen goede evidentie dat ze werkzaam zijn dan placebo<sup>1,2</sup>.
- *Hyperemesis gravidarum* gaat gepaard met zeer hevig braken, met mogelijk nefaste gevolgen voor de gezondheid van de moeder en de ontwikkeling van de foetus. Bij *hyperemesis gravidarum* dient de medicamenteuze behandeling gepaard te gaan met het behandelen van eventuele complicaties (dehydratie, metabole en elektrolytenstoornissen, voedingstekorten), zeer vaak in het ziekenhuis<sup>1,3</sup>.

### Medicamenteuze aanpak

Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden. Voorzichtigheid is geboden bij de beslissing om een geneesmiddel voor te schrijven en bij de keuze van het geneesmiddel, omdat de symptomen meestal optreden in de kritische periode van de organogenese.

De gegevens over de veiligheid van de anti-emetica die hieronder besproken worden, zijn afkomstig van onze vaste bronnen, met name *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (Briggs)*, de website "Bijwerkingencentrum Lareb" (Nederland), de website van Le CRAT (*Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*, Frankrijk) en enkele artikels uit *La Revue Prescrire*<sup>1-4</sup>. De hieronder vermelde producten zijn echter niet allemaal opgenomen in elk van die bronnen.

Er zijn weinig gegevens van goede kwaliteit over de werkzaamheid van anti-emetica bij de aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap.



Het is duidelijk dat de in dit artikel besproken anti-emetica bewezen werkzaam zijn bij nausea en braken buiten het kader van zwangerschap. De beschikbare gegevens suggereren dat deze anti-emetica ook werkzamer zijn dan placebo bij zwangere vrouwen, maar er zijn geen gegevens van goede kwaliteit die hun werkzaamheid tijdens de zwangerschap onderling vergelijken.<sup>2</sup>

Voor homeopathische geneesmiddelen is er geen degelijk bewijs dat ze werkzamer zijn dan placebo.<sup>1,2</sup>

### Tabel. Aanbevelingen uit onze vaste bronnen over het gebruik van anti-emetica tijdens de zwangerschap

#### H1-antihistamica:

Doxylamine	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <p>+ Er zijn voor doxylamine geen aanwijzingen van een teratogeen effect bij dier of mens. Het is onduidelijk of blootstelling aan doxylamine op het einde van de zwangerschap ongewenste effecten bij de pasgeborene veroorzaakt. In België is doxylamine alleen verkrijgbaar in combinatie met pyridoxine. Deze specialiteit heeft als enige indicatie in de SKP de behandeling van milde tot matige nausea en braken tijdens de zwangerschap.</p>
Difenhydramine	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <p>+ In onze vaste bronnen wordt difenhydramine niet vermeld als behandelingsoptie voor nausea en braken tijdens de zwangerschap. Het is niet teratogeen bij het dier en de gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen. Het is minder onderzocht tijdens de zwangerschap dan doxylamine.<sup>4</sup></p>
Meclozine	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <p>+ In zeer hoge dosissen (20-50 maal de humane dosis) is meclozine teratogeen in dierstudies. De gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen, noch van het risico op specifieke afwijkingen zoals bv. hartafwijkingen.</p>
Dimenhydrinaat	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <p>+ In onze vaste bronnen wordt dimenhydrinaat niet vermeld als behandelingsoptie voor nausea en braken tijdens de zwangerschap. Het is niet teratogeen bij het dier en de gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen. Het is minder onderzocht tijdens de zwangerschap dan doxylamine.<sup>4</sup></p>

#### Gastroprokinetica:

Metoclopramide	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <p>+ Gegevens over het gebruik van metoclopramide in het eerste trimester van de zwangerschap tonen geen risico op aangeboren afwijkingen. Er moet echter rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen bij de moeder en de voorkeur moet gegeven worden aan een korte behandeling (max. 5 dagen). <i>La Revue Prescrire</i><sup>2</sup> vermeldt een mogelijk risico op ongewenste effecten voor de foetus in geval van blootstelling tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (cardiale en extrapiramidale stoornissen) en aan het einde van de zwangerschap (sederend effect, stoornissen van de thermische regulatie). De langetermijneffecten van blootstelling in utero zijn niet bekend.</p>
----------------	--

Domperidon	<p><b>Mag enkel gebruikt worden bij hevig braken</b> (zie Commentaren).</p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ Volgens Lareb zijn er te weinig gegevens bij de mens om het risico voor de foetus te bepalen. Bovendien verhoogt domperidon het risico op QT-verlenging bij de moeder. Dat risico is des te groter bij hevig braken, met risico op elektrolytenstoornissen, een gekende risicofactor voor QT-verlenging [zie Inleiding 6.2.2. van het Repertorium]. Daarom mag domperidon slechts kort gebruikt worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico op QT-verlenging bij de foetus. Volgens Le CRAT zijn de gegevens over domperidon tijdens de zwangerschap talrijk en geruststellend, maar is het slechts als laatste optie te gebruiken.</p> </div>
Alizapride	<p><b>Afgeraden.</b></p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om het risico voor de foetus te evalueren.</p> </div>

**5HT<sub>3</sub>-antagonisten:**

Ondansetron	<p><b>Mag enkel gebruikt worden bij hevig braken</b> (zie Commentaren).</p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ Er is geen toename van het globale risico op misvorming, maar er zijn wel aanwijzingen voor een licht verhoogd risico op gespleten gehemelte en gespleten lip. De gegevens over het risico op hartstoornissen zijn tegenstrijdig. Onze bronnen adviseren daarom het gebruik tijdens het eerste trimester indien mogelijk te vermijden. Ondansetron in hoge intraveneuze doses is in verband gebracht met QT-verlenging. Voorzichtigheid is dus geboden bij vrouwen met dehydratie en elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie) [zie Folia februari 2020].</p> </div>
Andere 5HT <sub>3</sub> -antagonisten	<p><b>Afgeraden.</b></p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ Gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn voor deze middelen afwezig of zeer beperkt. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over eventuele risico's.</p> </div>

