FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19: Pfizer-vaccin (Comirnaty®) nu ook Europees vergund voor vaccinatie van 12- tot 15-jarigen

COVID-19: colchicine blijkt ook na publicatie van de ColCORONA-studie geen behandelingsoptie

Controversiële FDA-goedkeuring van anti-Alzheimermiddel aducanumab

FOCUS

Antihormonale behandeling voor primaire preventie van borstkanker

Het beschermend effect van antihormonale behandeling in de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd risico moet afgewogen worden tegen de risico's en tegen het feit dat een effect op de mortaliteit niet is aangetoond.

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): positieve gegevens

Er verschenen positieve gegevens over de bescherming tegen baarmoederhalskanker door vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV), en over de afwezigheid van een causaal verband tussen HPV-vaccinatie en syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie.

80+

Urineweginfecties bij ouderen

Urineweginfecties zijn de voornaamste reden voor het voorschrijven van antibiotica bij ouderen. Omdat de diagnostiek bij deze populatie moeilijk is, is de eventuele medicamenteuze aanpak niet altijd de correcte, en de gebruikte geneesmiddelen kunnen aanleiding geven tot ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen en resistentie-ontwikkeling.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- indacaterol + glycopyrronium + mometason (Enerzair®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- erenumab (Aimovig®▼) en galcanezumab (Emgality®▼)
- esketamine nasaal (Spravato®▼)
- teduglutide (Revestive®▼)

Terug op de markt

- cefadroxil siroop (Duracef®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- canagliflozine + metformine (Vokanamet®)
- flurazepam (Staurodorm®)
- naftidrofuryl (Praxilene®)
- nefopam (Acupan®)
- neostigmine (Prostigmine®)
- sorbitol voor oraal gebruik (Sorbitol Delalande®)
- verteporfine (Visudyne®)

Andere wijzigingen

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

GENEESMIDDELENBEWAKING

Bisfosfonaten en risico van atypische femurfracturen

Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking herinnert aan het zeer zeldzame risico van atypische femurfracturen tijdens behandeling met een bisfosfonaat.

Nieuws

Deze maand in de Folia

Bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker (bijvoorbeeld na een familiale anamnese) kan soms een antihormonale behandeling voor primaire preventie overwogen worden, hoewel dit geen officiële indicatie is. In dit artikel bespreken we de criteria waarop kan gesteund worden om een dergelijke preventieve behandeling te starten, de keuze van de antihormonale behandeling (selectieve oestrogeenreceptormodulatoren, aromatase-inhibitoren) en de risicobeoordeling.

Een recente studie suggereert dat HPV-vaccinatie (humaan papillomavirus), waarvan bekend is dat het beschermt tegen premaligne cervicale laesies, ook een beschermend effect heeft tegen baarmoederhalskanker. Een andere studie toont geen verband tussen HPV-vaccinatie en optreden van syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie (zoals het complex-regionaal pijnsyndroom of het chronisch-vermoeidheidssyndroom). In de twee besproken studies ging het over het quadrivalent vaccin.

Verder berichten we ook over geneesmiddelenbewaking en de COVID-19-vaccins. Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze webpagina COVID-19 update.

Focus

Antihormonale behandeling voor primaire preventie van borstkanker

Antihormonale geneesmiddelen worden na borstkankeroperaties standaard gegeven bij hormoongevoelige tumoren om het aantal recidieven te verminderen. Maar ook in de primaire preventie bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker vermindert een antihormonale behandeling gedurende 5 jaar de incidentie van borstkanker. Ook jaren na het stoppen van deze behandeling blijft het risico verlaagd. Er werd echter geen effect aangetoond op de mortaliteit. De primaire preventie van borstkanker staat niet als indicatie in de Belgische SKP's (*off label* gebruik) en wij geven hier dan ook alleen algemene informatie en proberen de onzekerheden te belichten.
Indien beslist wordt om een antihormonale behandeling op te starten, zal de keuze van het geneesmiddel afhangen van de menopauzale status en het profiel van de ongewenste effecten. Voor tamoxifen is er vooral een verhoogd risico op endometriumkanker en veneuze trombo-embolie tijdens de behandeling. Raloxifen is veiliger dan tamoxifen maar ook minder werkzaam. Voor de aromatase-inhibitoren is er vooral een verhoogd risico van musculoskeletale pijn en osteoporose. De risico-batenverhouding dient bij elke vrouw met een verhoogd risico van borstkanker besproken te worden.

Profylactische heelkunde heeft in de primaire preventie van borstkanker een plaats bij vrouwen met een **hoog risico** (zie verder in de richtlijn van NICE voor een definitie) op borstkanker, vooral bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie die een sterk verhoogd risico hebben. Een intensieve preventieve controle en een antihormonale behandeling zijn alternatieven voor vrouwen die niet kiezen voor chirurgie of hiervoor niet in aanmerking komen.

Buitenlandse richtlijnen bevelen het gebruik van antihormonale geneesmiddelen aan voor de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een **verhoogd risico** van borstkanker, al is dit in België *off label*[1,2]. In deze context zijn volgende antihormonale behandelingen onderzocht: de selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM) tamoxifen en raloxifen, en de aromatase-inhibitoren anastrozol en exemestan. In dit artikel bespreken we hun risico-batenverhouding.

Wie komt in aanmerking?

Studies in de primaire preventie van borstkanker gebruikten verschillende inclusiecriteria, wat het definiëren van een te behandelen populatie bemoeilijkt. In deze studies, die ongeveer 20 jaar geleden werden opgestart, werd nog weinig gescreend voor gen-mutaties die geassocieerd zijn met een sterk verhoogd risico van borstkanker (bv. BRCA 1/2). Voor de klinische praktijk is het niet duidelijk wat de optimale leeftijd is om vrouwen te identificeren of wat de optimale frequentie is voor een risicobepaling[3]. Vanaf welk risico vrouwen in aanmerking komen voor antihormonale behandeling blijft een individuele afweging waarin zowel medische als persoonlijke aspecten belangrijk zijn.

Een NICE-richtlijn over de aanpak van familiaal voorkomende borstkanker beveelt antihormonale behandeling aan voor vrouwen die niet in aanmerking komen voor profylactische heelkunde of dit weigeren[1]. Deze aanbeveling geldt voor vrouwen met een **hoog risico** op borstkanker gedefinieerd als een levenslang risico > 30% of een 10-jaarrisisco vanaf de leeftijd van 40 jaar van > 8%. Een antihormonale behandeling kan overwogen worden vanaf een **matig risico** op borstkanker.

De richtlijn van USPTSF (*US Preventive Services Task Force*) beveelt antihormonale behandeling aan bij asymptomatische vrouwen ≥ 35 jaar met een verhoogd risico van borstkanker en een laag risico op ongewenste effecten[2]. In deze richtlijn wordt geen afkappunt vooropgesteld vanaf wanneer vrouwen in aanmerking komen, maar wordt er gesteld dat de risico-batenverhouding van een antihormonale behandeling vermoedelijk positief is bij vrouwen met hogere risico's, zoals een 5-jaarrisico op invasieve borstkanker van minstens 3%.

Antihormonale behandeling: keuze, behandelingsduur en duur van werkzaamheid?

De risico-batenverhouding voor antihormonale behandeling bij vrouwen met een "hoog risico" (zie hoger) op borstkanker is positief[1,2]. Cijfers voor werkzaamheid ter preventie van borstkanker en voor de belangrijkste risico's uitgedrukt per 1.000 vrouwen na 5 jaar behandeling komen verder in de tekst aan bod. Een **behandelingsduur** van 5 jaar wordt aanbevolen[1]. Na het stoppen van de behandeling blijft een beschermend effect aanwezig. Voor tamoxifen en anastrozol zijn er gegevens die dit aantonen tot respectievelijk 16 jaar en 10,9 jaar na starten van de behandeling. Een antihormonale behandeling als primaire preventie heeft echter geen bewezen effect op de **mortaliteit door borstkanker** of **totale mortaliteit**. De studies beschikten echter over onvoldoende power en opvolgingstijd om een verschil in mortaliteit te kunnen aantonen. Anderzijds kan een hogere mortaliteit als gevolg van de antihormonale behandeling, bv. door endometriumkanker bij tamoxifen, niet uitgesloten worden.

De keuze van antihormonale behandeling is in de eerste plaats afhankelijk van de **menopauzale status**. Daarnaast zal het **profiel**

van de ongewenste effecten van tamoxifen (veneuze trombo-embolie (VTE), endometriumkanker) en de aromotase-inhibitoren (osteoporose) vooral de keuze bepalen. Er zijn gegevens die erop wijzen dat het verhoogd risico van VTE en endometriumkanker bij tamoxifen meer uitgesproken is bij vrouwen ouder dan 50 jaar en dat het risico normaliseert na stoppen van de behandeling[3]. Raloxifen is minder werkzaam dan tamoxifen maar heeft een minder hoog risico op VTE en geen verhoogd risico op endometriumkanker. Zie verder voor meer details.

Bij **premenopauzale vrouwen** wordt alleen tamoxifen aanbevolen, gezien het ontbreken van studies met raloxifen in deze populatie en het werkingsmechanisme van de aromatase-inhibitoren (zie Folia januari 2021).
Bij **postmenopauzale vrouwen** wordt in afwezigheid van ernstige osteoporose anastrozol aanbevolen. Bij ernstige osteoporose of wanneer een patiënte geen anastrozol wenst, wordt tamoxifen aanbevolen op voorwaarde dat er geen voorgeschiedenis of een verhoogd risico van VTE of endometriumkanker aanwezig is. Indien tamoxifen niet wenselijk is, kan raloxifen overwogen worden bij vrouwen bij wie de uterus nog ter plaatse en die geen voorgeschiedenis of een verhoogd risico van VTE hebben[1].

