FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19: pericarditis en myocarditis: mogelijke maar zeldzame bijwerkingen van de mRNA-vaccins; advies van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie van 12-17-jarigen

COVID-19: Guillain-Barré-syndroom en Janssen-vaccin; Moderna-vaccin ook vergund bij 12- tot 17-jarigen

Montelukast en neuropsychiatrische ongewenste effecten

Het KCE evalueert de effectiviteit van 40 “innovatieve” geneesmiddelen tegen kanker

FOCUS

Nieuwigheden 2015: stand van zaken 5 jaar later

Influenzavaccins 2021 - 2022

Voor het influenzaseizoen 2021-2022 zijn er, zoals vorig jaar, drie tetravalente vaccins beschikbaar in België. De Hoge Gezondheidsraad roept op tot een gefaseerd verloop van de griepvaccinatie, met prioritaire toebedeling van de vaccins aan de hoogrisicogroepen. Er is in dit artikel ook aandacht voor de vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen.

Monoklonale antilichamen voor migraine profylaxe

De monoklonale antilichamen erenumab, galcanezumab, en fremanezumab, een nieuwe klasse antimigrainemiddelen, kunnen nuttig zijn bij patiënten met ernstige en/of chronische migraine, dit tegen een hoge kostprijs.

Tilidine/Naloxon (Valtran®) wordt uit de markt genomen

Het combinatiepreparaat tilidine + naloxon, beter bekend onder de naam Valtran®, wordt niet verder gecommercialiseerd (zowel de druppels als de tabletten met verlengde afgifte). Dit artikel legt uit wat men als arts of apotheker in deze situatie moet doen.

AUDITORIUM

Een nieuwe MedicatieQuiz – zomer 2021

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)
- indacaterol + mometason (Atectura®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- fremanezumab (Ajovy®▼)
- givosiran (Givlaari®▼)
- lanadelumab (Takhzyro®▼)

Nieuwe indicaties

- midazolam drinkbare oplossing (Ozalin®)

Terug op de markt

- aciclovir + hydrocortison crème (Zovirax Duo®)

Homeopatische geneesmiddelen

- Spascupreel

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- naloxon + tilidine (Valtran®)
- varenicline (Champix®)
- metoclopramide tabletten (Primpéran®)
- triamcinolon neusspray (Allegra Nasal®)

Andere wijzigingen

- Tekort aan subcutane immunoglobulinen
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Laaggedoseerd methotrexaat: ongewenste effecten

Een klinische studie met laaggedoseerd methotrexaat, uitgevoerd buiten de context van auto-immuunziekten, verschaft nuttige informatie over de aard en de frequentie van de ongewenste effecten en over de aandachtspunten voor de opvolging van de patiënten.

Nieuws

Deze maand in de Folia

In dit nummer wordt aandacht besteed aan de nieuwe antimigrainemiddelen die recent beschikbaar zijn gekomen. Drie*anti-calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen zijn vergund voor de profylactische behandeling van migraine, en zijn nu beschikbaar: erenumab, galcanezumab en fremanezumab. De klinische studies tonen een voordeel ten opzichte van placebo, maar de kostprijs is zeer hoog, wat de strikte terugbetalingsvoorwaarden verklaart.

Het artikel “Nieuwigheden 2015: stand van zaken 5 jaar later” is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2015 op de markt kwamen.

Het artikel “Influenzavaccins 2021-2022” bespreekt de plaats van de drie influenzavaccins die beschikbaar zullen zijn voor het griepseizoen 2021-2022, met aandacht voor het Advies van de Hoge Gezondheidsraad daarover.

Inzake geneesmiddelenbewaking wordt aandacht besteed aan montelukast en aan methotrexaat in lage dosis.

Focus

Nieuwigheden 2015: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2015 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

Bismut + metronidazol + tetracycline
Het BCFI is van oordeel dat de associatie bismut + metronidazol + tetracycline, in combinatie met een PPI, een mogelijk alternatief is voor de eradicatie van H. pylori in geval van penicillineallergie of vermoeden van resistentie tegen clarithromycine (falen van de behandeling). Deze behandeling wordt niet terugbetaald.

Umeclidinium, umeclidinium + vilanterol, umeclidinium + vilanterol + fluticason
Het BCFI is van oordeel dat er geen bewijs van meerwaarde is voor de specialiteiten op basis van umeclidinium (als monotherapie of in associatie met vilanterol of met vilanterol en fluticason) ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klasse. Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend.

Nintedanib
Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van nintedanib onduidelijk is. Er is onvoldoende bewijs van relevante werkzaamheid op klinische eindpunten, en de ongewenste effecten kunnen ernstig zijn. Bij fibroserende longziekten kan een proefbehandeling overwogen worden, gezien de weinige beschikbare behandelingen. Voor longcarcinoom bestaan er alternatieven.

Empagliflozine
Het BCFI is van oordeel dat het moeilijk is om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Met empagliflozine werd bij sommige patiënten een voordeel aangetoond op de ischemische complicaties van diabetes, alsook bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie. De veiligheidsgegevens over de gliflozinen beïnvloeden sterk hun risico-batenverhouding, in het bijzonder het risico van diabetische ketoacidose.

Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema
Het BCFI is van oordeel dat de associatie ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema geen meerwaarde biedt ten opzichte van het klassieke schema, en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van verlengde of continue doseringsschema's nog nader bepaald moet worden.

Tapentadol
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden.

Harpagophytum
Het BCFI is van oordeel dat harpagophytum, voorgesteld voor de behandeling van rugpijn, reumatische pijn of spierpijn, geen eerstekeuzebehandeling is.

Rhodiola rosea
Het BCFI is van oordeel dat Rhodiola rosea niet aan te bevelen is voor het verlichten van symptomen van stress en overbelasting.

Secukinumab
Het BCFI is van oordeel dat, wanneer biologische geneesmiddelen aangewezen zijn voor de behandeling van psoriasis, artritis psoriatica of axiale spondyloartritis, secukinumab een optie kan zijn. In afwezigheid van voldoende directe vergelijkingen is het niet mogelijk één biologisch middel als voorkeursmiddel naar voor te schuiven.

Anakinra
Het BCFI is van oordeel dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde arthritis. Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt over dit middel te kunnen innemen.

Ivermectinecrème
Het BCFI is van oordeel dat, gezien de blijvende onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en het is ook goedkoper dan ivermectine.

Bismut + metronidazol + tetracycline (Tryplera®, hoofdstuk 3.1.3)

Een vaste associatie van bismutsubcitraat + metronidazol + tetracycline (Tryplera®) werd in 2015 gecommercialiseerd met als indicatie, in combinatie met omeprazol, de eradicatie van H. pylori.
Sinds de commercialisering werden studies uitgevoerd die de werkzaamheid ervan hebben aangetoond, onder meer na falen van een tritherapie. Wegens variërende lokale resistenties is het echter moeilijk om deze resultaten naar de Belgische bevolking te extrapoleren[1-3]. Er werden geen nieuwe ongewenste effecten gemeld.
In België stelt de BAPCOC (uitgave 2021) voor de eradicatie van H. pylori als eerste keuze de behandeling PPI + amoxicilline + clarithromycine + metronidazol voor (zie BAPCOC en Repertorium 3.1.). De associatie bismut + metronidazol + tetracycline + PPI wordt als alternatief voorgesteld.
De eradicatie moet minstens 4 weken na stopzetting van de behandeling door een niet-invasieve test (ureumademtest of opsporing van antigenen in de stoelgang) gecontroleerd worden. Als de PPI langer wordt doorgenomen, moet deze 2 weken vóór de controle gestopt worden.
Het BCFI is van oordeel dat de associatie bismut + metronidazol + tetracycline, in combinatie met een PPI, een mogelijk alternatief is voor de eradicatie van H. pylori in geval van penicillineallergie of vermoeden van resistentie tegen clarithromycine (falen van de behandeling)[4-6]. Deze behandeling wordt niet terugbetaald.