**Corticosteroiden:**

Corticosteroiden	<p><b>Afgeraden.</b></p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ In onze vaste bronnen worden corticosteroiden niet langer beschouwd als een behandelingsoptie of worden ze beschouwd als een laatste optie, wegens vermoedens van teratogeniteit en een gebrek aan gegevens van goede kwaliteit over hun werkzaamheid tijdens de zwangerschap.</p> </div>
------------------	--

**Voedingssupplementen:**

Gember	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>⊕ Beperkte werkzaamheid bij nausea maar niet bij braken! De gegevens over de veiligheid van gember tijdens de zwangerschap zijn beperkt, maar de gebruikservaring is groot. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen van een teratogeen effect of van ongewenste effecten bij de foetus.</p> </div>
--------	--

Pyridoxine	<p><b>Mag gebruikt worden.</b></p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>⊕ Er zijn geen aanwijzingen van schadelijke effecten op de ontwikkeling van de foetus of het verloop van de zwangerschap. Pyridoxine is in de geschikte dosering alleen verkrijgbaar in combinatie met doxylamine, maar het associëren van pyridoxine met doxylamine biedt waarschijnlijk geen meerwaarde in termen van werkzaamheid.</p> </div>
------------	--

## Commentaren

- Het is niet eenvoudig de beschikbare gegevens bij zwangere vrouwen te beoordelen gezien deze vaak beperkt zijn en de kwaliteit van onderbouwing vaak gering: het gaat bijna uitsluitend om epidemiologische gegevens en *case reports*. De resultaten van dierstudies zijn moeilijk te extrapoleren. Bovendien wordt het basispercentage van geboortefwijkingen (d.w.z. indien geen geneesmiddelen genomen zijn) geschat op 2 tot 4%, wat interpretatie van de onderzoeksresultaten met betrekking tot het teratogene risico van een geneesmiddel bemoeilijkt. Het gebrek aan gegevens van goede kwaliteit leidt ertoe dat sommige farmaceutische bedrijven zo min mogelijk risico nemen en het gebruik van hun geneesmiddel tijdens de zwangerschap en borstvoeding vaak afraden. De gegevens in de SKP's zijn dan ook niet erg nuttig [zie Inleiding 6.4. van het Repertorium]. Men moet in dat verband wel rekening houden met het medico-legale aspect.
- **Bij lichte tot matige klachten** hebben niet-medicamenteuze maatregelen de voorkeur. Als deze niet volstaan, kan doxylamine of meclozine (off-label) gebruikt worden gedurende een zo kort mogelijke periode. Er wordt gewezen dat er een associatie werd gerapporteerd tussen het gebruik van H1-antihistaminica tijdens de laatste twee weken van de zwangerschap en prematurenretinopathie. **Meclozine is minder sedatief dan difenhydramine of dimenhydrinaat.** Metoclopramide (gedurende max. 5 dagen) is een goed alternatief. **Bij hevig braken** lijkt metoclopramide de eerste keuze. Ondansetron en domperidon (dit laatste slechts voor een korte periode) worden best alleen gebruikt bij hevig braken en falen van metoclopramide (zie tabel voor meer details). Vanwege aanwijzingen voor een licht verhoogd risico op gespleten gehemelte en gespleten lip hebben de Europese autoriteiten onlangs besloten dat in de SKP dient vermeld te worden dat ondansetron niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gebruikt mag worden [zie Folia februari 2020]. Volgens onze vaste bronnen zijn alizapride, de andere 5HT<sub>3</sub>-antagonisten en de corticosteroïden af te raden tijdens de zwangerschap (zie tabel hierboven).
- Doxylamine (in combinatie met pyridoxine) is het enige anti-emeticum met de aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap als indicatie in de SKP. De andere anti-emetica worden in dit verband *off-label* gebruikt.

## Borstvoeding

Wanneer een anti-emeticum nodig is bij een vrouw die borstvoeding geeft, moet rekening gehouden worden met de mogelijke passage van het geneesmiddel in de moedermelk en met mogelijke ongewenste effecten bij het borstgevoede kind. Aangezien de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt het geneesmiddel best onmiddellijk na een voeding toegediend [zie Inleiding 6.4. in ons Repertorium].

Er zijn zeer weinig gegevens van goede kwaliteit over de veiligheid van anti-emetica tijdens de borstvoedingsperiode. Volgens onze vaste bronnen:

- mogen gember, pyridoxine, domperidon en metoclopramide gebruikt worden. Lareb heeft een voorkeur voor domperidon boven metoclopramide.
- worden doxylamine, difenhydramine, alizapride, de 5HT<sub>3</sub>-antagonisten en de corticosteroïden afgeraden.



- **Gember:** er zijn geen gegevens over de veiligheid, maar gebruik is waarschijnlijk veilig.
- **Pyridoxine:** mag gebruikt worden. De associatie met doxylamine biedt waarschijnlijk geen meerwaarde in termen van werkzaamheid.
- **Doxylamine:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Difenhydramine:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Meclozine:** meclozine wordt in de moedermelk uitgescheiden maar gebruik is waarschijnlijk veilig.
- **Dimenhydrinaat:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Metoclopramide:** mag gebruikt worden, maar enkel voor een korte periode (max. 5 dagen). Er moet rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen en slaperigheid bij de moeder, en mogelijk ook bij het borstgevoede kind.
- **Domperidon:** mag enkel voor een korte periode (max. 7 dagen) gebruikt worden, gezien het risico op QT-verlenging bij de moeder. Volgens Lareb zijn cardiale ongewenste effecten bij het borstgevoede kind niet gemeld, maar ze kunnen niet uitgesloten worden.
- **Alizapride:** afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn om het risico bij het borstgevoede kind te evalueren.
- **5HT3-antagonisten:** afgeraden. Gegevens over gebruik tijdens de borstvoedingsperiode zijn voor deze middelen afwezig of zeer beperkt, waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over eventuele risico's.
- **Corticosteroiden:** afgeraden. Gegevens over gebruik tijdens de borstvoedingsperiode zijn voor deze middelen zeer beperkt, waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over eventuele risico's.