Een aantal gegevens uit primaire-preventiestudies

Selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM)

Tamoxifen versus placebo

In een meta-analyse van de Amerikaanse AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) concludeert men dat het aantal gevallen van invasieve borstkanker daalt met 7 (95%-BI 4-12) per 1 000 vrouwen na 5 jaar gebruik van tamoxifen vergeleken met placebo[3]. Tamoxifen verhoogt het risico op endometriumkanker, veneuze trombo-embolie (VTE) en cataract met respectievelijk 4 (1-8) gevallen, 5 (2-9) gevallen en 26 (5-50) gevallen op 1.000 vrouwen na 5 jaar gebruik. De SERM zijn geassocieerd met een lager risico op osteoporose. Men berekent voor tamoxifen 3 (0,2-5) niet-vertebrale fracturen minder op 1.000 vrouwen. Voor het aantal vertebrale fracturen is er geen verschil met placebo.
Er zijn gegevens die suggereren dat, met behoud van werkzaamheid, lagere dosissen dan de standaarddosis van 20 mg/dag tamoxifen het risico op ongewenste effecten vermindert. Dit dient echter verder onderzocht te worden.

Raloxifen versus placebo

De meta-analyse van AHRQ concludeert dat met raloxifen 9 (3-15) gevallen van invasieve borstkanker op 1.000 vrouwen vermeden worden na 5 jaar gebruik[3]. Daarnaast zijn er 7 (0,3-17) extra gevallen van VTE en 7 (5-9) vertebrale fracturen minder op 1.000 vrouwen. Er is geen verschil met placebo voor het aantal niet-vertebrale fracturen en gevallen van cataract.

Tamoxifen versus raloxifen

Tamoxifen werd in één RCT rechtstreeks vergeleken met raloxifen bij postmenopauzale vrouwen. In deze studie was tamoxifen na een mediane opvolgingsduur van 6,7 jaar werkzamer: er waren 5 (1-9) gevallen van invasieve borstkanker minder op 1.000 vrouwen dan met raloxifen na 5 jaar gebruik. Raloxifen gaf daarentegen geen verhoogd risico op endometriumkanker en een lager risico op VTE vergeleken met tamoxifen. Het ging om 4 (1-7) gevallen van VTE minder op 1.000 vrouwen.

Aromatase-inhibitoren versus placebo

In de primaire preventie van borstkanker werden er voor de aromatase-inhibitoren één RCT met exemestan (MAP 3-studie) en één RCT (IBIS-II studie) met anastrozol uitgevoerd[9,10]. Er werd een behandelingsduur van 5 jaar voorzien. De meta-analyse van AHRQ rapporteert voor de aromatase-inhibitoren als groep 16 (8-24) gevallen van invasieve borstkanker minder op 1.000 postmenopauzale vrouwen na 5 jaar gebruik vergeleken met placebo.
De langetermijngegevens van de IBIS-II studie met anastrozol werden gepubliceerd na de publicatie van de AHRQ meta-analyse[11]. Na een mediane opvolgingsduur van 10,9 jaar (behandelingsduur van 5 jaar inbegrepen) bedroeg de *number needed to treat* (NNT) in de IBIS-II studie 29 (zie meer info).
De aromatase-inhibitoren zijn geassocieerd met musculoskeletale pijn, osteoporose en mogelijk een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. RCT's uitgevoerd in de primaire preventie van borstkanker toonden echter geen verhoogd risico op fracturen of cardiovasculaire ziekte vergeleken met placebo.

Tamoxifen versus aromatase-inhibitoren

Er zijn geen RCT's die SERM rechtstreeks vergelijken met aromatase-inhibitoren. Op basis van een indirecte vergelijking (via een netwerkmeta-analyse) in een Cochrane review, lijken de aromatase-inhibitoren meer bescherming te bieden tegen het optreden van borstkanker[12]. De evidentie is echter van lage kwaliteit.

Commentaar

- Antihormonale behandeling wordt bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker weinig voorgeschreven in de primaire preventie, ook niet in de Verenigde Staten waar tamoxifen en raloxifen door de FDA (*Food and Drug Administration*) goedgekeurd zijn voor deze indicatie. Het risico van ernstige ongewenste effecten, vooral met tamoxifen, in een gezonde populatie blijft een belangrijke zorg, vooral in afwezigheid van een bewezen effect op de mortaliteit. Daarnaast zijn er andere barrières om deze preventieve behandeling op te starten, zoals twijfels over welke vrouwen in aanmerking komen. De beslissing dient, na een uitvoerige bespreking, te worden genomen op een individuele basis met afwegen van de voor- en nadelen.
- Alle antihormonale geneesmiddelen kunnen ongewenste effecten (bv. warmteopwellingen, nachtzweten en voor aromatase-inhibitoren ook gewrichtsklachten) geven die een impact hebben op de levenskwaliteit. Als gevolg hiervan is een lage therapietrouw (niet alleen in de primaire preventie) een gekend probleem. Het bespreken, controleren en opvangen van deze klachten is belangrijk voor een goede therapietrouw waarbij het wisselen van de antihormonale behandeling (bv. tussen tamoxifen en anastrozol) soms een optie is. Daarbij valt op te merken dat in studies ongewenste effecten zoals artralgie en vasomotorische klachten ook frequent voorkwamen in de placebogroep.

Conclusie

Het beschermend effect van antihormonale behandeling in de primaire preventie van borstkanker moet bij elke patiënt individueel afgewogen worden tegen de verschillende potentiële ongewenste effecten en het feit dat een effect op de mortaliteit niet kon aangetoond worden in de beschikbare studies. Deze afweging kan alleen nadat de patiënte heel wat informatie kreeg en volledig betrokken wordt in de beslissing.

Bronnen

1 Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Nov.

2 US Preventive Services Task Force. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019;322(9):857–867.

3 Nelson HD, Fu R, Zakher B, McDonagh M, Pappas M, Stillman L. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Sep. Report No.: 19-05249-EF-1.

4 Verleye L, Desomer A, Gailly J, et al. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren - welke beeldvorming gebruiken? Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 172A. D/2011/10.273/90

5 Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):67-75.

6 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006 Jun 21;295(23):2727-41.

7 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Jun;3(6):696-706.

8 Wickerham DL, Cecchini RS, Vogel VG, et al. Final updated results of the NRG Oncology/NSABP Protocol P-2: Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) in preventing breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2015;33:1500-.

9 Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2381-91.

10 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.

11 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):117-122.

12 Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 29;4(4):CD012191.

Focus

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): positieve gegevens

- Een Zweedse observationele studie (NEJM, 2020) geeft **aanwijzingen van een beschermend effect van HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker** (en dus niet enkel bescherming tegen de premaligne laesies, wat reeds lang gekend is), met de grootste winst wanneer werd gevaccineerd vóór de leeftijd van 17 jaar. Hieronder enkele details.
- Een Deense observationele studie (BMJ, 2020) toont **geen causaal verband tussen HPV-vaccinatie en optreden van syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie**: chronisch-vermoeidheidssyndroom, complex-regionaal-pijnsyndroom en posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom. Hieronder enkele details.

Beide studies betroffen het 4-valent HPV-vaccin, dat niet meer beschikbaar is (zie "Commentaren"). Deze observationeel verkregen resultaten zijn minder sterk qua bewijskracht dan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, maar het zijn op dit ogenblik de enige studiegegevens over het effect van de vaccinatie op het optreden van baarmoederhalskanker. Voor zeldzame en/of laattijdige ongewenste effecten zijn observationeel verkregen gegevens meestal de 'best evidence' waarover we beschikken.

De Zweedse studie over bescherming tegen baarmoederhalskanker door HPV-vaccinatie

- **Kernboodschap.** Een Zweedse cohortstudie[1] bij meisjes en vrouwen die gevolgd werden tot en met de leeftijd van 30 jaar toont een uitgesproken daling van het aantal gevallen van baarmoederhalskanker wanneer zij tussen de leeftijd van 10 en 30 jaar het 4-valent HPV-vaccin kregen. De winst op het optreden van baarmoederhalskanker was het grootst (relatief risico van 0,12) wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 17 jaar.

- **Waarom is deze studie belangrijk?** Er is duidelijk aangetoond dat vaccinatie tegen HPV (met het 2-valent, 4-valent of 9-valent) beschermt tegen premaligne (hooggradige) cervicale laesies. Gegevens over bescherming tegen baarmoederhalskanker ontbraken echter.

- **Opzet van de studie.** Zweedse, retrospectieve cohortstudie.

- **Resultaten in het kort.**
  - De **cumulatieve incidentie van baarmoederhalskanker tot en met de leeftijd van 30 jaar** bedroeg 94 gevallen per 100.000 niet-gevaccineerde vrouwen, versus 47 gevallen per 100.000 gevaccineerde vrouwen.
  - Het **relatief risico van baarmoederhalskanker** bij de gevaccineerde vrouwen t.o.v. de niet-gevaccineerde vrouwen bedroeg 0,51 [95%-BI: 0,32-0,82]. Wanneer **gecorrigeerd** werd voor een aantal variabelen (bv. sociale karakteristieken van het meisje/de vrouw) en rekening werd gehouden met de **leeftijd van vaccinatie**, bedroeg het relatief risico 0,12 [95%-BI: 0,00 tot 0,34] wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 17 jaar, en 0,47 (95%-BI 0,27 tot 0,75) wanneer gevaccineerd werd tussen 17 en 30 jaar.

- **Beperkingen van de studie.**
  - Observationele, retrospectieve studie, met de inherente beperkingen van bias en verstorende variabelen. De onderzoekers wijzen erop dat niet gecorrigeerd werd voor variabelen zoals rookgedrag, seksuele activiteit, obesitas, gebruik van orale anticonceptiva, die eveneens worden geassocieerd met een risico van baarmoederhalskanker.
  - De gegevens gaan over het 4-valente vaccin (zie "Commentaren").