Umeclidinium (Incruse®▼, hoofdstuk 4.1.2.2), umeclidinium + vilanterol (Anoro®▼, hoofdstuk 4.1.3) en umeclidinium + vilanterol + fluticason (Trelegy®▼, hoofdstuk 4.1.6)

Umeclidinium is een langwerkend anticholinergicum (LAMA) dat in 2015 gecommercialiseerd werd als monopreparaat en in associatie met vilanterol (LABA). Beide specialiteiten hebben als indicatie de onderhoudsbehandeling van COPD.
In 2018 werd een specialiteit op basis van umeclidinium + vilanterol + fluticason (ICS) gecommercialiseerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een ICS en een LABA. In 2019 werd deze indicatie nog eens verruimd naar patiënten met COPD die niet voldoende kunnen worden behandeld met de bitherapie LABA + LAMA[1].
Er bestaan geen studies met mono-, bi- of tritherapie die bewijzen dat deze specialiteiten een meerwaarde hebben ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klassen
Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van bi- en tritherapie met umeclidinium en vilanterol werd onderzocht in een studie met een duur van 52 weken bij patiënten met COPD met risico van exacerbatie, van wie de meerderheid minstens één cardiovasculaire risicofactor vertoonde. Ten opzichte van de associatie fluticason + vilanterol traden de cardiovasculaire events, ernstige inbegrepen, niet frequenter op met bi- of tritherapie[2].

Het BCFI is van oordeel dat er geen bewijs van meerwaarde is voor de specialiteiten op basis van umeclidinium (als monotherapie of + vilanterol of + vilanterol + fluticason) ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klasse. Het veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend.

De meest recente gegevens over LAMA bij COPD zijn de volgende:

- In monotherapie zijn LAMA's misschien iets doeltreffender dan LABA's op het risico van exacerbaties[3].
- Ten opzichte van elk van de bestanddelen in monotherapie is een associatie LABA + LAMA in bitherapie doeltreffender op de symptomen, maar de winst op de exacerbaties is minder duidelijk. Er bestaat evidentie van lage kwaliteit dat een associatie LABA + LAMA doeltreffender is op vlak van exacerbaties, de levenskwaliteit in geringe mate verbetert en leidt tot minder pneumonieën ten opzichte van een associatie ICS + LABA[4-6].

Een Cochrane review uit 2017, die studies met een duur van 12 tot 52 weken bij 9 000 patiënten met matige tot ernstige COPD includeert, heeft een voordeel vastgesteld van de associaties LABA + LAMA ten opzichte van de associaties ICS + LABA op vlak van de preventie van de exacerbaties (primair eindpunt). Uit een subgroepanalyse blijkt echter dat het voordeel op vlak van exacerbaties gerelateerd was aan de associatie indacaterol + glycopyrronium, maar niet aan de andere associaties LABA + LAMA[6].

- Ten opzichte van een bitherapie LABA + LAMA of ICS + LABA bestaan er in tritherapie bewijzen van een licht voordeel op vlak van exacerbaties, maar ook van een hoger risico van pneumonie. Sommige gegevens tonen een voordeel op de mortaliteit, maar het gaat om een secundair eindpunt in de studies en dit moet nog bevestigd worden[3, 7-9].

Nintedanib (Ofev®, hoofdstuk 4.3.3)

Nintedanib (Ofev®) is een tyrosinekinase-inhibitor met een angiogeneseremmende werking, die in 2015 gecommercialiseerd werd met als indicatie de behandeling van idiopathische pulmonaire fibrose. Voor deze indicatie bestaan er geen nieuwe gegevens over relevante klinische eindpunten.
Het product heeft sinds zijn commercialisering nieuwe indicaties gekregen: bepaalde andere progressief fibroserende interstitiële longziekten en systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte, op basis van studies die een vertraging in de afname van de longfunctie tonen. Deze studies hebben geen daling van de mortaliteit, noch een gunstig effect op exacerbaties of levenskwaliteit vastgesteld.
Het geneesmiddel werd ook onder dezelfde vorm, maar onder een andere specialiteitsnaam gecommercialiseerd, Vargatef® (hoofdstuk 13.2.2.8.), voor de behandeling in combinatie met docetaxel, van bepaalde niet-kleincellige longcarcinomen met adenocarcinoom-histologie na falen van chemotherapie (synthese van de SKP).
Nintedanib geeft aanleiding tot frequente en soms fatale ongewenste effecten. Sinds de commercialisering werden ernstige leverschade, aneurysma's en aortadissecties beschreven, die nauwgezette monitoring van de lever- en bloeddrukparameters vereisen.

Het BCFI is van oordeel dat de risico/batenverhouding van nintedanib onduidelijk is. Ongeacht de indicatie is er nog onvoldoende bewijs van relevante werkzaamheid op klinische eindpunten, en de ongewenste effecten kunnen ernstig zijn. Bij fibroserende longziekten kan een proefbehandeling met nintedanib overwogen worden, gezien de weinige beschikbare behandelingen (in geval van idiopathische pulmonaire fibrose, indien de *geforceerde vitale capaciteit* hoger is dan 50%). Voor longcarcinoom bestaan er alternatieven.

Nieuwe werkzaamheidsgegevens

- Voor verschillende vormen van **fibroserende longziekten** (Ofev®) zijn de resultaten gelijkaardig en niet veranderd sinds 2015, ongeacht de indicatie: nintedanib vertraagt de achteruitgang van de longfunctie, maar een daling van de mortaliteit of een effect op exacerbaties of levenskwaliteit is niet aangetoond[1-7].
- Voor niet-kleincellig **longcarcinoom** (Vargatef®), bij patiënten in een gevorderd gemetastaseerd stadium, en na falen van chemotherapie, vertraagde nintedanib in associatie met docetaxel slechts in geringe mate de progressie van de ziekte (minder dan een maand, primair eindpunt) ten opzichte van docetaxel alleen. De overleving verbeterde niet (secundair eindpunt). Een studie in associatie met pemetrexed werd voortijdig stopgezet omwille van de ontgoochelende resultaten[2, 9, 10].

Nieuwe veiligheidsgegevens

- Sinds de commercialisering werd, naast de reeds gekende ongewenste effecten, soms fatale **leverschade** gemeld. Het is aanbevolen om de leverfunctie regelmatig te controleren, en een dosisverlaging is aanbevolen in geval van lichte leverinsufficiëntie. Behandeling bij patiënten met matig ernstige of ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen.
- Net als voor alle andere angiogeneseremmende VEGF-inhibitoren (VEGF =*vascular endothelial growth factor*) werd een risico van **aneurysmaruptuur** en van **aortadissectie** gemeld; **hypertensie** moet dus systematisch worden opgespoord en behandeld[1-11].

Empagliflozine (Jardiance®): hoofdstuk 5.1.8.

Het is moeilijk om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Met empagliflozine werd bij sommige patiënten een voordeel aangetoond op de ischemische complicaties van diabetes, alsook bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie (deze indicatie werd recent goedgekeurd door het EMA).
De plaats van de meer recente behandelingen bij diabetes, waartoe de gliflozinen behoren, ten opzichte van de oudere behandelingen, blijft moeilijk te bepalen bij gebrek aan direct vergelijkende gegevens. De veiligheidsgegevens over de gliflozinen beïnvloeden sterk hun risico-batenverhouding, in het bijzonder het risico van diabetische ketoacidose. Zij zijn een argument om de keuze van deze geneesmiddelen te beperken tot de behandeling, in combinatie met metformine, van patiënten met type 2-diabetes die al ischemische cardiovasculaire complicaties en diabetische nefropathie vertonen, na falen van metformine in monotherapie.

Empagliflozine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliflozinen (SGLT2-inhibitoren). Het werd als tweede gliflozine in deze klasse in België gecommercialiseerd, na canagliflozine (zie ook Folia van juli 2020).