## Bronnen

- 1 Premiers choix Prescrire. Nausées et vomissements bénins liés à une grossesse. Prescrire, actualisation mai 2021;
- 2 Vomissements intenses avec déshydratation chez les femmes enceintes. Prescrire, 2019 ; 39 : 754-760
- 3 Ondansétron et grossesse : un doute sur des malformations cardiaques. Prescrire, 2016 ; 36 : 25.
- 4 Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. Prescrire, 2013 ; 33 : 594-600.

Goed om te weten

## KCE lanceert een decision support tool voor statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie

Bij de publicatie van het rapport over statines in primaire preventie van hart- en vaatziekten<sup>1</sup> kondigde het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) reeds een *decision support tool* aan (zie Folia juni 2019). Deze werd op 23 januari 2020 gelanceerd op [www.statines.kce.be](http://www.statines.kce.be). De tool berekent voor patiënten zonder (voorgeschiedenis van) cardiovasculaire aandoeningen op basis van de SCORE-tabel het risico op overlijden door een hartinfarct of CVA in de komende 10 jaar en maakt een inschatting van de mogelijke winst van een behandeling met een statine. Voor meer informatie, zie het persbericht van het KCE.

Het BCFI is van mening dat deze tool een handig hulpmiddel kan zijn bij de *shared decision making*, die nationaal en internationaal wordt aanbevolen bij de beslissing over het al dan niet opstarten van een statinebehandeling in primaire preventie, en onderschrijft daarom mee deze tool. Bij *shared decision making* beslissen arts en patiënt samen om al dan niet een behandeling met een statine op te starten na een grondige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling (zie Folia juni 2019).

Het BCFI merkt evenwel op dat de tool enkel het effect inschat van een behandeling met statines, maar niet van andere (niet-medicamenteuze) maatregelen zoals rookstop, aanpassing van de voedingsgewoonten of hypertensiebehandeling. Er is nog veel onzekerheid over het exacte effect van sommige maatregelen en vooral over het tijdsverloop ervan (zo is het bijvoorbeeld onduidelijk wanneer een roker die stopt met roken terugvalt op het risiconiveau van een niet-roker). Onderzoek hiernaar viel buiten de doelstellingen van het KCE-rapport en de ontwikkeling van de tool. De tool mag dus niet gebruikt worden om het effect van andere interventies te vergelijken met dat van een statinebehandeling.

Daarenboven is het ook niet mogelijk om met de tool het effect van een statinebehandeling in te schatten bij 65-plussers omdat de SCORE-tabel niet gevalideerd is voor personen ouder dan 65 jaar.

Het BCFI wenst nogmaals te benadrukken dat niet-medicamenteuze maatregelen steeds de eerste stap moeten zijn in de aanpak van het cardiovasculaire risico.

### Specifieke bronnen

1 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: <https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten>



Goed om te weten

## De top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2018 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg

Naar jaarlijkse gewoonte werden onlangs de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt<sup>1</sup>. Het betreft de top 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van het RIZIV in 2018 voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken. De RIZIV-uitgaven voor de geneesmiddelen in de top 25 bedragen in totaal ongeveer 940.500.000 euro. De top 25 omvat 35% van de totale uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken. Naast deze 25 actieve bestanddelen bestaan er nog 724 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel.

### Enkele commentaren bij deze lijst

- Deze lijst bevat enerzijds **dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt** zoals (1) de TNF-remmers adalimumab (1ste plaats in de top 25), etanercept en golimumab, en de interleukine-antagonisten secukinumab en ustekinumab voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, (2) stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten, (3) dimethylfumaraat voor behandeling van multiple sclerose en (4) een aantal combinaties van HIV-remmers.
- Anderzijds staan in de lijst **minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt**. Daaronder zijn er een aantal “oude bekenden” van de top 25.
  - De **PPI's** pantoprazol (3<sup>de</sup> plaats in de top 25) en omeprazol zijn samen goed voor ongeveer 2.000.000 gebruikers. Uit de gegevens kan niet opgemaakt worden of het kortdurende of chronische behandelingen betreft. Voor het totaal van deze twee PPI's zijn er de laatste 4 jaren (top 25 van 2015 tot 2018) weinig wijzigingen, zowel in het aantal gebruikers, in het aantal DDD's (*Defined Daily Doses* of gemiddelde dagdosis) als in het bedrag voor het RIZIV. Het RIZIV besliste in 2017 om grote verpakkingen van PPI's met hoge sterkte niet meer terug te betalen voor de symptomatische behandeling van klassieke gastro-duodenale pathologie (ulcera en reflux) (zie daarover ook Folia juli 2017). Deze maatregel blijkt in 2018 geen noemenswaardige impact te hebben gehad, en er is 2018, ten opzichte van 2017, zelfs opnieuw een lichte stijging van het aantal gebruikers, uitgaven en aantal DDD's (voor omeprazol en pantoprazol samen). Ter info: in de BCFI e-learning “Langdurig PPI gebruik” worden handvaten aangereikt om te bepalen welke patiënten hun PPI beter zouden stoppen, om de risico's en baten van langdurig PPI-gebruik af te wegen, om een afbouwschema op maat van de patiënt op te stellen, om de patiënt te begeleiden in zijn afbouw en om alternatieven te suggereren als een volledige stop niet lukt. Een “Afbouwschema” (gericht naar artsen) en een “Patiëntenbrief” (gericht naar de patiënt) zijn downloadbaar. Het RIZIV publiceerde recent, in samenwerking met Test-aankoop, een folder en brochure voor patiënten over goed gebruik van PPI's bij maagklachten.



De inhoud van deze folder en brochure is gebaseerd op de conclusies van de consensusvergadering “Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten)” van 31 mei 2018 [zie website RIZIV voor het juryrapport van de consensusvergadering, de “sprekersbrochure” en de literatuurstudie].