De Deense studie over HPV-vaccinatie en syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie

- **Kernboodschap.** Een Deense observationele studie[2] bij meisjes en vrouwen van 10 tot 44 jaar vond geen causaal verband tussen vaccinatie met het 4-valent HPV-vaccin en optreden, binnen het jaar na de vaccinatie, van syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie (chronisch-vermoeidheidssyndroom, complex-regionaal-pijnsyndroom en posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom).
- **Waarom is deze studie belangrijk?** Op basis van case reports werd gesuggereerd dat het HPV-vaccin geassocieerd is met syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie. Het EMA besloot reeds in 2015 dat er geen evidentie is dat de HPV-vaccins (2-valent, 4-valent, 9-valent) complex-regionaal-pijnsyndroom of posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom uitlokken. Sindsdien verschenen observationele studies, vooral over chronisch vermoeidheidssyndroom en over het 2-valent vaccin, steeds zonder aanwijzingen van een causaal verband. De hier besproken observationele studie gaat over het 4-valent vaccin en de gegevens werden verzameld in een grote populatie van vrouwen, met gegevens die uniform werden verzameld.
- **Opzet van de studie:** Deense studie, analyse van gevallen.

- **Resultaten in het kort.**
  - Het risico van de drie onderzochte syndromen was niet verhoogd binnen het jaar na de vaccinatie ten opzichte van geen vaccinatie: *rate ratio* van 0,99 (95%-BI 0,74-1,32). Ook wanneer elk syndroom apart werd geanalyseerd, werd geen toename van het risico gevonden.
- **Beperkingen van de studie.**
  - Observationele studie, met de inherente beperkingen van bias en verstorende variabelen. De onderzoekers wijzen erop dat de diagnose van deze syndromen complex is, en dat misclassificatie niet kan uitgesloten worden. De gegevens gaan enkel over het 4-valente vaccin (zie "Commentaren").

Enkele commentaren

- In België kunnen meisjes sinds 2011 (Vlaamse Gemeenschap, 1ste jaar secundair onderwijs) / 2012 (Franse Gemeenschap, 2de jaar secundair onderwijs) gratis worden gevaccineerd tegen HPV. In de periode 2011-2018 werd het 2-valent of het 4-valent vaccin gebruikt (wisselend over de jaren en verschillend tussen de Gemeenschappen). Sinds 2019 wordt in beide Gemeenschappen het 9-valent vaccin gebruikt. De hier besproken studies betreffen het 4-valent HPV-vaccin, dat niet meer beschikbaar is.
- Bijkomende studies naar de bescherming tegen baarmoederhalskanker met het 2-valente en het 9-valente vaccin zijn gewenst en kunnen duidelijkheid geven over een mogelijk verschil in bescherming tegen baarmoederhalskanker.
- De Zweedse studie laat, door een nog te korte follow-up, niet toe om een uitspraak te doen over een verschil in bescherming tegen baarmoederhalskanker indien er gevaccineerd wordt op de leeftijd van 12 à 13 jaar of 13 à 17 jaar.
- Deze observationeel verkregen resultaten zijn veel minder sterk qua bewijskracht dan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, maar het zijn op dit ogenblik de enige studiegegevens over het effect van de vaccinatie op het optreden van baarmoederhalskanker. Voor zeldzame en/of laattijdige ongewenste effecten zijn observationeel verkregen gegevens meestal de 'best evidence' waarover we beschikken.
- We verwijzen naar het **Repertorium hoofdstuk 12.1.1.11.** voor de Plaatsbepaling en voor een samenvatting van het Advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie tegen HPV.
- De **Wereldgezondheidsorganisatie** lanceerde in november 2020 een campagne om baarmoederhalskanker te elimineren, dit door wereldwijd in te zetten op de vaccinatie van jonge meisjes, op het verder zetten van regelmatige screening, en op adequate behandeling van precancereuze letsels en van invasieve kankers. De impact van baarmoederhalskanker is het grootst in lage- en midden-inkomenslanden, waar de incidentie en de gerelateerde morbiditeit en mortaliteit veel hoger is dan in hoge-inkomenslanden.

Specifieke bronnen

1 Lei J, Ploner, A, Elfström KM et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-8 (doi: 10.1056/NEJMoa1917338)

2 Hviid A, Thorsen NM et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. BMJ 2020;370:m2930 (doi: 10.1136/bmj.m2930)

Nieuws

COVID-19: Pfizer-vaccin (Comirnaty®) nu ook Europees vergund voor vaccinatie van 12- tot 15-jarigen

Na de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), geeft ook het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een gunstig advies voor het gebruik van Comirnaty® (Pfizer-vaccin) bij adolescenten van 12 tot 15 jaar[1]. Het Pfizer-vaccin was reeds vergund voor gebruik vanaf de leeftijd van 16 jaar. De andere COVID-19-vaccins (COVID-19 Vaccine Moderna®, Vaxzevria®, Janssen COVID-19 Vaccine®) zijn vergund voor gebruik vanaf de leeftijd van 18 jaar.
De vergunning voor gebruik bij 12- tot 15-jarigen van het Pfizer-vaccin **is gebaseerd op** de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij **ongeveer 2.200 12- tot 15-jarigen (allemaal uit de VS)**. Het gaat om een **uitbreiding van de fase 2/3-studie** waarvan de resultaten bij personen van 16 jaar en ouder eind vorig jaar werden gepubliceerd in de NEJM en werden besproken in Folia januari 2021. De inclusie van de adolescenten in de studie gebeurde tussen 15 oktober 2020 en 12 januari 2021. De **resultaten bij de 12- tot 15-jarigen** werden op 27/05/21 **gepubliceerd in de NEJM**[2]. Ook EMA (SKP) en FDA geven details[3,4].

Enkele details over werkzaamheid en veiligheid (fase 2/3-studie)

- **Vaccinatieschema**: 2 intramusculaire injecties met een interval van 21 dagen (zoals in de SKP).
- De **bescherming tegen optreden van symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 7 dagen na de 2de dosis** (primair eindpunt, analyse bij de personen zonder bewijs van eerdere SARS-CoV2-infectie) bedroeg 100% (95%-BI van 75,3 tot 100%). Er waren 0 COVID-19 gevallen/1.005 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 16 gevallen/978 personen in de placebogroep.
- De **immuunrespons** (antilichaamtiter 1 maand na de 2de dosis, gemeten bij een random steekproef van personen uit de fase 2/3-studie) was hoger bij de 12-15-jarigen (n = 190) dan bij de 16-25-jarigen (n = 170), en voldeed aan de vooropgestelde criteria van "non-inferiority".
- **Ongewenste effecten** (follow-up tot minstens 2 maanden na de 2de dosis):
  - De meest voorkomende ongewenste effecten (lokaal en systemisch) bij de 12- tot 15-jarigen waren dezelfde als bij de personen van 16 jaar en ouder. Gezien de studiegroep slechts een beperkt aantal kinderen betreft kunnen zeldzame ongewenste effecten met deze studie niet opgespoord worden.
  - Er zijn de **ongewenste effecten als gevolg van reactogeniteit**: lokale en systemische ongewenste effecten als gevolg van de acute reactie van het immuunsysteem. Voor deze ongewenste effecten is het oorzakelijk verband meestal duidelijk, en ze treden meestal op binnen de 7 dagen en verdwijnen ook snel (meestal binnen de 2 dagen). Deze ongewenste effecten treden frequent op.
  - **Lokale ongewenste effecten**: pijn ter hoogte van injectieplaats na de 1ste dosis: 86% in de vaccingroep vs 23% in de placebogroep waarvan respectievelijk 1,5% vs 0% ernstig (bij de 16- tot 25-jarigen: 3,4% vs 0%). De incidentie was iets lager na de 2de dosis.
  - **Systemische ongewenste effecten**: na de 1ste dosis (vaccingroep vs placebogroep): vermoeidheid (60% vs 41%), hoofdpijn (55% vs 35%), rillingen (28% vs 10%), spierpijn (24% vs 13%), koorts (10% vs 1%), gewrichtspijn (10% vs 7%). De incidenties waren iets hoger na de 2de dosis. Deze events waren meestal mild tot matig, en verdwenen binnen de 2 dagen. De incidenties zijn vergelijkbaar met de incidenties bij de 16-25-jarigen. Ook zijn ze te vergelijken met de incidenties bij de grotere groep van 16-55-jarigen [zie Folia januari 2021].
  - **Lymfadenopathie**: 0,8% in de vaccingroep versus 0,2% (placebogroep). Dit was frequenter dan bij de 16-25-jarigen.
  - Er zijn dan nog de **andere ongewenste effecten**: hierbij is (aanvankelijk) meestal enkel een tijdsrelatie met de vaccinatie duidelijk en is het oorzakelijk verband moeilijker te bepalen. Deze aan het vaccin gerelateerde ongewenste effecten traden op bij 3% in de vaccinatiegroep en bij 2% in de placebogroep. Bij 0,6% waren deze ongewenste effecten ernstig vs bij 1,7% voor de 16- tot 25-jarigen. Deze ongewenste effecten worden in het artikel niet verder gedetailleerd.
  - Er traden geen anafylactische reacties op.