Initiële en huidige indicaties

Empagliflozine is vergund voor de behandeling van type 2-diabetes in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline. Het EMA heeft recent ook goedkeuring gegeven voor een nieuwe indicatie van empagliflozine: de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al dan niet in aanwezigheid van diabetes.

Stand van zaken over de werkzaamheid bij diabetes

- De EMPA-REG-studie[1] toont een statistisch significant voordeel aan van empagliflozine als aanvulling op een standaardbehandeling (antidiabeticum, hypolipemiërend middel, antihypertensivum, antitromboticum), vergeleken met placebo, op een gecombineerd eindpunt van majeure cardiovasculaire events, bij patiënten met type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico (zie Folia november 2015).
- Er was eveneens een voordeel op de progressie van nefropathie, maar het gaat om een secundair eindpunt in deze studie[2]. In de afgelopen 5 jaar werden geen RCT's met empagliflozine gepubliceerd met renale parameters als primair eindpunt.
- Een voordeel op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes (zie Folia mei 2019 en Folia juli 2020) lijkt bevestigd te worden voor de gliflozinen (onder andere empagliflozine), vooral als "add-on" behandeling (met andere woorden als aanvulling op een standaardbehandeling, meestal met metformine) vergeleken met placebo en bij diabetespatiënten die al (cardiovasculaire en renale) complicaties van diabetes vertonen[3-4]. Hoewel het hypoglykemiërende effect van de gliflozinen vermindert in geval van nierinsufficiëntie, lijkt het voordeel van de gliflozinen op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes zich te handhaven bij patiënten met diabetische nefropathie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2)[5]. Het is belangrijk op te merken dat volgens de SKP van empagliflozine de behandeling niet gestart dient te worden bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 60 ml/min, en aanbevolen wordt de behandeling te stoppen bij patiënten bij wie de creatinineklaring permanent lager is dan 45 ml/min.

- Een netwerk meta-analyse[3], die indirecte vergelijkingen mogelijk maakt, onderzocht de effecten van alle diabetesbehandelingen (metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, insuline, glitazonen, acarbose, GLP1-analogen, gliptinen en gliflozinen) op de mortaliteit en de vasculaire complicaties. Het overwicht van de gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies maakt dat de resultaten van deze meta-analyse enkel een uitspraak toelaten over diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico die al behandeld worden, vooral met metformine, bij wie een andere behandeling werd toegevoegd ("add-on" behandeling)[6]. Bij deze patiënten verlagen bepaalde gliflozinen de mortaliteit (empagliflozine en dapagliflozine) en de cardiovasculaire mortaliteit (empagliflozine), en alle gliflozinen verminderen de incidentie van hospitalisatie omwille van hartfalen en de incidentie van terminale nefropathie (end-stage renal disease).
- Een andere netwerk meta-analyse[4] onderzocht de gliflozinen en de GLP1-analogen als "add-on" behandeling. De gliflozinen (en ook de GLP1-analogen) verlagen de mortaliteit en de incidentie van niet-fataal myocardinfarct en nierinsufficiëntie ten opzichte van placebo. Het absolute cardiovasculaire en renale voordeel neemt toe naarmate het cardiovasculaire risico van de patiënt verhoogt (vermenigvuldiging van de absolute verschillen in risico met een factor 10 voor de mortaliteit, 30 voor de hospitalisaties omwille van hartfalen en 40 voor nierinsufficiëntie, tussen de categorieën met zeer laag risico en met zeer hoog cardiovasculair risico).
De gliflozinen zijn superieur aan de GLP1-analogen in termen van reductie van de totale mortaliteit en van de hospitalisaties omwille van hartfalen. De gliflozinen lijken geen effect te hebben op het risico van niet-fataal CVA. Een "BMJ rapid recommendation"[7], steunend op de resultaten van deze meta-analyse, formuleert enkele aanbevelingen, waarvan slechts één als sterk ("strong") wordt beschouwd. Het gaat om de aanbeveling om een gliflozine te starten, bovenop de standaardbehandeling met metformine, bij diabetespatiënten die zowel cardiovasculaire als renale complicaties van diabetes vertonen. De andere aanbevelingen worden als zwak ("weak") beschouwd omdat het panel oordeelt dat de verhouding tussen voordelen, risico's en de belasting door de behandeling minder duidelijk is.

- RCT's bij populaties zonder cardiovasculaire en/of renale complicaties, en ook direct vergelijkende gegevens tussen de verschillende beschikbare behandelingsopties zijn noodzakelijk.
- Rekening houdend met de bemoedigende gegevens met de gliflozinen werden enkele internationale richtlijnen aangepast (ADA/EASD 2019[8] en KDIGO 2020[9]). De gliflozinen, in combinatie met metformine, zijn de eerste keuze bij patiënten met diabetische nefropathie (ADA/EASD 2019[8] en KDIGO 2020[9]) of hartfalen met gedaalde ejectiefractie (ADA/EASD 2019[8]). Het NHG en NICE hebben hun aanbeveling niet gewijzigd. Het NHG[10] raadt de gliflozinen af, vooral om veiligheidsredenen, en NICE[11] stelt de gliflozinen enkel onder bepaalde voorwaarden voor (zie Folia van juli 2020).

> - De ADA/EASD heeft in 2019 haar standpunt bijgewerkt en stelt voor om een gliflozine met metformine te combineren, zelfs wanneer de glykemie voldoende onder controle is met metformine alleen, bij diabetespatiënten met chronisch nierlijden (eGFR tussen 30 en ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 of UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) > 30 mg/g, en in het bijzonder > 300 mg/g) en/of hartfalen, in het bijzonder hartfalen met gedaalde ejectiefractie[8].
> - KDIGO stelt in 2020 bij diabetespatiënten met nefropathie de associatie metformine + gliflozine als eerstekeuzebehandeling voor, bovenop de niet-medicamenteuze behandeling[9].

Stand van zaken over de werkzaamheid bij hartfalen

- De EMPEROR-REDUCED-studie[12] toont een voordeel van empagliflozine bij hartfalen aan, onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes (zie Folia februari 2021).

Stand van zaken over de veiligheid

De gegevens over de gliflozinen verzameld in de periode na commercialisering (geneesmiddelenbewaking) zijn nog beperkt en hun werkingsmechanisme is nieuw. Deze geneesmiddelen zijn bovendien bestemd voor langdurig gebruik, bij relatief oudere populaties. Dit zet aan tot bijzondere voorzichtigheid met empagliflozine en de gliflozinen in het algemeen (EPAR *risk management plan*[13]).

- Verschillende publicaties bevestigen het risico van atypische (euglykemische) diabetische ketoacidose (DKA) met de gliflozinen. Dit potentieel levensbedreigende risico zet ertoe aan om de nodige voorzorgsmaatregelen bij de voorschrijvers te benadrukken: tijdelijke stopzetting van de behandeling in aanwezigheid van predisponerende factoren en regelmatige monitoring bij de risicopatiënten[13, 14]. Een meta-analyse van RCT's[14] wijst op een statistisch significante toename met 13% van het risico van DKA met gliflozinen vergeleken met placebo of andere diabetesbehandelingen. In deze meta-analyse neemt het risico van DKA toe naarmate de patiënt ouder is en de behandelingsduur langer (statistisch significante toename met 40% bij 60-plussers en met 52% bij een behandeling ≥ 52 weken)[14]. Een cohortstudie[15] toont een tot driemaal hoger risico met een gliflozine dan met een gliptine als "add-on" behandeling.