- De **statines** atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine. Rosuvastatine dat in 2017 op de 4<sup>de</sup> plaats stond, zakt naar plaats 23, en atorvastatine is nu het eerst gerankte statine (plaats 13). De daling in de top 25 van rosuvastatine heeft niet te maken met een daling van het aantal gebruikers (nog steeds ongeveer 22% van de statinegebruikers), maar met een daling van de RIZIV-uitgaven door het ter beschikking komen van de generieken in de loop van 2017-2018. Dit blijvend hoge gebruik van rosuvastatine wordt nog steeds niet ondersteund door de wetenschappelijke gegevens (besproken in Folia juli 2015), die slechts een beperkt toepassingsgebied van rosuvastatine verantwoordt.
- De **β-blokker bisoprolol**.

- De top 25 bevat in 2018 alle vier de beschikbare **directe orale anticoagulantia** (DOAC's), met twee DOAC's in de top 5: rivaroxaban (plaats 2) en apixaban (plaats 4); edoxaban is nieuw in de top 25. Ter info: in de Folia van januari 2020 gaan we uitgebreid in op de plaats van DOAC's (onderling en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten) in de preventie en de behandeling van trombo-embolische aandoeningen.
- Het blijft verrassend dat **paliperidon** en **denosumab** voorkomen in de top 25.
  - Paliperidon, de actieve metabooliet van risperidon, staat al sinds 2014 in de top 25. Het heeft nochtans geen aangetoonde meerwaarde t.o.v. andere antipsychotica, noch qua werkzaamheid, noch qua risico's, en is veel duurder voor de gemeenschap (niet voor de patiënt) dan sommige andere antipsychotica. Er zijn dus geen redenen om paliperidon te verkiezen boven andere antipsychotica [zie Folia januari 2015 (Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later) en Folia januari 2017 (Recente informatie n.a.v. het beschikbaar komen van de inspuitable suspensie met vertraagde afgifte voor driemaandelijke toediening bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie)].
  - Denosumab, gebruikt bij osteoporose en bij bepaalde tumoren met botmetastasen, staat al sinds 2013 in de top 25. In de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose is denosumab evenwel geen eerste keuze, maar het is een optie wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. Ongewenste effecten blijven een aandachtspunt [zie Folia januari 2017].

Rationeel voorschrijven betekent dat men een behandeling kiest op basis van de beste wetenschappelijke argumenten, maar dat men ook aandacht heeft voor de kostprijs. De aandacht gaat daarbij vanzelfsprekend in de eerste plaats naar de gezondheidswinst voor de patiënt, maar het kostenplaatje voor patiënt én gemeenschap is ook belangrijk.

## Specifieke bronnen

1 Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2018. Via [www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be), klik "Publicaties" en verder zoekterm "Infospot", publicatie van 06/12/2019

Goed om te weten

## **Toevoegen van inositol aan foliumzuur verhoogt de vruchtbaarheid niet bij vrouwen met polycystisch ovariumsyndroom**

Voedingssupplementen op basis van inositol worden voorgesteld aan vrouwen met polycystisch ovariumsyndroom om hun vruchtbaarheid te vergroten. Een *Cochrane review* gepubliceerd in 2018 evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van inositol (alias myo-inositol) in deze indicatie. De beschikbare studies zijn van (zeer) lage methodologische kwaliteit. Er is daarom geen bewijs dat het toevoegen van inositol aan foliumzuur het aantal zwangerschappen verhoogt en het risico op miskraam vermindert. Het effect van foliumzuur op fertiliteit werd hier niet bestudeerd en is op zich onduidelijk.

### **Specifieke bronnen**

Showell MG et al., Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review). *The Cochrane database of Systematic Reviews*, 2018 : 12; CD012378. DOI10.1002/14651858.CD012378.pub2.

Goed om te weten

## Een uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Unie verzekert de openbaarheid van rapporten van klinische studies

Het BCFI is, samen met andere organisaties (o.a. Test Aankoop, Kom Op Tegen Kanker, en het Antikankerfonds) zeer verheugd over de uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Unie van 22 januari<sup>1</sup>. Het Hof oordeelde dat voor de rapporten van klinische studies (*clinical study reports*) geen 'algemeen vermoeden van vertrouwelijkheid' geldt, en dat burgers het recht hebben op vrije toegang tot deze documenten. De uitspraak van het Hof kwam er nadat een farmaceutisch bedrijf een rechtszaak had opgestart om te vermijden dat het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) rapporten van klinische studies zou vrijgeven. Deze rapporten zijn raadpleegbaar op de website van het EMA, en bevatten informatie uit de klinische studies ingediend door de fabrikant in het kader van de vergunningsaanvraag voor nieuwe geneesmiddelen.

Met deze uitspraak verzekert het Hof de transparantie van een van de belangrijkste bronnen van informatie over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, en ondersteunt ze de transparantiepolitiek van het EMA inzake rapporten van klinische studies (zie website EMA en zie ook een (kritische) bespreking in de *Folia* van april 2015).

Dit is ook goed nieuws voor de duizenden patiënten die belangeloos meewerken aan klinische studies, en dit doen in het belang van de wetenschap en niet in het belang van de farmaceutische industrie.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Website EMA (persbericht van 22/01/20) en website Test Aankoop (persbericht van 22/01/20)

Goed om te weten

## **Nationale online bevraging over het gebruik van slaapmiddelen met medewerking van de apothekers**

Ondanks de jaarlijkse sensibiliseringscampagnes van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu blijft de consumptie van slaap- en kalmeermiddelen in België zorgwekkend hoog. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) lanceert daarom in februari een nationale online bevraging over het gebruik van benzodiazepines en Z-producten (zolpidem en zopiclon) voor slaapproblemen. De bevraging gebeurt met medewerking van de beroepsfederaties APB en OPHACO.

Meer informatie is te vinden op de website van het FAGG.

## Statines bij ouderen (75 jaar of ouder) voor primaire cardiovasculaire preventie?

De werkzaamheid van statines in de primaire cardiovasculaire preventie bij ouderen werd onderzocht in een Spaanse retrospectieve cohortstudie op basis van een database van gegevens uit de eerste lijn. Statines gaven geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events of daling van de 'all cause' mortaliteit bij patiënten ouder dan 85 jaar of bij patiënten ouder dan 74 jaar zonder diabetes. Bij diabetici tussen 74 en 85 jaar werd een bescheiden effect gezien. Vanwege het gebrek aan evidentie en de kwetsbaarheid van deze populatie, benadrukt het BCFI de noodzaak van een voorzichtig voorschrijfbeleid en het belang van gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) bij het voorschrijven of het stoppen van statines, zoals reeds vermeld in het Formularium Ouderenzorg.