Enkele commentaren

- EMA[1,5] en FDA[6] evalueren op dit ogenblik een **signaal van pericarditis en myocarditis na toediening van de mRNA-vaccins** (Pfizer-vaccin, Moderna-vaccin). Deze evaluatie komt er na de rapportering van enkele gevallen, vooral bij mannelijke adolescenten en jongvolwassenen. Een oorzakelijk verband is op dit ogenblik niet bewezen. **We berichten hierover verder zodra meer details bekend zijn.**
- De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft nog geen aanbeveling gedaan over de vaccinatie tegen COVID-19 van 12- tot 15-jarigen (situatie op 07/06/21).
- **Commentaar van het BCFI.** De beslissing om 12- tot 15-jarigen op te nemen als doelgroep voor de vaccinatie tegen COVID-19

moet gebaseerd zijn op een evaluatie van de risico-batenverhouding, rekening houdende met de volgende elementen:

- De individuele winst die er te verwachten is van vaccinatie van deze jonge leeftijdsgroep is beperkt aangezien de kans op ernstige ziekte door COVID-19 zeer gering is.
- Enerzijds is het belang van de bijdrage van de 12-15 jarigen aan de "groepsimmuniteit" kleiner naarmate het aandeel gevaccineerden bij de oudere groep groter is. Anderzijds is een hoger percentage gevaccineerden nodig voor de groepsimmuniteit naarmate besmettelijkere varianten (gamma en delta: Braziliaanse en Indiase; mogelijk ook nog nieuwere) aanwezig zijn in een populatie.
- Het signaal van pericarditis en myocarditis, hoewel nog onduidelijk qua causaliteit, moet mee worden genomen in de afweging.

Nota. Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. EMA: First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU.News 28/05/21.
2. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. NEJM, online op 27/05/21. Doi: 10.1056/NEJMoa2107456
3. EMA: SKP Comirnaty®. Via EPAR.
4. FDA: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. Newsrelease 10/05/21, en "FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE".
5. EMA, News 07/05/21.
6. FDA, update van 27/05/21, en update van 28/05/21.

80+

Urineweginfecties bij ouderen

De diagnose van een urineweginfectie is bij oudere patiënten complex vanwege de hoge frequentie van chronische urinaire symptomen (zoals urine-incontinentie) en cognitieve stoornissen. Bij geïnstitutionaliseerde bejaarden wordt een asymptomatische bacteriurie, die geen behandeling behoeft, vaak verkeerdelijk aanzien voor een urineweginfectie. *Antimicrobial stewardship* programma's* stellen beslissingsalgoritmen voor om onnodig gebruik van antibiotica te beperken en de juiste klinische indicaties te bepalen. Als de diagnose van urineweginfectie onduidelijk is, voert men best een afwachtend beleid. Het uitstellen van een antibioticabehandeling voor een urineweginfectie kan echter wel leiden tot ernstige complicaties. Bij niet-gecompliceerde urineweginfecties wordt een smalspectrum-antibioticum aanbevolen en bij gecompliceerde urineweginfecties een antibioticum met een goede weefselpenetratie. In het Formularium Ouderenzorg werden op basis van de BAPCOC-aanbevelingen twee antibiotica geselecteerd voor empirische startbehandeling: trimethoprim voor niet-gecompliceerde urineweginfecties, en levofloxacine voor gecompliceerde urineweginfecties, met, indien levofloxacine gecontra-indiceerd is, amoxicilline-clavulaanzuur als alternatief. De duur van de behandeling hangt af van het geslacht van de patiënt en van de aanvankelijk veronderstelde diagnose.

Wat betekent de moeilijke diagnostiek bij ouderen?

Urineweginfecties zijn de meest voorkomende infecties bij 65-plussers; heel vaak gaat het om cystitis[1]. Symptomen die mogelijk wijzen op een urineweginfectie zijn: pollakisurie, mictiedrang met soms incontinentie, pijnlijke mictie, dysurie en suprapubische gevoeligheid. Infecties van de bovenste urinewegen (pyelonefritis) kunnen daarnaast ook gepaard gaan met koorts, rillingen en pijn of gevoeligheid ter hoogte van de flanken. De diagnose wordt bevestigd door een urinekweek[2]. De meeste urineweginfecties bij 65-plussers worden veroorzaakt door *Escherichia coli*. Andere mogelijke ziekteverwekkers zijn vooral *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* en *Enterococcus faecalis*[3].
Men spreekt van een **asymptomatische bacteriurie** bij aanwezigheid van micro-organismen in de urine zonder klinische symptomen of klachten.

Bij oudere patiënten is de diagnostiek moeilijk. Door de hogere prevalentie van chronische urinaire klachten (zoals urine-incontinentie) en cognitieve stoornissen, is het moeilijker om specifieke symptomen van urineweginfecties te identificeren. Bovendien leidt de hoge prevalentie van asymptomatische bacteriurie in deze populatie vaak tot overdiagnose en onnodige behandelingen[4]. De diagnose gebeurt dus best gestandaardiseerd, in sequentiële stappen.

Antimicrobial stewardship programma's* hebben geleid tot de ontwikkeling van algoritmen die de diagnostiek ondersteunen en helpen bepalen in welke situaties diagnostische tests nodig zijn[6,7,8,9]. Onderzoek in woonzorgcentra toonde aan dat het gebruik van klinische algoritmen het aantal antibioticavoorschriften voor vermoede urineweginfecties vermindert[6].

De klinische kenmerken op zich zijn echter onvoldoende om te beslissen tot verdere diagnostische exploratie. Ze moeten worden aangevuld met kennis over hun vooraf bestaande aanwezigheid, evolutie en kenmerken bij de individuele patiënt. Een verzorger die de patiënt goed kent, kan hier een belangrijke rol spelen.

- Ouderen kunnen chronisch klachten t.h.v. de lagere urinewegen hebben. Het is belangrijk dat de arts de gebruikelijke symptomen van de patiënt kent zodat hij elke belangrijke en aanhoudende verandering in de toestand van de patiënt kan herkennen.
- Niet-specifieke symptomen zoals functionele achteruitgang en gedragsveranderingen of veranderingen in de mentale toestand, zijn vaak al aanwezig bij ouderen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat deze tekenen/symptomen geen betrouwbare voorspellers zijn van urineweginfecties[10]. Bij patiënten met reeds bestaande cognitieve stoornissen is het klinische vermoeden van urineweginfectie vaak gebaseerd op het optreden van *nieuwe symptomen*, die kunnen worden opgemerkt door de verzorger of de arts die de patiënt goed kent.

* *Antimicrobial stewardship* programma's zijn programma's die ontwikkeld zijn met als doel resistentie tegen antibiotica tegen te gaan.

Aanpak van urineweginfecties

- Een antibioticabehandeling wordt na diagnose van een urineweginfectie bij ouderen steeds aanbevolen.
- Heel wat studies suggereren dat de behandeling van asymptomatische bacteriurie geen klinisch voordeel oplevert en wijzen op de mogelijke belangrijke ongewenste effecten, de kosten van een dergelijke behandeling en de kans op selectie van

multiresistente organismen (*Multi Drug Resistant Organism* of MDRO). Bovendien kunnen deze behandelingen verantwoordelijk zijn voor infecties met *Clostridium difficile*[4].

- "Proefbehandelingen" met antibiotica worden afgeraden. Het is dus belangrijk de diagnose van urineweginfectie goed te onderbouwen.
- Wanneer de **diagnose van urineweginfectie onduidelijk** is (bv. pyurie en bacteriurie bij onduidelijke symptomen), kan het bij niet-ernstig zieke patiënten zinvol zijn om de antibioticabehandeling 1 week uit te stellen met opvolging[2], aangezien binnen die tijd de symptomen spontaan verbeteren bij 25% tot 50% van de oudere vrouwen[11].

- **Bij langdurig geïnstitutionaliseerde ouderen** zijn er minimumcriteria voor het starten van antibiotica bij urineweginfecties[12].
  - Patiënten *met* verblijfskatheter: een antibioticabehandeling is aangewezen wanneer ten minste één van de volgende symptomen aanwezig is: koorts, slagpijn in de flank, rillingen of begin van delier.
  - Patiënten *zonder* verblijfskatheter: een antibioticabehandeling is aangewezen wanneer ten minste twee symptomen aanwezig zijn (koorts of acute dysurie + één van de volgende symptomen: nieuwe of toenemende drang om te urineren, pollakisurie, suprapubische pijn, hematurie, slagpijn in de flank of urine-incontinentie).
- Oudere patiënten met een diagnose van urineweginfectie worden op dezelfde manier behandeld als jongere patiënten, in functie van de vermoedelijke plaats van de infectie: niet-gecompliceerde urineweginfectie (cystitis) of gecompliceerde urineweginfectie (pyelonefritis, prostatitis of sepsis).

Wat zegt het Formularium Ouderenzorg?

- In het Formularium Ouderenzorg worden cystitis, pyelonefritis en prostatitis/orchi-epididymitis besproken; de geneesmiddelen zijn geselecteerd* op basis van de BAPCOC-aanbevelingen (zie Repertorium hoofdstuk 11, BAPCOC).
  - Bij **niet-gecompliceerde urineweginfecties** is de eerste keuze **trimethoprim**, een smalspectrum-antibioticum. Aanbevolen duur van de behandeling: 3 dagen bij vrouwen en 7 dagen bij mannen.
  - Bij **gecompliceerde urineweginfecties** wordt **levofloxacine**, een antibioticum met goede weefselpenetratie, voorgesteld. Duur van de behandeling: 7 dagen bij vrouwen en 14 tot 28 dagen bij mannen. Alternatief bij contra-indicatie voor chinolonen (vaak aanwezig bij hoogbejaarden) is **amoxicilline-clavulaanzuur**.
  - Bij **asymptomatische bacteriurie** is het de aanbeveling om **geen** antibiotica te geven.

- **Opvolging** is belangrijk.
  - Indien cystitis wordt gediagnosticeerd, moet de ingestelde antibioticabehandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram. Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
  - Zowel bij pyelonefritis als bij prostatitis en orchi-epididymitis dient men de resultaten van het antibiogram van nabij op te volgen en de behandeling zo spoedig mogelijk bij te stellen. Indien de patiënt in de voorbije 6 maanden reeds chinolonen nam, is er een groter risico op resistentie. Indien de kiem resistent blijkt, dient te worden overlegd met een uroloog en zo nodig verwezen voor intraveneuze behandeling.
- **Recidiverende urineweginfecties** (3 episoden in de laatste 12 maanden of 2 episoden in de laatste 6 maanden):**estriol** lokaal heeft een bewezen effect bij vrouwen en wordt als eerste keuze geselecteerd* in het Formularium Ouderenzorg. Bij gebrek aan werkzaamheid van deze lokale behandeling en indien geen onderliggende oorzaak kan worden vastgesteld, kan bij vrouwen een profylactische behandeling met trimethoprim 100 mg per dag gedurende 6 tot 12 maanden worden voorgesteld. Over het nut van een dergelijke antibioticaprofylaxe bij mannen met recidiverende urineweginfecties zijn er globaal gezien weinig gegevens, maar het wordt wel voorgesteld. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij hoogbejaarden.