> – Het mechanisme is nog niet goed bekend, maar volgens een pathofysiologische hypothese zou de verhoogde urinaire excretie van glucose veroorzaakt door het gliflozine kunnen leiden tot verminderde residuele insulinesecretie en verhoogde glucagonproductie, met stimulatie van de lipolyse en productie van ketonlichamen tot gevolg[14].
> – Het RMA van het EPAR[13] beschrijft volgende situaties als bijzonder risicovol. In volgende situaties is voorzichtigheid geboden of zelfs tijdelijke stopzetting van de behandeling met gliflozine:
> - lage reserve van functionele β-cellen in de pancreas (type 1-diabetes, type 2-diabetes met laag C-peptide, LADA of patiënten met voorgeschiedenis van pancreatitis).
> - ernstige uitdroging of langdurig vasten.
> - verlaagde insulinedoses.
> - verhoogde insulinebehoeften als gevolg van een acute aandoening, een medische ingreep of overmatig alcoholgebruik.

- Er werd een verhoogd risico van amputatie van de onderste ledematen waargenomen met bepaalde gliflozinen (zie Folia augustus 2017 en Folia juni 2020). Dit is momenteel niet het geval met empagliflozine, maar het risico wordt verder door het EMA onderzocht[13].
- Het risico van gangreen van Fournier is een ander zeldzaam, maar ernstig ongewenst effect dat mogelijk geassocieerd is met het gebruik van de gliflozinen (zie Folia september 2019).

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het is moeilijk om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Het cardiovasculaire voordeel lijkt meer uitgesproken met canagliflozine en empagliflozine dan met dapagliflozine (zie Folia mei 2019), en met ertugliflozine werd geen voordeel gezien in de VERTIS-CV-trial[16]. In de afgelopen 5 jaar werden geen RCT's gepubliceerd met empagliflozine met renale parameters als primair eindpunt. Het BCFI is daarom van oordeel dat de gegevens gepubliceerd sinds onze

laatste plaatsbepaling over de gliflozinen een jaar geleden, ons standpunt niet wijzigen (zie Folia juli 2020). De veiligheidsgegevens beïnvloeden sterk de risico-batenverhouding van de gliflozinen. Zij zijn een argument om de keuze van deze geneesmiddelen te beperken tot de situaties waar de voordelen op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes het duidelijkst werden aangetoond, namelijk in combinatie met metformine na falen van metformine in monotherapie, bij patiënten met type 2-diabetes die al ischemische cardiovasculaire complicaties en diabetische nefropathie vertonen. De plaats van de meest recente diabetesbehandelingen ten opzichte van de oudere behandelingen blijft moeilijk te bepalen bij gebrek aan direct vergelijkende gegevens.

De beschikbare gegevens over de voordelen op de complicaties van diabetes hebben vooral betrekking op patiënten die al cardiovasculaire antecedenten vertonen en op de meest recent ontwikkelde geneesmiddelen in de behandeling van diabetes, meer bepaald de gliptinen, de GLP1-analogen en de gliflozinen, ten opzichte van placebo. Deze gegevens komen immers overwegend uit cardiovasculaire veiligheidsstudies die de regelgevende instanties sinds 2008 opleggen. Er zijn zeer weinig direct vergelijkende gegevens en gegevens over het effect op klinische eindpunten tussen de verschillende behandelingsopties bij type 2-diabetes. Hierdoor is het niet mogelijk om de precieze plaats van elke behandeling onderling te bepalen, en in het bijzonder de plaats van de meest recente behandelingen ten opzichte van de oudere behandelingen.

Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema (Seasonique® ▼, hoofdstuk 6.2.1.1)

Seasonique® is een oraal oestroprogestageen anticonceptivum met verlengd doseringsschema: 84 dagen ethinylestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg, gevolgd door 7 dagen ethinylestradiol 0,01 mg gedurende dewelke een onttrekkingsbloeding optreedt. Er is geen onderbreking tussen de strips.
Het is niet bewezen dat de inname volgens een verlengd doseringsschema (verminderde frequentie van de onttrekkingsbloedingen) of continu schema (geen onttrekkingsbloedingen) het risico van zwangerschap vermindert ten opzichte van het klassieke schema (21 dagen inname gevolgd door een week onderbreking met optreden van onttrekkingsbloeding). Het verminderen van de frequentie van de onttrekkingsbloedingen en de eraan geassocieerde klachten is een mogelijk voordeel, maar onverwachte spotting treedt frequenter op, vooral tijdens de eerste maanden, en kan leiden tot stopzetting van de behandeling[1].
Sinds de commercialisering suggereert een grootschalige observationele studie bij vrouwen tussen 15 en 50 jaar een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde of continue doseringsschema's vergeleken met het klassieke schema (1,44 versus 1,09 gevallen per 1 000 persoonsjaren, met levonorgestrel als progestageen in elk anticonceptivum)[2].

Het BCFI is van oordeel dat dit anticonceptivum geen meerwaarde biedt ten opzichte van het klassieke schema en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de verlengde of continue doseringsschema's nog nader bepaald moet worden. Voor patiëntes bij wie overwogen wordt om de frequentie van de onttrekkingsbloedingen te verminderen (dysmenorroe, overvloedige menstruatie, premenstruele klachten) kan de continue of verlengde inname van een monofasisch preparaat een veel goedkopere keuze zijn (of zelfs gratis voor vrouwen tot 25 jaar)[1, 3, 4].

Tapentadol (Palexia®): hoofdstuk 8.3.1.

Tapentadol (**Palexia®**; hoofdstuk 8.3.1.) is een krachtige **opioïde pijnstiller** die gebruikt wordt voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers. Uit de cijfers van het RIZIV (2006-2017) blijkt dat het gebruik van tapentadol beperkt is. In de Recente informatie van januari 2015 werd gewezen op de onduidelijke plaats van het middel. Nu 5 jaar later zijn er nauwelijks nieuwe gegevens, waardoor het niet mogelijk is tapentadol te positioneren ten opzichte van de andere opioïden. De doeltreffendheid van opioïden (inclusief tapentadol) bij chronische pijn is matig, wat ook de etiologie is van de chronische pijn.

Het BCFI is daarom van oordeel dat de *plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden.*

Tapentadol (**Palexia®**; hoofdstuk 8.3.1.) is een krachtige **opioïde pijnstiller** die gebruikt wordt voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers (SKP). Het is een zuivere agonist ter hoogte van de opiaatreceptoren en heeft ook noradrenerge effecten.

In het Folia artikel van februari 2015 werd gesteld dat er voor tapentadol slechts beperkte vergelijkende gegevens zijn met andere

analgetica (waaronder niet-opioïde analgetica). Vijf jaar later is dit nog steeds het geval, waardoor het niet mogelijk is tapentadol te positioneren ten opzichte van de andere opioïden. Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat tapentadol geen bewezen voordelen heeft boven morfine[1].

Uit de cijfers van het RIZIV (2006-2017) blijkt dat het **gebruik van tapentadol beperkt** blijft in België. Het behoort niet tot de 5 opioïden (tramadol, tilidine, fentanyl, oxycodon en piritramide) die 80% van het totale verbruik van alle terugbetaalde opioïden vertegenwoordigen in geheel België. De ervaring met tapentadol blijft dus eerder beperkt[2].

De **equivalente dosis tapentadol** ten opzichte van morfine of andere opioïden is **niet goed bekend**.

Voor de **ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en het gebruik tijdens de zwangerschap** wordt verwezen naar het Repertorium.

Tot slot moet er gewezen worden dat de therapeutische indicatie voor het gebruik van tapentadol de behandeling van chronische pijn is. In de conclusies van de consensusconferentie (2018) over "Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn" wordt gesteld dat de **doeltreffendheid van opioïden (inclusief tapentadol) matig is, wat ook de etiologie is van de chronische pijn**. Er zijn onvoldoende gegevens om één opioïd boven een andere te verkiezen. Bij de keuze van het opioïd zal men rekening moeten houden met titratiemogelijkheden, ongewenste effecten, kosten en terugbetalingsmodaliteiten[2].