### Achtergrond

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) meldt een toename van statinevoorschriften in België. De toename van het aantal cardiovasculaire aandoeningen speelt daarbij zeker een rol, maar andere factoren zoals prijsvermindering door de introductie van generieken en uitbreiding van de terugbetalingscriteria, hebben duidelijk bijgedragen tot een breder voorschrijven<sup>1</sup>. Het voordeel van statines is echter controversieel bij ouderen, vooral na de leeftijd van 75 jaar, waar de meerwaarde niet is aangetoond, vooral in de primaire preventie<sup>2-4</sup>. In deze leeftijdsgroep is het verband tussen LDL-cholesterol en cardiovasculair risico bovendien minder duidelijk aangetoond: een studie uit 2019, die de gegevens van 2.667 patiënten ouder dan 75 jaar zonder cardiovasculaire aandoeningen uit 4 grote prospectieve cohortstudies poolde en analyseerde, vond geen verband tussen LDL-cholesterol en het cardiovasculaire risico<sup>5</sup>. Deze groep van 75 jaar en ouder is echter het meest gevoelig voor ongewenste effecten en geneesmiddeleninteracties, zoals ook vermeld in het Formularium Ouderenzorg.

### Nieuwe studie

In een Spaanse epidemiologische studie (retrospectieve cohortstudie) werd de werkzaamheid van statines in de primaire preventie bij gezonde ouderen (vanaf 75 jaar) geëvalueerd<sup>6</sup>. De auteurs gebruikten een gevalideerde eerstelijns database en includeerden bijna 47.000 patiënten. 16% van deze patiënten startte met de inname van een statine.

De statines toonden geen voordeel bij patiënten van 85 jaar of ouder: er was geen daling van de mortaliteit of vermindering van het aantal cardiovasculaire events. Bij de patiënten tussen 75 en 84 jaar zonder diabetes was er in de studie evenmin een vermindering van het aantal cardiovasculaire events bij gebruik van een statine, noch een daling van de 'all cause' mortaliteit. Bij de patiënten tussen 75 en 84 jaar met diabetes die een statine gebruikten, was er echter een relatieve vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 24%, en van de 'all cause' mortaliteit met 16%. De auteurs vonden geen verhoging van het risico van myopathie, levertoxiciteit of type 2-diabetes bij gebruik van statines.



- 46.864 deelnemers  $\geq 75$  jaar (38.557 deelnemers tussen 75 en 84 jaar; 8.307 deelnemers  $\geq 85$  jaar) zonder symptomatische ischemische cardiovasculaire aandoening (primaire preventie).
- Exclusiecriteria:
  - Antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen (symptomatische perifere arteriële vaatstoornissen, ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, coronairlijden)
  - Inname van geneesmiddelen voor cardiale aandoeningen
  - Aanwezigheid van type 1-diabetes
  - Vooraf bestaand gebruik van hypolipemiërende middelen (statines of andere)
  - Aanwezigheid van kanker, dementie, verlamming, dialysebehandeling, orgaantransplantatie of geïnstitutionaliseerde deelnemers
- Primaire eindpunten:
  - All cause mortaliteit
  - Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (fataal en niet-fataal ischemisch CVA, fataal en niet-fataal coronairlijden)
- Resultaten:
  - Bij de deelnemers van 85 jaar of ouder:
    - Bij patiënten zonder diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,93; 95%-BI 0,82 tot 1,06) of van de 'all cause' mortaliteit (HR 0,97; 95%-BI 0,90 tot 1,05).
    - Bij patiënten met diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,82; 95%-BI 0,53 tot 1,26) of van de 'all cause' mortaliteit (HR 1,05; 95%-BI 0,86 tot 1,28).
  - Bij de deelnemers tussen 75 en 84 jaar:
    - Bij patiënten zonder diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,94; 95%-BI 0,86 tot 1,04) of van de 'all cause' mortaliteit (HR 0,98; 95%-BI 0,91 tot 1,05).
    - Bij patiënten met diabetes: relatieve vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 24% (HR 0,76; 95%-BI 0,65 tot 0,89) en van de 'all cause' mortaliteit met 16% (HR 0,84; 95%-BI 0,75 tot 0,94)

## Kritische bespreking

De studie is gebaseerd op een eerstelijns database (geïnstitutionaliseerde patiënten werden uitgesloten) en is daarom relevant voor de praktijk in de eerste lijn. In dergelijke databases zijn er echter beperkingen omdat de gegevens niet verzameld werden in functie van de studie, en omdat de gegevens door verschillende gezondheidszorgbeoefenaars werden geregistreerd. Bovendien werd de therapietrouw niet geëvalueerd. Deze elementen kunnen het eindresultaat beïnvloeden. Er moet ook aan herinnerd worden dat subgroepanalyses (in dit geval diabetici tussen 75 en 84 jaar) minder zwaar wegen wanneer de resultaten van de primaire analyse negatief zijn.

Deze aanbeveling tot voorzichtigheid wordt versterkt door de publicatie van een update van de grote meta-analyse van de *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* met subgroepanalyses volgens leeftijd, die weinig evidentie levert van een voordeel van het gebruik van statines voor primaire preventie bij personen van 75 jaar of ouder<sup>7</sup>. Deze meta-analyse van individuele patiëntengegevens includeerde 28 gerandomiseerde studies bij meer dan 1.000 patiënten met een minimale behandelingsduur van 2 jaar (gemiddeld 4,9 jaar). Slechts 8% (14.483 patiënten) van de patiënten was 75 jaar of ouder. In deze leeftijdsgroep stelden de auteurs enkel in secundaire cardiovasculaire preventie een vermindering van majeure cardiovasculaire events vast zonder weerslag op de cardiovasculaire mortaliteit.