* Meer informatie over de werkwijze voor de selecties is te vinden in het Formularium Ouderenzorg.

Besluit

Bij ouderen kunnen de klinische verschijnselen van een urineweginfectie minder typisch zijn dan bij jongere patiënten. Urineweginfecties zijn de voornaamste reden voor het voorschrijven van antibiotica bij 65-plussers. Asymptomatische bacteriurie komt frequenter voor in deze groep en wordt vaak verward met een urineweginfectie. Hierdoor worden onnodige behandelingen ingesteld, met risico op ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen en resistentie-ontwikkeling. Er zijn heel wat *antimicrobial stewardship* programma's die toegespitst zijn op dit probleem. Deze progamma's bieden beslissingsalgoritmen om onnodig gebruik van antibiotica te beperken en de klinische situaties te bepalen waarin antibiotica nodig zijn. Vooral bij atypische symptomen kunnen de verzorgers die de patiënt goed kennen, een belangrijke rol spelen in het diagnostische proces.

Bronnen

1 Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. Microbiol Mol Biol Rev. 2016;80(2):351-367. Published 2016 Mar 2. doi:10.1128/MMBR.00067-15.

2 Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 2014;311(8):844-854. doi:10.1001/jama.2014.303

3 Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary Tract Infections in the Elderly Population. Am J Geriatr Pharmacother. 2011;9:286–309.

4 SIGN 2020 Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult womenhttps://www.sign.ac.uk/media/1766/sign-160-uti-0-1_web-version.pdf

5 Petty LA, Vaughn VM, Flanders SA, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients [published online ahead of print, 2019 Aug 26]. JAMA Intern Med. 2019;179(11):1519-1527. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2871

6 Nace DA, Hanlon JT, Crnich CJ, et al. A Multifaceted Antimicrobial Stewardship Program for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Nursing Home Residents. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1256. Published online May 11, 2020.

7 Ashraf MS, Gaur S, Bushen OY, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infections in Post-Acute and Long-Term Care Settings: A Consensus Statement From AMDA's Infection Advisory Subcommittee. JAMDA 2020 (21) : 12-24. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.11.004

8 Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7518):669. doi:10.1136/bmj.38602.586343.55.

9 Falcone M, Paul M, Yahav D, et al. Antimicrobial consumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in long-term care facilities. Clinical microbiology and and Infection 25 (2019) 562-569.

10 Mayne S, Bowden A, Sundvall PD, et al. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. BMC Geriatr. 2019;19(1):32. Published 2019 Feb 4. doi:10.1186/s12877-019-1049-7

11 Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. BMC Fam Pract. 2013;14:71. Published 2013 May 31. doi:10.1186/1471-2296-14-71.

12 Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22(2):120-124. doi:10.1086/501875. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8

13 Crellin E et al. Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: Cohort study. BMJ 2018 Feb 9; 360:k341. (https://doi.org/10.1136/bmj.k341)

14 Ahmed H, Farewell D, Jones HM et al. Antibiotic prophylaxis and clinical outcomes among older adults with recurrent urinary tract infection: cohort study. Age and Ageing 2019; 48: 228–234.

Auditorium

Nieuwe e-learning: Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!

Moet je antibiotica voorschrijven bij acute otitis media? Wanneer niet? Wanneer wel? En bij een COPD-exacerbatie? Welke dan? En voor hoe lang?
Twijfel je soms wel eens? Dan is deze nieuwe e-learning voor jou!

Je leert er:

- enkele basisprincipes rond goed gebruik van antibiotica
- aanbevelingen opzoeken over luchtweginfecties in de nieuwe BAPCOC-gids

Vier patiënten zitten daarna voor je klaar om je kennis toe te passen in levensechte casussen.

Deze e-learning is ontwikkeld vanuit het standpunt van de huisarts, maar kan zeker ook voor officina-apothekers nuttig zijn om de kennis over antibioticagebruik up to date te houden.

Totale duur: 30 minuten.
Accreditering is voorzien voor artsen en officina-apothekers.
Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juni 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- indacaterol + glycopyrronium + mometason

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- erenumab en galcanezumab
- esketamine nasaal
- teduglutide

Terug op de markt
- cefadroxil siroop

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- canagliflozine + metformine
- flurazepam
- naftidrofuryl
- nefopam
- neostigmine
- sorbitol voor oraal gebruik
- verteporfine

Andere wijzigingen
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP) en medische noodprogramma's (MNP)

▼: 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)

De recente informatie van de maand juni 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 31 mei 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van juli opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

indacaterol + glycopyrronium + mometason (Enerzair®)

Enerzair® (hoofdstuk 4.1.6) is een **combinatie** van **indacaterol** (een langwerkend β_2-mimeticum, LABA), **glycopyrronium** (een langwerkend anticholinergicum, LAMA) en **mometason** (een inhalatiecorticosteroïd, ICS). Het is de eerste vaste tritherapie met als indicatie de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een hoge dosis van een ICS + LABA en die één of meer astma-exacerbaties doormaakten in het voorgaande jaar (synthese van de SKP). Deze combinatie mag niet gebruikt worden als on-demand behandeling en heeft evenmin COPD als indicatie. Er bestaan andere specialiteiten op basis van ICS + LABA + LAMA die uitsluitend COPD als indicatie hebben. Men kan (optioneel) gebruik maken van een elektronische sensor, gekoppeld aan een app. De sensor wordt aan de onderkant van de inhalator bevestigd en registreert het gebruik van de inhalator; deze gebruiksgegevens kunnen naar de patiënt en/of de arts verzonden worden.

Commentaar van het BCFI

De gegevens over deze nieuwe combinatie stemmen overeen met wat wij tot nu toe weten over de combinaties van LABA + LAMA + ICS voor de aanpak van astma. De meerwaarde van de toevoeging van een LAMA aan een bitherapie met LABA + ICS is onduidelijk [zie Folia van september 2020]. In de studies is de verbetering van de longfunctie minimaal, en de resultaten voor wat betreft het effect op de preventie van exacerbaties zijn niet eenduidig. In de beste gevallen is de vermindering van de exacerbaties beperkt.[1]

Werkzaamheid

- Een studie onderzocht de werkzaamheid van deze combinatie bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een matige tot hoge dosis ICS + LABA en die minstens één exacerbatie doormaakten in het voorgaande jaar.
  - Voor het primaire eindpunt van de ESW lagen de resultaten ten opzichte van een hogere dosis indacaterol + mometason onder de drempel van klinische relevantie.
  - Er is geen aangetoonde meerwaarde op de symptomen.

– De resultaten op de exacerbaties waren beter dan met een hogere dosis salmeterol + fluticason, maar niet ten opzichte van een hogere dosis indacaterol + mometason (dosis hoger dan deze gebruikt in de tritherapie).[2,3]

Veiligheid

- Voor de contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen verwijzen wij naar de overeenstemmende hoofdstukken in het Repertorium van elk product (indacaterol, glycopyrronium, mometason).

Dosering 1 capsule 1 x per dag.

Kostprijs 162,21€ voor drie maanden behandeling, terugbetaald in op 1 juni 2021.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

erenumab (Aimovig®▼) en galcanezumab (Emgality®▼)

Erenumab inj. oploss. s.c. (Aimovig®▼, hoofdstuk 10.9.2.2) is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan de receptor voor '*calcitonin gene-related peptide*' (CGRP) en dat zijn activering blokkeert. **Galcanezumab inj. oploss. s.c. (Emgality®▼, hoofdstuk 10.9.2.2.)** is een ander monoklonaal antilichaam dat direct aan CGRP bindt. Beide hebben als indicatie de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben (synthese van de SKP). Op 1 juni 2021 worden ze in België uitsluitend terugbetaald voor patiënten met ten minste 8 migrainedagen per maand en na mislukking van minstens 3 andere profylactische behandelingen.
Commentaar van het BCFI: De plaats van monoklonale antilichamen in het profylactische behandelingsarsenaal tegen migraine is nog onduidelijk. Erenumab en galcanezumab zouden een optie kunnen zijn voor migrainepatiënten bij wie migraine heel frequent of invaliderend blijft onder behandeling met andere preventieve geneesmiddelen. Er blijven talrijke onduidelijkheden, onder meer betreffende de ongewenste cardiovasculaire effecten. De werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn werden niet vastgesteld. Er zijn geen rechtstreeks vergelijkende studies uitgevoerd met andere, beter onderzochte en goedkopere, profylactische opties tegen migraine.

De werkzaamheid en de veiligheid van monoklonale antilichamen bij migraine zullen binnenkort meer uitvoerig besproken worden op onze website.