Het BCFI is daarom van oordeel dat de *plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden.*

Harpagophytum (A. Vogel AtrosanMed®): hoofdstuk 9.4. Artrose

Harpagophytum procumbens (beschikbaar onder de naam **A. Vogel AtrosanMed®** en tot september 2020 ook gecommercialiseerd onder de naam **Arkoflex®**; hoofdstuk 9.4. Artrose) is een plant waarvan het wortelextract anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen zou hebben. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van rugpijn, reumatische pijn of spierpijn. Ook 5 jaar na commercialisering blijft de evidentie over de doeltreffendheid beperkt. Ongewenste effecten kunnen optreden. **Het BCFI blijft bij het standpunt** dat harpagophytum geen eerstekeuzebehandeling is.

Harpagophytum procumbens (vroeger gecommercialiseerd onder de naam **Arkoflex®**, tegenwoordig onder de naam **A. Vogel AtrosanMed®**; hoofdstuk 9.4. Artrose) is een plant, ook wel duivelsklauw genoemd, waarvan het wortelextract anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen zou hebben.
Harpagophytum procumbens (A. Vogel AtrosanMed®) heeft als indicatie in de SKP de verlichting van rugpijn, reumatische of spierpijn, algemene bewegingspijnen en last in spieren en gewrichten. De specialiteit is vergund op basis van "traditioneel gebruik" (zie Folia april 2011 en Folia juli 2015 over geneesmiddelen op basis van planten).

Bij nazicht van onze bronnen sinds de bespreking van dit geneesmiddel (zie Folia december 2015) zijn er **geen bijkomende gegevens**: **goede evidentie over de doeltreffendheid blijft beperkt**, evenals vergelijkende gegevens ten opzichte van paracetamol of niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen[1].

Als **ongewenste effecten** zijn gemeld: **hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn en allergische huidreacties**. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat hartritme en bloedstolling kunnen beïnvloed worden. Voorzichtigheid is geboden bij personen met hart- of vaatziekten[2, 3]. Doordat het niet bekend is of er een effect is op het ongeboren kind of de zuigeling, wordt het gebruik **tijdens de zwangerschap en borstvoeding ontraden**. Bij maagulcera mag harpagophytum niet gebruikt worden[4].

Het BCFI blijft bij het standpunt dat harpagophytum wegens het gebrek aan goede evidentie over de doeltreffendheid en het risico van ongewenste effecten, **geen eerstekeuzebehandeling** is bij de symptomatische behandeling van mineure pijnlijke gewrichtsaandoeningen.

Rhodiola rosea (Rodizen®) : hoofdstuk 10.1.4

Het BCFI blijft van oordeel dat er onvoldoende bewijs is voor de werkzaamheid van *Rhodiola rosea* in het verlichten van stress en overbelasting. Er zijn de afgelopen jaren geen signalen verschenen die wijzen op de onveiligheid van *Rhodiola rosea*, maar goed uitgevoerd onderzoek ontbreekt, zowel naar de werkzaamheid als naar de veiligheid. *Rhodiola rosea* wordt afgeraden bij personen jonger dan 18 jaar en bij personen met patiënten met lever- en nierinsufficiëntie, wegens gebrek aan gegevens.

Rodizen® bevat droog wortelextract van *Rhodiola rosea* en is een middel voor "traditioneel gebruik" (zie Folia april 2011 over geneesmiddelen op basis van planten) bij "de verlichting van **mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting**, zoals vermoeidheid, uitputting, prikkelbaarheid en spanningen"[1].
Sedert het product op de markt kwam in België zijn er nauwelijks placebogecontroleerde studies verschenen over de doeltreffendheid bij stress en overbelasting. In een overzichtsartikel in JAMA[2] werd één kleine RCT[3] vermeld, uitgevoerd bij studenten verpleegkunde met vermoeidheid ten gevolge van ploegendienst. In deze RCT werd, tegen de verwachting in, meer vermoeidheid opgetekend na 6 weken toediening van *Rhodiola rosea* dan met placebo. Dit negatief effect dient bevestigd te worden in toekomstig onderzoek.

- Dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT bij 48 studenten verpleegkunde die in shifts werkten, studieduur 42 dagen, dagelijkse dosis *Rhodiola rosea* 364 tot 546 mg.
- Primair eindpunt van de studie was de score op de vitaliteitssubschaal van de SF-36 (een gezondheidsvragenlijst die de levenskwaliteit beoordeelt en waarbij een verschil van 3 à 5 punten op de totale score als klinisch relevant beschouwd wordt). De vitaliteitsscore was na afloop van de behandelingsperiode 17 punten lager (95% BI 34 tot 31) in de groep die *Rhodiola rosea* nam (gemiddelde daling met 13 punten) dan in de placebogroep (gemiddelde toename met 3 punten). Dit werd bevestigd door de resultaten op de visueel-analoge schaal: de interventiegroep scoorde gemiddeld 1,9 punten (95% BI 0,4 tot 3,5) hoger op 'vermoeidheid' dan placebo op deze 10-puntenschaal.
- Er werden niet meer ongewenste effecten gerapporteerd met *Rhodiola rosea* dan met placebo.

Hoewel er geen signalen zijn dat Rhodiola rosea onveilig is, wordt gebruik bij personen onder de 18 jaar en bij personen met lever- en nierinsufficiëntie afgeraden in de SKP[1] vanwege onvoldoende gegevens.

Secukinumab (Cosentyx®): hoofdstuk 12.3.2.2.

Secukinumab was, na ustekinumab, de tweede interleukine-inhibitor die op de markt kwam voor de behandeling van psoriasis. Vrij snel werd de indicatie uitgebreid naar artritis psoriatica en axiale spondyloartritis. De werkzaamheid van secukinumab ten opzichte van placebo is aangetoond voor al deze indicaties, maar het ontbreekt nog steeds aan voldoende directe vergelijkingen met andere biologische middelen (TNF-remmers, andere interleukine-inhibitoren) om secukinumab te positioneren ten opzichte van deze middelen.
Een verhoogd risico van ernstige infecties en maligniteiten met de interleukine-inhibtoren werd in 2019 bevestigd in een grote meta-analyse. Een aantal nieuwe gevallen en opstoten van inflammatoir darmlijden zijn gerapporteerd bij psoriasispatiënten behandeld met secukinumab.

Het BCFI is van oordeel dat, wanneer biologische geneesmiddelen aangewezen zijn in de behandeling van matig tot ernstige psoriasis (bij onvoldoende respons van lokale middelen en klassieke systemische behandelingen), secukinumab een optie kan zijn. In afwezigheid van voldoende directe vergelijkingen is het niet mogelijk één biologisch middel als voorkeursmiddel naar voor te schuiven. Ook in de indicaties artritis psoriatica en axiale spondyloartritis zijn er onvoldoende gegevens om een bepaalde interleukine-inhibitor als eerste keuze naar voor te schuiven. Zoals voor alle biologische geneesmiddelen, moet er rekening gehouden worden met de potentieel ernstige ongewenste effecten en de hoge kostprijs.

Initiële en huidige indicaties

Secukinumab is een interleukine-inhibitor, gericht tegen IL-17A. Het was in 2015, na ustekinumab (gericht tegen IL-12 en IL-23), de tweede interleukine-inhibitor die op de markt kwam voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis. De voorbije 5 jaar volgden er nog verschillende: brodalumab en ixekizumab (eveneens gericht tegen IL-17), guselkumab en risankizumab (gericht tegen IL-23) en tildrakizumab (gericht tegen IL-12 en IL-23).

Aanvankelijk had secukinumab enkel de indicatie psoriasis, maar vrij snel werd hieraan ook artritis psoriatica en axiale spondyloartritis aan toegevoegd, zoals ook gebeurde voor enkele van de hierboven vernoemde interleukine-inhibitoren (ixekizumab en ustekinumab (enkel artritis psoriatica)).

In 2020 werd de indicatie psoriasis voor secukinumab uitgebreid naar kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar.