## Besluit

In het Formularium Ouderenzorg worden de statines niet geselecteerd in primaire preventie, wat in deze studie wordt bevestigd. Volgens deze studie zou het gebruik bij diabetici tussen 75 en 84 jaar een positief maar beperkt effect kunnen hebben, maar deze bevinding vereist verder onderzoek. Dit sluit aan

bij de boodschap van het Formularium, waarin het gebruik van statines in primaire preventie wordt overwogen bij patiënten van 65 tot 80 jaar met een verhoogd cardiovasculair risico.

Uit deze analyse blijkt dat het voorschrijven of stoppen met voorschrijven van statines in primaire preventie een geïndividualiseerde beslissing blijft tussen de patiënt en zijn arts, maar dat het te verwachten voordeel hoogstens beperkt is. Het artikel in de Folia van juni 2019, waarin het KCE-rapport over het gebruik van statines bij primaire preventie in de algemene bevolking wordt geanalyseerd, vermeldt duidelijk dat de risico-batenverhouding van statines in primaire preventie enkel gunstig is bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en benadrukt het belang van gedeelde besluitvorming (*shared decision making*).

## Specifieke bronnen

- 1 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: <https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten>
- 2 Retornaz F, Beliard S, Gremeaux E, Chiche L, Lagarde L et al. Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. Rev Med Interne. 2016;37:625-31. doi: 10.1016/j.revmed.2016.06.001
- 3 Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. Eur J Intern Med. 2018;50:33-40. doi: 10.1016/j.ejim.2017.12.011
- 4 Schwartz JB. Primary prevention: Do the very elderly require a different approach? Trends Cardiovasc Med. 2015;25:228-39. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.010
- 5 Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the National Institutes of Health Pooled Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2019;67:2560-7. doi: 10.1111/jgs.16123
- 6 Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ. 2018;362:1-4. doi: 10.1136/bmj.k3359
- 7 Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1



## Recente informatie februari 2020

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- naltrexon + bupropion

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cariprazine
- tildrakizumab

### Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- clodronaat
- estradiol + levonorgestrel als patch
- levonorgestrel voor oraal gebruik


### Andere wijzigingen

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®
- 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

#### naltrexon + bupropion (Mysimba®▼)

**Mysimba®▼** (hoofdstuk 20.2.3. ) is een vaste combinatie van **naltrexon + bupropion**, met als indicatie gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas of volwassenen met overgewicht (BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor, als aanvulling op aanpassingen van de levensstijl.

**Advies van het BCFI** De combinatie naltrexon + bupropion biedt geen meerwaarde in de aanpak van overgewicht of obesitas. Het effect op het gewicht is bescheiden en is onbekend op lange termijn. Het is ook niet bekend of het een voordeel oplevert op vlak van morbiditeit en mortaliteit. De ongewenste effecten zijn zeer frequent en het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is nog niet bekend. Een gezond voedingspatroon en regelmatige lichaamsbeweging blijven de basis voor de aanpak van overgewicht en obesitas (zie ook de Transparantiefiche "Obesitas"). NICE en La Revue Prescrire bevelen deze behandeling ook niet aan.

#### Indicatie volgens de SKP

- Als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassenen met een BMI van
  - $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesitas) of
  - $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  en  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (overgewicht) in aanwezigheid van één of meer aan overgewicht geassocieerde comorbiditeiten (bv. diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie)
- De behandeling moet na 16 weken gestopt worden als de patiënt niet ten minste 5% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht verloren heeft.


#### Werkzaamheid

- De combinatie naltrexon + bupropion werd geëvalueerd versus placebo en als aanvulling op levensstijladvis in verschillende studies bij patiënten met obesitas of bij patiënten met overgewicht en hypertensie, met of zonder dyslipidemie. Eén studie omvatte ook diabetespatiënten. Een meta-analyse van de gegevens toonde een gemiddelde gewichtsafname van 5 kg versus placebo. De gemiddelde studie-uitval was zeer groot (50%). In deze studies bedroeg de behandelingsduur 6 maanden tot één jaar. Verder zijn er geen gegevens over een mogelijk behoud van het effect na één

jaar of over een rebound-effect na het stoppen van de behandeling<sup>1</sup>.

- Er zijn geen studies versus andere behandelingen van overgewicht.
- Een systematische review evalueerde het effect van onder andere deze combinatie op de cardiovasculaire risicofactoren. Voor naltrexon + bupropion werd een bescheiden effect waargenomen op HDL (+ 2,5 mg/dl) en een verwaarloosbaar effect op de tailleomtrek en de glykemie<sup>2</sup>.
- Net als bij andere gewichtsbehandelingen zijn er geen gegevens over de preventie van cardiovasculaire events of mortaliteit.<sup>3,4</sup>
- NICE en La Revue Prescrire bevelen deze behandeling niet aan.


## Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten (10%) zijn: angst, slapeloosheid, agitatie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, gewrichtspijn en spierpijn. Allergische reacties, palpitaties, pijn op de borst en veranderingen in het ECG werden ook gemeld.
- Contra-indicaties zijn onder meer: ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van convulsies, bipolaire stoornis of eetstoornis (anorexia-boulimie), tumor van het centrale zenuwstelsel, ontwenning van alcohol of benzodiazepine, gelijktijdige behandeling met naltrexon, bupropion of MAO-inhibitoren, chronische opioïdeninname, ernstige leverinsufficiëntie.
- Voorzichtigheid is geboden bij suïcidaal risico, andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten, matige nierinsufficiëntie .
- In 2011 weigerde de Amerikaanse FDA eerst de vergunning voor de combinatie naltrexon + bupropion en eiste een studie om het cardiovasculaire risico te evalueren wegens een vermoeden van toename van de arteriële bloeddruk. Deze studie (LIGHT) bij 9.000 patiënten, met een voorziene duur van 5 jaar, werd voortijdig beëindigd wegens vroegtijdig lekken van tussentijdse resultaten en er werd een nieuwe studie gestart waarvan de resultaten bekend zullen zijn in 2022<sup>5-7</sup>.