Werkzaamheid

- Erenumab en galcanezumab verminderen in beperkte mate de frequentie van de migraineaanvallen bij patiënten met episodische of chronische migraine. Dit geldt ook, maar met minder bewijs, voor migrainepatiënten bij wie meerdere andere behandelingen mislukten.
- Bij een beperkt aantal patiënten werd een als succesvol beschouwde vermindering gemeld (50% van het aantal migrainedagen per maand).
- De vaststelling dat erenumab en galcanezumab vooral onderzocht werden in studies die patiënten uitsloten die niet reageerden op meer dan twee profylactische behandelingen voor migraine, terwijl deze geneesmiddelen, volgens de terugbetalingsvoorwaarden, net voor deze patiënten bestemd worden, roept vragen op.
- Binnenkort verschijnt een publicatie op onze website met de details van de studies en de commentaar van het BCFI hierop.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten zijn reacties op de injectieplaats. De andere frequente ongewenste effecten (1 tot 10%) zijn obstipatie, pruritus. Met erenumab: ook spierspasmen; met galcanezumab: ook duizeligheid.
- Ernstige overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem en anafylactische reacties) werden zelden gemeld met galcanezumab. Niet-ernstige overgevoeligheidsreacties (huiduitslag, oedeem, urticaria) komen frequent voor met erenumab. Sinds de commercialisering werden echter ook gevallen van anafylaxie en angio-oedeem waargenomen.[4-13]
- Bepaalde gegevens uit studies en farmacovigilantiegegevens wijzen op een risico van ernstige hypertensie met erenumab, vooral in aanwezigheid van risicofactoren. In de klinische studies was er geen toename van de cardiovasculaire stoornissen ten opzichte van placebo. Patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen werden echter uit de klinische studies

uitgesloten. Met galcanezumab werden op 30 januari 2021 enkele gevallen van hypertensie gerapporteerd in de Europese farmacovigilantiedatabank. De veiligheid van erenumab en de andere antilichamen gericht tegen CGRP blijft onbekend bij patiënten met cardiovasculair risico.[4-16]

Dosering 1 subcutane injectie om de 4 weken. De behandeling moet worden opgestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van migraine.

Kostprijs 491,32 €/ injectie; erenumab terugbetaald in , galcanezumab nog niet terugbetaald op 1 juni 2021.

esketamine nasaal (Spravato®▼)

Esketamine nasaal (Spravato®▼ , hoofdstuk 10.3.6., geneesmiddel voor ziekenhuisgebruik, gelijkgesteld aan de verdovende middelen**)** is een isomeer van het intraveneuze anestheticum ketamine. Het heeft als indicatie (volgens de SKP), in combinatie met een SSRI of een SNRI, de behandeling van matige tot ernstige depressieve episodes die niet reageerden op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Er bestaat een tweede indicatie in een psychiatrische noodsituatie: de acute kortdurende behandeling van een matige tot ernstige depressieve episode voor snelle vermindering van de depressieve symptomen (synthese van de SKP).
Commentaar van het BCFI: De risico-batenverhouding van esketamine nasaal is twijfelachtig. Het verwachte voordeel berust op de snelle werking (1 tot 2 dagen). Het zou een goede behandelingsoptie kunnen zijn voor een beperkte groep patiënten met een ernstige depressieve stoornis. Het gebruik ervan (altijd als add-on therapie) moet beperkt blijven tot situaties waarin verschillende, minder gevaarlijk, orale geneesmiddelen mislukten, of tot psychiatrische noodsituaties. De klinische werkzaamheid is onzeker: de bewijzen zijn zwak en/of van twijfelachtige kwaliteit. De hypothese dat esketamine het suïcidale gedrag zou verminderen, werd niet door studies onderbouwd. Bovendien kan esketamine ernstige cardiovasculaire en psychologische ongewenste effecten veroorzaken. Er bestaan weinig gegevens op lange termijn over de veiligheid en de werkzaamheid ervan. Om de risico's voor de patiënt te beperken, en gezien de mogelijkheid van afhankelijkheid, misbruik en oneigenlijk gebruik, wordt esketamine toegediend volgens een strikt protocol (geschikte klinische setting, strikte observatie en controles…), dat de inzet van aanzienlijke middelen in de gezondheidszorg vereist. Esketamine nasaal is op zich ook duur.

Werkzaamheid

- Esketamine nasaal is een add-on behandeling bovenop andere antidepressiva. Het product werd niet als monotherapie bestudeerd.
- Het therapeutische effect van esketamine lijkt binnen de 24 uur na de eerste dosis op te treden.
- Bij patiënten met therapieresistente depressie en die niet reageerden op de gebruikelijke behandelingen heeft slechts één op de drie in het registratiedossier geïncludeerde studies na 4 weken een statistisch significant maar beperkt voordeel van esketamine nasaal op de verbetering van de depressiescore aangetoond (MADRS-score). Er werd geen statistisch significante toename aangetoond van het aantal patiënten in remissie (gedefinieerd als een MADRS-totaalscore voor depressie ≤ 12). Een follow-upstudie (na een aanvangsbehandeling van 16 weken met esketamine) toonde daarentegen aan dat recidieven significant minder waarschijnlijk waren in de groep die verder esketamine kreeg ten opzichte van placebo na 12 en 24 weken.[22]
- In andere studies met een duur van 4 weken, bij gehospitaliseerde patiënten met een matige tot ernstige majeure depressieve episode en met suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag, leidde esketamine tot een snelle vermindering (vanaf 4 uur na toediening) van de depressiescores (MADRS-score) en tot een toename van het aantal patiënten in remissie ten opzichte van placebo. De werkzaamheid van esketamine nasaal kon daarentegen niet worden vastgesteld voor wat betreft de preventie van suïcide en evenmin voor wat betreft de vermindering van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag.[23,24]
- De klinische relevantie van de waargenomen voordelen op de depressiescore is onzeker en talrijke beperkingen verminderen de kwaliteit van de evidentie (geen statistische analyse, opheffing van de blindering, aanzienlijk placebo-effect…).[18,25]
- Hoewel het nodig lijkt om de behandeling voort te zetten om het effect van esketamine te behouden, zijn er toch weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.
- Gegevens over de vergelijking tussen esketamine en de andere behandelingsopties voor de aanpak van deze moeilijke klinische situaties ontbreken.

Veiligheid

- Contra-indicaties: aneurysmatische vaatziekte, arteriële en veneuze misvormingen, voorgeschiedenis van intracerebrale

bloeding, recent cardiovasculair event.
- De meest frequente ongewenste effecten (≥ 10%) zijn: dissociatie, duizeligheid, somnolentie, vertigo, nausea en braken, hoofdpijn, dysgeusie, hypo-esthesie. Urinewegaandoeningen (pollakisurie, dysurie, mictiedrang, nycturie en cystitis) treden ook frequent op (6%). Er werden gevallen van diepe sedatie gerapporteerd.
- Ernstige bloeddrukverhoging treedt zeer frequent op tijdens de eerste 90 minuten na de nasale toediening van esketamine. In de studies had 8 tot 17% van de patiënten die esketamine kregen een systolische bloeddrukverhoging van meer dan 40 mmHg en een diastolische bloeddrukverhoging van meer dan 25 mmHg. Omdat de toename maximaal is binnen de 40 minuten, moet de bloeddruk vóór de toediening en 40 min erna gecontroleerd worden.[17]
- Er blijven talrijke vragen over de incidentie van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag tijdens en na stopzetting van de behandeling met esketamine nasaal.[18,26] De veiligheidsgegevens zouden op een toename van zelfdodingen wijzen. Tijdens de studies werden in de esketaminegroep meerdere gevallen van zelfdoding gemeld.[24] In Frankrijk werden post-marketing al gevallen van suïcidale gedachten en suïcidepogingen gerapporteerd.[18]
- Met esketamine nasaal is een risico van afhankelijkheid, misbruik en oneigenlijk gebruik te verwachten.[18]
- Zwangerschap en borstvoeding: steunend op studies met ketamine bij proefdieren moet esketamine vermeden worden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.[19]
- Interacties:
  - Risico van toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (bv. benzodiazepines en Z-producten, opioïden…) of met alcohol.
  - Risico van verdere verhoging van de bloeddruk bij gelijktijdig gebruik van psychostimulantia (bv. amfetamines, methylfenidaat, modafinil) of andere bloeddrukverhogende middelen (bv. thyroïdhormonen, MAO-remmers).
  - Esketamine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, met risico van interacties met inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen (zie tabellen in Inl.6.3.).
- Voorzorgen: esketamine nasaal moet door een psychiater worden voorgeschreven. Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend, in een geschikte klinische setting, onder direct toezicht van een professionele zorgverlener en onder strikte voorwaarden. De patiënten moeten gedurende minstens twee uur na de toediening gecontroleerd worden (bewustzijnsstoornissen, bloeddrukverhoging) en mogen tot de volgende dag geen machines bedienen of voertuigen besturen (zie SKP voor de volledige aanbevelingen in verband met de toediening).
- Er is Risk Minimization Activities (**RMA**) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs tot 572 € per week, terugbetaald in op 1 juni 2021.

teduglutide (Revestive®▼)

Teduglutide inj. oploss. s.c. (Revestive®▼ , hoofdstuk 20.4. weesgeneesmiddel voor ziekenhuisgebruik) is een analoog van het glucagon-like peptide 2 (GLP2) dat het absorberende oppervlak van het darmepitheel doet toenemen. Het is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten vanaf de leeftijd van 1 jaar met kortedarmsyndroom (SBS), die stabiel zijn na een periode van intestinale aanpassing (synthese van de SKP).

Kostprijs *18 662 € / 28 ampullen,* terugbetaald in op 1 juni 2021.