Stand van zaken over doeltreffendheid

Naast interleukine-inhibitoren worden de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept en infliximab) reeds langer gebruikt voor de behandeling van **matig tot ernstige psoriasis**. Voor al deze biologische middelen is de werkzaamheid bewezen ten opzichte

van placebo. Direct vergelijkende studies tussen deze verschillende biologische geneesmiddelen(klassen) zijn nog steeds schaars en laten niet toe om onder de biologische middelen een bepaalde molecule als eerste keuze aan te duiden (zie Folia maart 2018, bijgewerkt op 22/10/2019). Twee netwerkmetanalyses (gepubliceerd in 2020 en 2021) schuiven, grotendeels op basis van indirecte vergelijkingen, inflixmab, ixekizumab, secukinumab, brodalizumab, risankizumab en guselkumab als beste keuzes naar voor[1, 2].
In de meeste richtlijnen krijgen de biologische geneesmiddelen pas een plaats nadat de klassieke lokale en systemische behandelingen onvoldoende werkzaam zijn gebleken[3].

Ook in de indicaties **artritis psoriatica en axiale spondyloartritis** zijn er onvoldoende gegevens om een bepaalde interleukine-inhibitor als eerste keuze naar voor te schuiven. Wel raden de meeste richtlijnen aan de interleukine-inhibitoren in deze indicaties pas in te schakelen na falen van of contra-indicatie voor TNF-remmers omdat de gebruikservaring met deze laatste groter is[4, 5, 6].

Stand van zaken over ongewenste effecten

- Het verhoogde risico van **ernstige infecties en maligniteiten** met de interleukine-inhibitoren werd in 2019 bevestigd in een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met reumatische aandoeningen (74 studies, 29 214 patiënten, waarvan 15 studies met 5 631 patiënten met secukinumab). Voor de interleukine-inhibitoren in het algemeen bedroeg de number needed to harm (NNH) voor ernstige infecties 67 (na een mediane follow up van 24 weken) en deze voor maligniteiten 250 (na een mediane follow up van 28 weken)[7]. Het is onduidelijk of er ook bij de behandeling van psoriasis een verhoogd risico van ernstige infecties en maligniteiten is. Een meta-analyse van observationele studies lijkt geen verhoogd risico van maligniteiten aan te tonen bij psoriasispatiënten behandeld met biologische geneesmiddelen (TNF remmers en interleukine-inhibitoren als één groep)[8]. Verder onderzoek, specifiek naar de interleukine-inhibitoren, is noodzakelijk.
- Verschillende **nieuwe gevallen en opstoten van inflammatoir darmlijden** werden gerapporteerd bij psoriasispatiënten onder behandeling met secukinumab (en andere interleukine-inhibitoren gericht tegen IL-17) en zetten het EMA in 2018 aan om hiervoor een waarschuwingssignaal op te nemen in de SKP[9]. Patiënten met inflammatoir darmlijden die een behandeling met secukinumab (of een andere interleukine-inhibitor gericht tegen IL-17) krijgen moeten nauwlettend opgevolgd worden.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Een behandeling met biologische geneesmiddelen (interleukine-inhibitoren zoals secukinumab of TNF-remmers) is aangewezen voor matig tot ernstige psoriasis die onvoldoende reageert op de klassieke lokale en systemische behandelingen (zie Folia maart 2018, bijgewerkt op 22/10/2019). Secukinumab kan dan een optie zijn, maar het BCFI stelt geen bepaald biologisch middel als eerste keuze voor. Grotere studies die de doeltreffendheid van deze middelen onderling vergelijken en een langere gebruikservaring, vooral met de interleukine-inhibitoren, zijn nodig om deze keuzes te maken. Hetzelfde geldt voor de behandeling van artritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waar TNF-remmers voorlopig nog de voorkeur krijgen op de interleukine-inhibitoren wegens de grotere gebruikservaring met de TNF-remmers.

Zoals bij alle biologische geneesmiddelen, moet er rekening gehouden worden met de potentieel ernstige ongewenste effecten van de interleukine-inhibitoren (allergische reacties, verhoogde vatbaarheid voor infecties, verhoogd risico van maligniteiten) en de hoge kostprijs.

Anakinra (Kineret®) : hoofdstuk 12.3.2.2.

Anakinra (**Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.2.) is een inhibitor van de interleukine 1-receptor en wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen. Dit in associatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van enkele zeldzame aandoeningen.

Het BCFI blijft bij het standpunt dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde arthritis. Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt over dit middel te kunnen innemen.

Anakinra (**Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.2.) is een inhibitor van de interleukine 1-receptor. Het vermindert de biologische activiteit van het interleukine, wat ontstekingsremmend werkt.
De **oorspronkelijke therapeutische indicatie** is de **behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen**, in associatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen. Anakinra behoort tot de groep van de **bDMARD**'s, de *biological disease modifying anti-rheumatic drugs*, die gebruikt worden bij reumatoïde arthritis (zie ook het Folia-artikel van oktober 2020 over de behandeling van reumatoïde artritis). Anakinra heeft als indicatie ook de behandeling van CAPS *(cryopyrin-associated periodic*

syndromes).
Sinds de bespreking van anakinra in de Folia september 2015 werden deze **indicaties uitgebreid**[1]. Anakinra wordt nu ook gebruikt voor de ziekte van Still (indicatie vergund in 2018) en familiale Middelandse Zeekoorts (indicatie vergund in 2020).
Uit een systematische review en netwerk meta-analyse, gepubliceerd in het British Medical Journal (april 2020), blijkt dat er voor de behandeling van reumatoïde artritis enkel **geringe verschillen** bestaan **tussen de verschillende bDMARD's qua doeltreffendheid en ongewenste effecten**. Het onderzoek wordt beperkt door een gebrek aan rechtstreekse vergelijkingen op lange termijn[2].

Het BCFI blijft bij het standpunt dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde arthritis. Anakinra moet bovendien dagelijks subcutaan ingespoten worden, in vergelijking met sarilumab (2-wekelijks) en tocilizumab (4-wekelijks), wat minder gebruiksvriendelijk is.
Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt te kunnen innemen.

Ivermectinecrème (Soolantra®) : hoofdstuk 15.6.

Ivermectinecrème werd enkel onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. De gegevens op vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten uit de schaarse en methodologisch zwakke studies die de verschillende lokale behandelingsopties voor de behandeling van rosacea (metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine) direct onderling vergelijken, laten niet toe een duidelijke voorkeursbehandeling naar voor te schuiven. Door de gebruikservaring die de voorbije jaren met ivermectinecrème is opgebouwd, heeft het in de meeste richtlijnen een plaats gekregen als eerstekeuzebehandeling, evenwaardig aan metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème.

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de blijvende onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor matig tot ernstige papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en ivermectinecréme is beduidend duurder.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

Een **systematische review**[1] **uit 2018** vond 2 dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met ivermectine (telkens met bijhorende extensiestudie), die reeds beschikbaar waren ten tijde van de marktintroductie 5 jaar geleden, en één enkelblinde gerandomiseerde vergelijkende studie tussen ivermectine en metronidazol, die kort na de marktintroductie gepubliceerd werd. Alle studies werden uitgevoerd bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. Al deze studies werden gesponsord door de fabrikant van ivermectinecrème.

In de beide studies die ivermectinecrème 1% vergeleken met vehiculum (placebo) was er in de ivermectinegroep na 12 weken een significant grotere afname van het aantal letsels ten opzichte van de start van de behandeling in vergelijking met placebo. Ook het aantal patiënten dat na 12 weken een Investor Global Assessment-score (IGA-score; gaande van 0 (geen erytheem, geen letsels) tot 4 (ernstig erytheem, veel letsels)) van 0 of 1 bereikte was significant groter met ivermectine dan met placebo. In beide studies was er geen significant verschil in het optreden van ongewenste effecten tussen beide groepen[2].
Op beide studies volgde een enkelblinde (onderzoeker geblindeerd) extensiestudie van 40 weken waarin patiënten uit de ivermectinegroep de behandeling met ivermectine konden voortzetten en de patiënten uit de placebogroep een behandeling met azelaïnezuurgel 15% kregen. Gezien de verschillen in behandelingsduur, laten deze extensiestudies niet toe uitspraken te doen over de werkzaamheid van ivermectine ten opzichte van azelaïnezuur. Tijdens de extensieperiode werd geen verschil in het optreden van ongewenste effecten tussen beide behandelingsgroepen vastgesteld[1].