Tussentijdse analyses worden gepland in de loop van een studie om, in geval van een nadelig effect van het onderzochte geneesmiddel, de studie te kunnen onderbreken. In dat geval worden de resultaten ervan gepubliceerd. Indien de studie niet stopgezet wordt, mogen deze resultaten niet verspreid worden: tijdens het verder voorzien verloop van de studie kunnen deze resultaten nog wijzigen. Publicatie van deze resultaten kan ook de patiënten en de onderzoekers beïnvloeden en zo de bewijskracht van de resultaten aantasten.

In het geval van deze studie toonden de tussentijdse resultaten een HR van 0,59 (statistisch significant in het voordeel van de combinatie). Deze resultaten werden aan het bedrijf bezorgd en vervolgens gepubliceerd. Als gevolg hiervan is de bewijskracht van de daaropvolgende resultaten te zwak en zijn deze onbruikbaar. De FDA had geen andere keuze dan opdracht te geven tot een nieuwe studie, waarvan de resultaten in 2022 gepubliceerd zullen worden.


- Geneesmiddeleninteracties zijn talrijk. Naltrexon is een opioïdantagonist en kan de werkzaamheid van opioïden verminderen. Bupropion is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal is beschikbaar voor zorgverleners<sup>8,9</sup>.

**Dosering** 1 tabl. p.d., progressief op te bouwen over 4 weken tot 4 tabl. p.d. in 2 innames

**Kostprijs** 98 € voor 112 tabletten, niet terugbetaald op 1 februari 2020.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### cariprazine (Reagila<sup>®</sup> )

**Cariprazine (Reagila<sup>®</sup> )**, hoofdstuk 10.2.4.) is een nieuw atypisch antipsychoticum, verwant aan aripiprazol, met als indicatie de behandeling van schizofrenie bij volwassenen.

**Advies van het BCFI** Cariprazine biedt geen meerwaarde in de aanpak van schizofrenie. Het risico

van ernstige ongewenste effecten en acathisie lijkt groter dan voor andere antipsychotica.

### Werkzaamheid

- Cariprazine is geëvalueerd versus placebo en was over het algemeen werkzaam op de symptomen van schizofrenie. De kwaliteit van de evidentie is over het algemeen zeer beperkt.
- Cariprazine werd geëvalueerd versus risperidon en vertoonde slechts op één eindpunt een niet-klinisch relevant verschil (reductie van 1,5 punten op een schaal van 7 tot 49 punten). Indirecte vergelijkende gegevens toonden geen verschil versus aripiprazol of risperidon<sup>10-11</sup>.

### Veiligheid

- In klinische studies kwamen acathisie, ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten vaker voor met cariprazine dan met andere antipsychotica (aripiprazol en risperidon).
- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: gewichtstoename, verminderde eetlust, dyslipidemie, slaapstoornissen, angst, acathisie, parkinsonisme, sedatie, duizeligheid, dystonie en extrapiramidale syndromen, wazig zicht, tachyarritmie, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen en creatinekinase.
- Voorzichtigheid is geboden bij de ziekte van Parkinson, convulsies, verhoogd cardiovasculair risico, diabetes, dementie.
- Het is aanbevolen alert te zijn voor het risico op zelfmoord, het optreden van acathisie, tardieve dyskinesie, oogsymptomen (cataract), maligne antipsychoticasyndroom, veranderingen in het ECG, gewichtstoename.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptie nemen tot 10 weken na het stoppen van de behandeling.
- Cariprazine heeft een lange halfwaardetijd (één week). Dit bemoeilijkt de aanpak van ongewenste effecten en vereist monitoring gedurende enkele weken bij het veranderen van doses.
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4, en in mindere mate van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-inductoren is gecontra-indiceerd. Het inhibeert ook P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.)<sup>12</sup>.

**Dosering** Begindosis van 1,5 mg p.d. in één dosis, met een maximum van 6 mg p.d.

**Kostprijs** Tussen 77 en 104 € per maand, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald op 1 februari 2020.

### tildrakizumab (Ilumetri®▼)

**Tildrakizumab (Ilumetri®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.)** is een nieuw monoklonaal antilichaam tegen interleukine 23 (IL-23), met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Het verhoogt het risico van infecties.

### Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: infecties van de bovenste luchtwegen en intestinale infecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rugpijn en pijn op de injectieplaats.
- Tildrakizumab is gecontra-indiceerd bij actieve en ernstige infecties.
- Een risico op kanker is niet uitgesloten (0,2% versus 0% met placebo).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie nemen tot 17 weken na het stoppen van de behandeling<sup>13-15</sup>.

**Dosering** Twee s.c. injecties van 100 mg op week 0 en 4, vervolgens één keer om de 12 weken.

**Kostprijs** 2.800 € voor een injectie van 100 mg, niet terugbetaald op 1 februari 2020.

## **Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

### **clodronaat (Bonefos®)**

Er is geen specialiteit meer op basis van **clodronaat (Bonefos®)**, hoofdstuk 9.5.2.). Er zijn nog andere bisfosfonaten beschikbaar voor de aanpak van osteoporose (zie Repertorium 9.5.).

### **estradiol + levonorgestrel als patch (Feminova Plus®)**

Er is geen transdermale pleister meer op basis van **estradiol + levonorgestrel (Feminova Plus®)**, hoofdstuk 6.3.2.2.) voor hormonale substitutietherapie tijdens de menopauze. Andere substitutietherapieën zijn beschikbaar (zie Repertorium 6.3.2.). Hormonale substitutietherapie dient niet systematisch te worden gestart tijdens de menopauze, maar enkel bij ernstige symptomen en gedurende een beperkte tijd (zie Repertorium 6.3. en Folia november 2019).

### **levonorgestrel voor oraal gebruik (Microlut®)**

Er is geen specialiteit meer op basis van **levonorgestrel voor oraal gebruik (Microlut®)**, hoofdstuk 6.2.2.1.) voor anticonceptie. Desogestrel, een ander progestageen, is nog beschikbaar. Voor de plaatsbepaling van de progestagenen voor anticonceptie, zie Repertorium 6.2.).

## **Andere wijzigingen**



### **Clamoxyl® IM-IV**

Clamoxyl® IM-IV is opnieuw verkrijgbaar, na een beperkte beschikbaarheid sinds juli 2019 door een tekort aan de grondstof (zie FAGG-persbericht juli 2019 en januari 2020).