Terug op de markt

cefadroxil siroop (Duracef®)

Cefadroxil als siroop (**Duracef®**, hoofdstuk 11.1.1.2.1) is terug op de markt na langdurige onbeschikbaarheid. Volgens de BAPCOC (Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk 2021) is cefadroxil als siroop een eerste keuze bij kinderen met acute keelpijn die een antibioticum vereist (in de minderheid van de gevallen). Het is ook een alternatief voor flucloxacilline bij impetigo.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

canagliflozine + metformine (Vokanamet®)

De combinatie **canagliflozine + metformine** (**Vokanamet®** , hoofdstuk 5.1.10) wordt niet langer terugbetaald en de firma heeft de commercialisering ervan stopgezet. Beide werkzame bestanddelen kunnen nog steeds afzonderlijk worden voorgeschreven. De

initieel aan de patiënt toegekende terugbetaling voor deze specialiteit wordt automatisch verleend voor canagliflozine als monopreparaat, voor zover de terugbetalingscriteria voor canagliflozine worden nageleefd. De terugbetalingsvoorwaarden voor de gliflozinen worden binnenkort uitgebreid.

flurazepam (Staurodorm®)

Flurazepam (**Staurodorm®** , hoofdstuk 10.1.1), een langwerkend benzodiazepine, is uit de markt genomen. Er zijn andere benzodiazepines beschikbaar. De plaats van de benzodiazepines in de aanpak van slapeloosheid en angststoornissen is beperkt. Voor de behandeling van slapeloosheid en angststoornissen en voor praktisch advies over de stopzetting van de benzodiazepines, zie hoofdstuk 10.1 en de aanbevelingen en hulpmiddelen aangereikt door de FOD Volksgezondheid.

naftidrofuryl (Praxilene®)

Naftidrofuryl (**Praxilene®**, hoofdstuk 1.10) is uit de markt genomen. Naftidrofuryl werd, net als cinnarizine en pentoxyfilline, voorgesteld voor de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden. Er is geen bewijs dat deze geneesmiddelen een klinisch relevant effect hebben in deze indicatie.

nefopam (Acupan®)

Nefopam (**Acupan®** , hoofdstuk 8.2.4), een analgeticum, is uit de markt genomen. Nefopam werd afgeraden omwille van zijn veiligheidsprofiel en de talrijke beschikbare en meer veilige alternatieven (zie hoofdstuk 8.1).

neostigmine (Prostigmine®)

Neostigmine voor injectie (**Prostigmine®** , hoofdstuk 10.10), een injecteerbare cholinesterase-inhibitor, onder meer gebruikt bij myasthenie, is uit de markt genomen. Neostigmine oraal is beschikbaar voor myasthenia gravis (zie hoofdstuk 10.10). Neostigmine in combinatie met glycopyrronium, gebruikt in de anesthesie, blijft beschikbaar.

sorbitol voor oraal gebruik (Sorbitol Delalande®)

Sorbitol voor oraal gebruik (**Sorbitol Delalande®**, hoofdstuk 3.5.3.1), een osmotisch laxativum, is uit de markt genomen. Indien een medicamenteuze behandeling geïndiceers is voor de behandeling van obstipatie, zijn andere osmotische laxativa beschikbaar (zie hoofdstuk 3.5.3). Sorbitol kan magistraal worden bereid. Sorbitol voor rectaal gebruik bestaat nog steeds als associatie (zie hoofdstuk 3.5.7).

verteporfine (Visudyne®)

Verteporfine (**Visudyne®**, hoofdstuk 16.10.1), gebruikt bij de behandeling van choroïdale neovascularisatie, is langdurig onbeschikbaar. Er zijn alternatieven beschikbaar (zie hoofdstuk 16.10.1).

Andere wijzigingen

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Tolvaptan (Jinarc®▼), upadacitinib (Rinvoq®▼) en pembrolizumab (Keytruda®) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Vericiguat (Verquvo®) en selinexor, nog niet gecommercialiseerd, zijn goedgekeurd door het FAGG 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:tolvaptan , vericiguat, upadacitinib, selinexor, pembrolizumab.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 08-06-21

Specifieke bronnen

1 GINA 2021. https://ginasthma.org

2 Enerzair®- EMA Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study (abstract). Kerstjens et al. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9. Epub 2020 Jul 9.

4 Aimovig®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

5 Emgality®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

6 Erénumab (Aimovig®) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2019;39(427):325.

7 Érénumab (Aimovig) en prévention de la migraine, La Lettre Médicale 2018;42(7):53.

8 Erenumab, Australian Prescriber 2018;41(6):201.

9 Heersche A.; Bijlstra-Cramer M. A., Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine, Pharma Selecta 2018;34:65-68.

10 Galcanézumab et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020;40(436):91.

11 Galcanezumab. Australian Prescriber 2020; 43(4):135.

12 Frémanézumab (Ajovy) et galcanézumab (Emgality) en prévention des migraines. La Lettre Médicale 2018,42(17):129.

13 Bruggema, R. W. G.; Nagtegaal, M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. Pharma Selecta 2019,35:42-45.

14 In Brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig), Med Lett Drugs Ther 2021;63(1621):56

15 Érénumab : hypertensions artérielles. La Revue Prescrire 2021; 41(451):352

16 En bref : Hypertension avec l'érénumab (Aimovig). La Lettre Médicale 2021,45(1):8.

17 Spravato®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

18 Eskétamine (Spravato®) et dépression dite résistante. La Revue Prescrire 2020;40(444):725-7.

19 Vaporisateur nasal d'eskétamine (Spravato) pour traiter la dépression réfractaire au traitement. La lettre Médicale 2019;43(1):6.

20 Weening E. C.; Heersche A., Esketamine van anestheticum en 'tripmiddel' naar snelwerkend antidepressivum bij ernstige depressie? Pharma Selecta 2019; 35(15):98-101.

21 Esketamine for treatment-resistant depression. Drug Ther Bull 2020;58(12):183-188

22 EMA- CHMP Assessment report Spravato®: Procedure No. EMEA/H/C/004535/0000,https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf

23 Nouvelle indication pour le vaporisateur nasal d'eskétamine (Spravato). La Lettre Médicale 2020, 44(13):103

24 EMA-CHMP Assessment report-variation Spravato® : Procedure No. EMEA/H/C/004535/II/0001/G,https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

25 Esketamine for treatment-resistant depression. Drug Ther Bull 2020; 58(12):183-188.

26 Yager J. Esketamine Plus Antidepressants: A Closer Look. NEJM Journal Watch June 2019.

27 Revestive®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

28 Téduglutide (Revestive®)-Syndrome du grêle court : en cas de nutrition parentérale présumée définitive. La Revue Prescrire 2015;35(385):815-1.

29 Téduglutide (Revestive®) et syndrome du grêle court chez les enfants : à n'envisager que dans le cadre d'une recherche clinique. La Revue Prescrire 2017;37(404):414-415.

30 Injection de téduglutide (Gattex) pour le syndrome de l'intestin court. La Lettre Médicale 2013;37(2):5.

31 Teduglutide. Australian Prescriber 2020;43:72–3.

Geneesmiddelenbewaking

Bisfosfonaten en risico van atypische femurfracturen

De Folia vestigden in december 2011 de aandacht op het zeldzame risico van optreden van atypische femurfracturen bij patiënten behandeld met een bisfosfonaat. Dit risico werd in 2011 onderzocht door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en op basis hiervan werd een aanbeveling toegevoegd in de SKP en in de bijsluiter van alle geneesmiddelen die een bisfosfonaat bevatten. Naar aanleiding van een vraag van een arts hierover lijkt het ons nuttig om aan dit risico te herinneren.

- Het gaat om transversale of korte schuine fracturen, meestal bilateraal, en gelokaliseerd ter hoogte van de femurschacht.
- Ze treden meestal pas op na een minimaal trauma of zonder trauma.
- Sommige patiënten ervaren pijn in de heup, de lies of de dij.
- Deze fracturen treden vooral op bij patiënten die langdurig met een bisfosfonaat behandeld worden.

In een prospectieve cohortstudie (2020)[1]en in een patiënt-controle studie (2018)[2] waren bisfosfonaten een risicofactor voor atypische femurfracturen. Het risico nam toe met de behandelingsduur (vooral na 5 jaar behandeling). In absolute cijfers blijft de risicotoename beperkt. In de cohortstudie bedroeg de incidentie van atypische fracturen (aantal per 10.000 personen per jaar) 0,07 (< 3 maanden gebruik), 0,56 (3 maanden tot < 3 jaar gebruik), 2,54 (3 tot < 5 jaar gebruik), 6,04 (5 tot < 8 jaar gebruik) en 13,10 (≥ 8 jaar gebruik). Ten opzichte van minder dan 3 maanden gebruik was de risicotoename statistisch significant verhoogd vanaf minstens 3 jaar gebruik, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren breed. Het risico verminderde snel na stopzetting van het bisfosfonaat. Andere riscofactoren voor atypische femurfracturen waren onder meer personen van Aziatische oorsprong en langdurig gebruik (> 1 jaar) van een corticosteroïd.

De aanbevelingen van het EMA in 2011 blijven geldig:

- Er moet regelmatig worden nagegaan of het zinvol is de behandeling met bisfosfonaten voort te zetten, vooral na 5 jaar behandeling.
- Bij atypische femurfractuur moet ook de contralaterale femur gecontroleerd worden.
- Patiënten die een bisfosfonaat krijgen, raadplegen best hun arts bij pijn in de heup, de lies of de dij.

Commentaar van het BCFI

- Zoals vermeld in het Repertorium (zie Repertorium, hoofdstuk 9.5.) blijft de optimale behandelingsduur met een bisfosfonaat onduidelijk. Algemeen wordt aanbevolen om de behandeling minstens drie jaar te geven, en zeker te heroverwegen na 5 jaar. Langere therapie wordt alleen aangeraden bij patiënten met hoog fractuurrisico, maar preventie van symptomatische fracturen is hier niet bewezen en het risico van zeldzame ongewenste effecten (atypische femurfracturen, maar ook kaakbeennecrose en osteonecrose van de uitwendige gehoorgang) stijgt.
- Met denosumab (zie Repertorium hoofdstuk 9.5.5.) werd ook een zeldzaam risico van atypische femurfracturen (en van kaakbeennecrose en osteonecrose van de uitwendige gehoorgang) gerapporteerd.