	Studie 1	Studie 2
Aantal patiënten	ivermectine: 451 vehiculum: 232	ivermectine: 459 vehiculum: 229
Aantal letsels tov baseline na 12 weken	-8,13 95%BI: -10,12 tot -6,13	-8,22 95%BI: -10,18 tot -6,25
Aantal patiënten met IGA-score van 0 of 1 na 12 weken	38,4% vs 11,6% p < 0,001	40,1% vs 18,8% p < 0,001

In slechts 1 gerandomiseerde studie werd ivermectinecrème 1% direct vergeleken met metronidazolecrème 0,75%. Deze studie bij 962 patiënten was enkelblind (onderzoeker geblindeerd). Na 16 weken behandeling was er een eerder beperkt doch statistisch significant verschil in het voordeel van ivermectine in de afname van het aantal letsels ten opzichte van de start van de behandeling.

Ook op vlak van het aantal patiënten dat een IGA-score van 0 of 1 behaalde na 16 weken behandeling was er een beperkt, doch statistisch significant voordeel voor ivermectine ten opzichte van metronidazole. Er was geen verschil tussen beide groepen in het optreden van ongewenste effecten[3].

Procentuele afname van het aantal letsels ten opzichte van baseline na 16 weken	83,0% (ivermectine) vs 73,7% (metronidazol)p < 0,001
Aantal patiënten met IGA-score van 0 of 1 na 16 weken	84,9% (ivermectine) vs 75,4% (metronidazol) p < 0,001

De auteurs van de systematische review stelden ook vast dat in alle door hen gevonden richtlijnen ivermectine als een evenwaardige behandeling aan metronidazol of azelaïnezuur werd voorgesteld en dat geen van deze richtlijnen een voorkeur uitte over één van deze behandelingen[1]. Dit is ook het geval voor de richtlijn op EBPracticenet[4]. NHG[5] en La revue Prescrire[6] geven wel nog de voorkeur aan metronidazol gezien de minder lange gebruikservaring met ivermectine en de hogere kostprijs.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Ivermectine werd enkel onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. Er zijn sinds de introductie 5 jaar geleden geen nieuwe gegevens over het gebruik van ivermectine bij patiënten met milde rosacea.
De gegevens op vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten uit de schaarse en methodologisch zwakkere studies die de verschillende lokale behandelingsopties voor de behandeling van rosacea (metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine) direct onderling vergelijken, laten niet toe een duidelijke voorkeursbehandeling naar voor te schuiven. Door de gebruikservaring die de voorbije jaren met ivermectinecrème is opgebouwd, heeft het in de meeste richtlijnen een plaats gekregen als eerstekeuzebehandeling, evenwaardig aan metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème.
Het BCFI is van oordeel dat, gezien de onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor matig tot ernstige papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en ivermectinecréme is beduidend duurder.

Nota: schrappingen

- De Europese Commissie heeft in oktober 2018 de vergunning voor het in de handel brengen van **Eperzan® (albiglutide)** teruggetrokken, op vraag van de vergunninghouder (GSK). De firma deed dit om commerciële redenen.
- De firma heeft in juni 2021 de commercialisering van de vaste associatie **canagliflozine + metformine** (Vokanamet®) stopgezet omdat de associatie niet langer door het RIZIV wordt terugbetaald (zie Recente informatie juni 2021). Canagliflozine blijft beschikbaar (zie Folia juli 2020).
- Enkele **direct werkende orale antivirale middelen tegen hepatitis C** werden uit de markt genomen: **daclatasvir** (Daklinza®, uit de markt genomen in januari 2019), **dasabuvir** (Exviera®, uit de markt genomen in augustus 2018) en de associatie **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (Viekirax®, uit de markt genomen in augustus 2018). Andere direct werkende orale antivirale middelen tegen hepatitis C (Repertorium, hoofdstuk 11.4.5.) zijn beschikbaar, sommige reeds 5 jaar of meer. In een van de volgende Folia-nummers zal een korte stand van zaken gegeven worden over de huidige kennis rond de direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C.
- Het **gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + buiktyfus (Hepatyrix®)** werd in februari 2018 uit de markt genomen. Dit vaccin liet geen volledige vaccinatie tegen hepatitis A toe (moest worden voorafgegaan door één dosis van het monovalente hepatitis A-vaccin).

Specifieke bronnen

Bismut + metronidazol + tetracycline

1 Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in first-line treatment of Helicobacter pylori : a multicentre, open-label, randomised trial *Lancet* 2016; 388: 2355–65

2 Nyssen OP et al. ; Hp-EuReg investigators. European Registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. United European Gastroenterol J. 2021 Feb;9(1):38-46. doi: 10.1177/2050640620972615. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33176617.

3 Kim YI, Lee JY, Kim CG, Park B, Park JY, Choi IJ. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple

therapy as first-line empirical therapy for the Helicobacter pylori infection in Korea: a randomized open-label trial. BMC Gastroenterol. 2021 Mar 2;21(1):95. doi: 10.1186/s12876-021-01680-1. PMID: 33653284; PMCID: PMC7923489.

4 National Institute for Healt and Clinical Excellence (NICE). https://www.nice.org.uk/guidance/CG184/chapter/1-Recommendations#helicobacter-pylori-testing-and-eradication

5 Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2019;380:1158-65. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945

6 Drugs for Helicobacter pylori infection. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):113-7

Umeclidinium, umeclidinium + vilanterol, umeclidinium + vilanterol + fluticason

1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trelegy-ellipta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. Respiratory Research (2020) 21:139. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w

3 GOLD 2020. https://goldcopd.org/gold-reports/

4 Drugs for chronic obstructive pulmonary disease. Aust Prescr 2017;40:15–9http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.003

5 Pharmaselecta. http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2019

6 Horita N et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.

7 Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT Study). N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901

8 Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD (ETHOS Study). N Engl J Med 2020;383:35-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046

9 Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management: diagnosis and management NICE guideline Published: 5 December 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng115

Nintedanib

1 Ofev-EPAR-Procedural steps taken after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Nintedanib. Aust Prescr 2016;39:62–3. http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.031

3 Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2017; 389: 1941–52. Published Online March 29, 2017 http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(17)30866-8

4 Nintédanib et fibrose pulmonaire idiopathique (Ofev®). Rev Prescr maart 2016 ;36(389) :180-1-4

5 Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. NICE. Jan 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta379

6 Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019;381:1718-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681

7 Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019;380:2518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076

8 Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143–55. Published Online January 9, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2

9 Nintédanib et cancer bronchique non à petites cellules (Vargatef®). Rev Prescr maart 2016 ;36(389) :178-1-4.

10 Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE July 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta347

11 British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 17 mei 2021.

Empagliflozine

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

2 Wanner C, Inzucchi SE and Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375(18):1801-2. doi: 10.1056/NEJMc1611290.

3 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173:278-286. doi:10.7326/M20-0864.