### **Rotarix®, beperkte beschikbaarheid**

Het vaccin **Rotarix®** is momenteel slechts beperkt beschikbaar. De nog beschikbare doses worden voorbehouden voor het afwerken van reeds gestarte schema's. Het wordt inderdaad aanbevolen om bij zuigelingen die reeds een eerste dosis Rotarix® kregen, de vaccinatie af te werken met hetzelfde vaccin (in totaal 2 doses met een interval van minstens 4 weken). Het FAGG heeft in dit verband ook een derogatie goedgekeurd voor de invoer van buitenlandse verpakkingen van Rotarix® door het bedrijf GSK. Voor nieuwe vaccinaties tegen rotavirus kan Rotateq® gebruikt worden: 3 doses zijn noodzakelijk, met intervallen van minstens 4 weken. Voor de plaatsbepaling van het rotavirusvaccin door het BCFI, zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.10.

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

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- **Emicizumab (Hemlibra®)** en **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)**, beide nog niet gecommmercialiseerd, en **pembrolizumab (Keytruda®)**  , hoofdstuk 13.6.) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- **Larotrectinib (Vitrakvi®)**, 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 (Hemlibra®, Yescarta®, Keytruda®, Vitrakvi®).

## **Specifieke bronnen**

- 1** Naltrexone/bupropion for obesity, *Drug and Therapeutics Bulletin* (2017 Jan 1) 55 (11): 126-129.
- 2** Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis, Khera et al, *JAMA* (2016 Jan 1) 315 (22): 2424-2434.
- 3** Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension, Siebenhofer et al, *Cochrane Database Syst Rev* (2016 Jan 1) 3: CD007654.
- 4** Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity, *JAMA* (2015 Jan 1) 313: 1213-4.
- 5** Effect of naltrexone-bupropion on major cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors : a randomized clinical trial, Nissen et al, *JAMA* (2016 Jan 1) 315 (10): 990-1004.
- 6** Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion, *JAMA* (2016 Jan 1) 31 (10): 984-6.
- 7** Bupropione + naltrexone (Mysimba): trop de risques pour la perte de quelques kilos, *La Revue Prescrire* (2015 Jan 1) 35 (380): 406-12.
- 8** Mysimba®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9** Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity, NICE Technology appraisal guidance (2017 Jan 1)
- 10** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Huhn et al, *Lancet* (2019 Jan 1), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- 11** Cariprazine et schizophrénie, *La Revue Prescrire* (2019 Août 1) 39 (430): 571-73.
- 12** Reagila®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 13** Ilumetri®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 14** Tildrakizumab, *Australian Prescriber* 2019 ;42 :40-1
- 15** Tildrakizumab, een nieuwe IL-23-remmer bij plaque psoriasis, *Pharma Selecta* 2019

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Seksuele stoornissen door antidepressiva: soms lang aanhoudend, zelfs na stoppen van het geneesmiddel

Het is bekend dat antidepressiva seksuele stoornissen kunnen veroorzaken. Een evaluatie uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) toont aan dat voor de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's: citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline), en de noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers (SNRI's: duloxetine, venlafaxine) seksuele stoornissen **lang kunnen aanhouden, zelfs na het stoppen van het antidepressivum**<sup>1,2</sup>. Het is niet duidelijk hoe lang de seksuele stoornissen kunnen persisteren; dit wordt verder opgevolgd door het EMA. De meest gemelde seksuele stoornissen zijn: erectiestoornissen, verminderde libido, verminderde gevoeligheid in de genitale zone, anorgasmie en emotionele afvlakking.

Het PRAC onderzocht de beschikbare gegevens in de Europese databank EudraVigilance en in de literatuur, alsook de gegevens verstrekt door de bedrijven die deze geneesmiddelen op de markt brengen. Na evaluatie besloot het PRAC dat de SKP's en bijsluiters van de SSRI's en SNRI's aangepast moesten worden, met de vermelding dat persisterende seksuele stoornissen, ondanks stoppen van het antidepressivum, zijn gerapporteerd. Ook voor vortioxetine (een recent geïntroduceerd geneesmiddel) en clomipramine werden de gegevens onderzocht, maar er was voor deze middelen geen evidentie van persisterende seksuele stoornissen.

**Commentaar van het BCFI.** De evaluatie door het EMA kwam er op vraag van de geneesmiddelenbewakingsexperten verbonden aan de organisatie *RxISK*, een organisatie met als doel patiënten meer bewust te maken over hun medicamenteuze behandeling en om gegevens te verzamelen (via meldingen van patiënten) over ongewenste effecten van geneesmiddelen<sup>3</sup>. Dapoxetine, eveneens een SSRI maar met als indicatie 'premature ejaculatie', werd niet onderzocht, maar gelijkaardige ongewenste effecten zijn niet uit te sluiten; in de SKP worden sommige seksuele stoornissen als ongewenst effect vermeld.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> PRAC recommendation adopted at the 13-16 May 2019, via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf)

<sup>2</sup> Antidépresseurs IRS : troubles sexuels persistants. *La Revue Prescrire* 2019; 39: 743

<sup>3</sup> RxISK <https://rxisk.org/ema-acknowledges-persistent-sexual-dysfunction-after-ssris-snrirs/>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Nieuwe onlineformulieren voor het melden van ongewenste effecten

Het FAGG heeft nieuwe onlineformulieren voor gezondheidszorgbeoefenaars om ongewenste effecten van geneesmiddelen te melden: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be). Deze zijn logischer opgesteld en gebruiksvriendelijk. Ook de aanmeldingsprocedure is vereenvoudigd. Een login is niet langer vereist. Je hebt wel de mogelijkheid om in te loggen met je E-ID en zo een overzicht van je meldingen te bewaren.

Meer info vind je op de website van het FAGG.

Meer weten over het melden van ongewenste effecten? Onze e-learning 'Melden van ongewenste effecten' gidst je nu ook stap voor stap door het nieuwe onlineformulier.

### 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](mailto:redactie@bcfi.be))

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.