Specifieke bronnen:

1 Dennis M. Black, Erik J. Geiger, Richard Eastell, Eric Vittinghoff, Bonnie H. Li, Denison S. Ryan, Richard M. Dell, and Annette L. Adams. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates, N Engl J Med 2020;383:743-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1916525

2 S.-J. Lim, I. Yeo, P.-W. Yoon, J.J. Yoo, K.-H. Rhyu, S.-B. Han, W.-S. Lee, J.-H. Song, B.-W. Min, Y.-S. Park. Incidence, risk factors, and fracture healing of atypical femoral fractures: a multicenter case-control study. Osteoporosis International (2018) 29:2427–2435 https://doi.org/10.1007/s00198-018-4640-4

Nieuws

COVID-19: colchicine blijkt ook na publicatie van de ColCORONA-studie geen behandelingsoptie

Reeds in maart 2021 verschenen berichten in de pers over de **ColCORONA-studie**. Deze gerandomiseerde studie onderzocht of **colchicine** het risico van ernstige complicaties vermindert bij patiënten met COVID-19 (al dan niet bevestigd door PCR-test) die niet waren gehospitaliseerd maar wel minstens 1 risicofactor hadden voor een ernstig verloop. Het was op dat ogenblik, met enkel een persbericht van de onderzoekers, voorbarig om conclusies te trekken [zie Folia maart 2021]. Op **27 mei '21** verschenen de resultaten van ColCORONA-studie **early online in *Lancet Respiratory Medicine***.[1] **De resultaten leveren onvoldoende bewijs dat colchicine bij niet-gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 het risico van complicaties vermindert.** Enkele details.

- **Opzet van de studie**:
- **Werkzaamheid**:
  - Het primair eindpunt (gecombineerd eindpunt van hospitalisatie en overlijden door COVID-19, optreden binnen de 30 dagen na randomisering) trad op bij 4,7% van de patiënten in de colchicinegroep versus 5,8% in de placebogroep. Dit was statistisch gezien (net) **niet** significant verschillend: odds-verhouding 0,79 (95%-BI van 0,61 tot 1,03).
  - In de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met PCR-bevestigde COVID-19 (93% van de geïncludeerde patiënten) was het verschil in het primair eindpunt (4,6% versus 6,0%) statistisch gezien (heel nipt) significant: odds-verhouding 0,75 (95%-BI van 0,57 tot 0,99). De number needed tot treat (NNT) bedraagt 70, met een erg breed betrouwbaarheidsinterval (95%-BI van 36 tot 1 842).

- **Veiligheid**: gastro-intestinale events waren frequent: 24% (colchicine) vs 15% (placebo), vooral diarree (14% vs. 7%). Er waren meer longembolen in de colchicinegroep (0,5%) dan in de placebogroep (0,1%), zonder dat er een verklaring voor is.
- **Enkele commentaren:**
  - De studie werd om logistieke redenen voortijdig gestopt, op een ogenblik dat slechts 75% van het voorziene aantal geïncludeerde patiënten werd bereikt. Dit vermindert de bewijskracht van de studie.
  - De auteur van het bijhorend editoriaal[2] stelt dat het te vroeg is om colchicine aan te bevelen als behandeling van COVID-19 in de eerste lijn. Hij pleit voor verder onderzoek met colchicine en voor onderzoek naar andere anti-inflammatoire behandelingen die gebruikt kunnen worden bij ambulant behandelde COVID-19-patiënten. Op dit ogenblik is voor geen enkele anti-inflammatoire behandeling de werkzaamheid bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten bewezen. Enkel bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben, is met corticosteroïden (meeste gegevens voor dexamethason) een daling van de mortaliteit aangetoond. Bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) worden corticosteroïden niet aanbevolen omwille van een potentieel nefast effect.

- **Conclusie**
  - **De ColCORONA-studie levert onvoldoende bewijs dat colchicine bij niet-gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 het risico van complicaties vermindert. Het gebruik van colchicine kan niet worden aanbevolen, behalve in het kader van een klinische studie.** Colchicine is daarenboven een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge. De ongewenste effecten bij overdosering of ten gevolge van interactie met geneesmiddelen die de afbraak van colchicine inhiberen, kunnen ernstig zijn [zie Folia maart 2021 en Repertorium hoofdstuk 9.3.1.].
  - Bij **gehospitaliseerde patiënten** was reeds duidelijk geworden dat een voordeel van colchicine onwaarschijnlijk is: zie Folia april 2021 over de stopzetting van de RECOVERY-studie nadat een intermediaire analyse **geen voordeel** van colchicine had getoond op het primair eindpunt ("mortaliteit na 28 dagen") en geen voordeel werd verwacht bij verdere rekrutering.

Nota: Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. Tardif J-C, Bouabdallaoui, N, L'Allier PL et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet Respiratory Medicine. Online op 27/05/21. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8.

2. Russell CD. Exploiting an early immunological window of opportunity in COVID-19. Comment. Online op 27/05/21. Doi:10.1016/S2213-2600(21)00225-3

Algemene bronnen

- La Revue Prescrire. Colchicine et covid-19 ne justifiant pas d'hospitalisation : pas d'efficacité démontrée, et des risques avérés. Dans l'actualité. Bericht van 14/06/21
- https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/colchicine/ (laatste update: 21/04/21; geconsulteerd op 17/06/21)
- The Medical Letter: https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf

Nieuws

Controversiële FDA-goedkeuring van anti-Alzheimermiddel aducanumab

De goedkeuring begin juni door het Amerikaanse Geneesmiddelenagentschap FDA van het nieuwe anti-Alzheimergeneesmiddel aducanumab (een monoklonaal antilichaam gericht tegen β-amyloïd) is controversieel. De goedkeuring is gebaseerd op gegevens van twijfelachtige methodologische kwaliteit en gaat in tegen het advies van het eigen expertenpanel. Een aanvraag bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA is nog lopende.
Het BCFI is van oordeel dat aanvullend onderzoek noodzakelijk is om de werkzaamheid, het doelpubliek, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van aducanumab vast te stellen. Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet misbruikt worden om deze stappen over te slaan.

Verschillende media berichtten begin juni 2021 enthousiast over de goedkeuring door het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA van een nieuw Alzheimergeneesmiddel. Het betreft het monoklonaal antilichaam aducanumab, gericht tegen het β-amyloïd. Aducanumab zou de evolutie van de aandoening vertragen, maar kan de ziekte niet genezen.

De goedkeuring door de Amerikaanse FDA verliep via een “versnelde procedure” voor geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid nog onzeker is, maar waarvan men gelooft dat ze een belangrijk therapeutisch voordeel kunnen bieden ten opzichte van de huidige beschikbare behandelingen. De goedkeuring van aducanumab is echter controversieel en gebeurde tegen advies van het eigen expertenpanel in.

Verschillende interessante commentaren en opinies werden reeds gepubliceerd in BMJ[1], JAMA[2] en Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde[3]. De voornaamste punten van kritiek zijn:

- Het beoordelingsdossier is gebaseerd op gegevens uit post hoc (subgroep)analyses van 2 nog niet gepubliceerde klinische studies met tegenstrijdige resultaten. Deze studies werden eerder stopgezet omwille van futiliteit (dit wil zeggen dat men op dat moment inschatte dat het onwaarschijnlijk was dat de studie zou leiden tot positieve resultaten op het primaire eindpunt). Dergelijke gegevens zijn zeer gevoelig aan bias en worden in principe hoogstens als hypothesegenererend beschouwd.
- De klinische relevantie van het gevonden effect op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*-score wordt betwijfeld (0,39 punten op een schaal van 0 tot 18, terwijl men doorgaans een verschil van 1 of zelfs 2 punten pas als klinisch relevant beschouwt).
- Potentieel ernstige hersenafwijkingen (puntbloedingen, wittestofletsels, vasogeen hersenoedeem) werden gezien op de hersenscans van ruim een derde van de met een hoge dosis aducanumab behandelde patiënten; in de placebogroep werden deze afwijkingen slechts bij 2,7% van de patiënten gezien.
- Er is een groeiende consensus dat, naast de *amyloïd-pathway*, nog andere mechanismen een rol spelen in het ontstaan van Alzheimer-dementie. De voorbije jaren zijn nog andere geneesmiddelen ontwikkeld die, net zoals aducanumab, met succes de opstapeling van β-*amyloïd* in de hersenen konden verminderen. Met geen enkel van deze middelen zijn daarna significant gunstige resultaten aangetoond op klinische eindpunten. Er is geen plausibele verklaring waarom aducanumab, dat eveneens uitsluitend gericht is tegen de *amyloïd-pathway*, nu wel tot gunstige resultaten zou leiden.

Ook bij het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA werd door de producent een aanvraag ingediend, maar het onderzoek is nog lopende.

Ook na goedkeuring zijn er nog een aantal andere zaken die het enthousiasme zouden kunnen temperen: de beperkte doelpopulatie (hoewel het FDA in zijn goedkeuring op dit vlak geen enkele beperking formuleerde, is aducanumab enkel onderzocht bij patiënten in een (zeer) vroege fase van de ziekte van Alzheimer), de intraveneuze toedieningsweg (zorgt voor praktische bezwaren en extra kosten) en niet in het minst de hoge kostprijs (de vooropgestelde jaarlijkse kostprijs in de Verenigde Staten bedraagt 56 000 $ of omgerekend 46 000 €).

Het BCFI sluit zich aan bij bovenstaande punten van kritiek en is van mening dat de werkzaamheid, het doelpubliek, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van aducanumab op dit moment onvoldoende zijn aangetoond. Daarvoor zijn, naast volledige publicatie van de resultaten van de reeds uitgevoerde studies, ook nieuwe aanvullende studies noodzakelijk. Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om de patiënten bloot te stellen aan behandelingen met een twijfelachtige werkzaamheid en potentieel ernstige ongewenste effecten, die daarenboven dreigen een onaanvaardbaar grote hap te nemen uit de steeds onder druk staande gezondheidsbudgetten.

Specifieke bronnen

1 Mahase E. FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness. BMJ. 2021:373:n1462. doi:10.1136/bmj.n1462

2 Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease. Scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety and futility. JAMA. 2021;325:1717-18. doi: 10.1001/jama.2021.3854

3 du Perron L. FDA laat aducanumab toch toe op de Amerikaanse markt. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:C4910https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/fda-laat-aducanumab-toch-toe-op-amerikaanse-markt

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.