4 Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;372:m4573. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573

5 Jorie Versmissen. SGLT2-remmers effectief bij chronische nierinsufficiëntie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:C4249.https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/sglt2-remmers-effectief-bij-chronische-nierinsufficientie

6 Lee CG, Cefalu WT. The Right Diabetes Medication for the Right Patient for the Right Outcome: Can a Network Meta-analysis Help Us Decide? Ann Intern Med. 2020;173:311-312. doi:10.7326/M20-4266

7 Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. BMJ 2021;373:n1091 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1091

8 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. https://doi.org/10.2337/dci19-0066

9 Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. doi:10.7326/M20-5938. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5938
10 Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, et al. NHG-STANDAARD Diabetes mellitus type 2. Versie 5.4 Revisie datum september 2018. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2
11NICE guideline [NG28] : Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management-2
12 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock Sj et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
13 EMA RMP Jardiance® https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
14 Griffin TP, Dinneen SF. SGLT2 inhibitors increase risk for diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes. Comment on : Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1619-27. Ann Intern Med. 2020;173(8)JC40. doi:10.7326/ACPJ202010200-040
15 Douros A, Lix LM, Fralick M et al. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173:417-425. doi:10.7326/M20-0289.
16 Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967

Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema

1 Éthinylestradiol + lévonorgestrel en continu pendant 3 mois (Seasonique®). La Revue Prescrire jan 2016 ;36(387) : 6
2 Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. Jie Li et al. JAMA Intern Med. 2018;178(11):1482-1488. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4251
3 Choice of Contraceptives. Med Lett Drugs Ther. 2018 Oct 8;60(1557):161-8
4 FSRH Guideline : Combined Hormonal Contraception. Nov 2020.https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/

Tapentadol

1 Farmacotherapeutisch kompas. Bron:www.farmacotherapeutischkompas.nl. Bron geraadpleegd op 28/05/2021.
2 RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. Bron: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf

Harpagophytum

1 Oltean H. et al. *Herbal medicine for low-back pain.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD004504. DOI: 10.1002/14651858.CD004504.pub4.
2 European Medication Agency (EMA). *European Union herbal monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix* Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (Laatst geraadpleegd op 10 Juni 2021)
3 European Medication Agency (EMA). *Assessment report on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix.* Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (Laatst geraadpleegd op 10 Juni 2021)
4 Farmacotherapeutische kompas. Bron:www.farmacotherapeutischkompas.nl (Laatst geraadpleegd op 28/05/2021)

Rhodiola rosea

1Rodizen® Samenvatting van de kenmerken van het product, laatst geraadpleegd op 06/05/2021
2 Liira J, Verbeek J, Ruotsalainen J. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. JAMA 2015; 313: 961-62. DOI: 10.1590/1516-3180.20151331T1
3 Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. Rhodiola Rosea for Mental and Physical Fatigue in Nursing Students: A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 2014; 9: e108416. DOI: 10.1371/journal.pone.0108416

Secukinumab

1 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021,Issue 4. Art. No.: CD011535. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub4
2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 https://www.nice.org.uk/guidance/ng80
3National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology Appraisal Guidance (TA 350). Published 22 July 2015. www.nice.org.uk/guidance/ta350
4 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammtory drugs or TNF-alpha inhibitors. Technology Appraisal Guidance (TA407). Published 28 September 2016. www.nice.org.uk/guidance/ta407

5 National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatric arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology Appraisal Guidance (TA 445). Published 24 May 2017. www.nice.org.uk/guidance/ta445

6 van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

7 Bilal J, Berlinberg A, Bin Riaz I, Faridi W, Bhattacharjee S et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2019;2:e1913102. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13102

8 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Dyrberg Loft N. Prevalence, incidence and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:421-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0024

9 European Medicines Agency. Secukinumab. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Procedure no.: EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201712. 26 July 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/cosentyx-h-c-psusa-00010341-201712-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

Anakinra

1 European Medicines Agency (EMA), Kineret (anakinra). Bron:Kineret, INN-anakinra (europa.eu). Laatst geraadpleegd op 7 juni 2021.

2 Janke K. et al. *Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data.* BMJ 2020;370:m2288 DOI: 10.1136 bmj.m2288

Ivermectinecrème

1 Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8:379-87. doi: 10.1007/s13555-018-0249-y

2 Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2014;13:316-323. https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961614P0316X

3 Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J et al. Superiority of ivermectin1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408

4 Rosacea. Buitenlandse richtlijn aangepast aan de Belgische zorgcontext. 30/06/2017. EBPracticenet.

5 Premiers choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019.www.prescrire.org

6 Nederlands Huisartsengenootschap. Behandelrichtlijn Rosacea. Versie 2.0, september 2020.https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/rosacea

Focus

Influenzavaccins 2021 - 2022

- Voor het influenzaseizoen 2021-2022 zijn er, zoals vorig jaar, drie tetravalente vaccins (d.w.z. met 2 influenza A-componenten en 2 influenza B-componenten) beschikbaar in België. Het zijn "geïnactiveerde", injecteerbare vaccins die gebruikt kunnen worden vanaf de leeftijd van 6 maanden.
- De Hoge Gezondheidsraad (HGR, Advies 9625, 10/06/21) beveelt voor het seizoen 2021-2022 een **gefaseerd verloop** aan van de vaccinatie tegen influenza, met een **prioritaire toebedeling van de vaccins aan de personen uit "categorie A"**: dit zijn (1) de personen met hoog risico van influenzacomplicaties, (2) de personen werkzaam in de gezondheidssector en (3) de personen die onder hetzelfde dak wonen als de hoogrisicopersonen of als kinderen jonger dan 6 maanden.
- Recente studies versterken het gunstige veiligheidsprofiel van **influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen**.
- **Plaatsbepaling van het BCFI.** Influenzavaccinatie biedt gedeeltelijke bescherming tegen influenzabesmetting. De impact op morbiditeit en mortaliteit is onduidelijk (maar waarschijnlijk beperkt). Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt influenzavaccinatie aangemoedigd bij personen met hoog risico van complicaties. Hun veiligheidsprofiel is gunstig, en er zijn geen aanwijzingen dat de vaccinatie nadelige effecten heeft op de zwangerschap of het ongeboren kind.

In het **griepseizoen 2020-2021** zijn er wereldwijd, ook in België, weinig of geen griepgevallen geweest.[1] Dit is ongetwijfeld een gevolg van de coronamaatregelen die ook voor het influenzavirus een extra barrière betekenden. Omdat het influenzavirus zo weinig heeft gecirculeerd en er dus vorig griepseizoen geen bijkomende natuurlijke immuniteit is opgebouwd, stelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR, Advies 9625, 10/06/21)[2] dat voor het **griepseizoen 2021-2022** nog minder dan in andere jaren te voorspellen is hoe en wanneer het influenzavirus zal opduiken, noch met welke virulentie en ernst.

Gezien de huidige context van de COVID-19 pandemie is het essentieel, of men gevaccineerd is tegen influenza of niet, om de **basis-voorzorgsmaatregelen** zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne correct toe te passen[3,4] **Deze voorzorgsmaatregelen zijn essentieel om verspreiding en infectie met zowel het influenzavirus als het coronavirus** (zie onder andere https://covid-19.sciensano.be/nl) en ook andere virussen die griepale aandoeningen veroorzaken **te beperken**.

De vaccins voor seizoen 2021-2022

- **Welke vaccins zullen in België beschikbaar zijn?** Enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten), zoals in vorig influenzaseizoen. Het gaat om: α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (op onze website vermeld met de update van augustus 2021). Het zijn geïnactiveerde, injecteerbare vaccins.
- **Wat is hun samenstelling?** Hun samenstelling, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)[5], is als volgt.
  - A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
  - A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) of een verwante stam
  - B/Washington/02/2019 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Victoria-lijn")
  - B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Yamagata-lijn").

  Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2020-2021 een aanpassing van beide influenza A-componenten.
- **Hoe influenzavaccins voorschrijven en afleveren?** Wanneer de arts op het voorschrift "Influenzavaccin" vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- **Zijn er tussen de influenzavaccins verschillen in de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden ?** Neen, α-RIX-Tetra®, Vaxigrip tetra® en Influvac Tetra® kunnen alle drie gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden.
- We verwijzen naar het Repertorium voor meer details over toediening en dosering van de influenzavaccins.

Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR) influenzaseizoen 2021-2022

De Hoge Gezondheidsraad (HGR, Advies 9625, 10/06/21)[2] beveelt voor het seizoen 2021-2022 een **gefaseerd verloop** aan van de vaccinatie tegen influenza.

- **Eerst en prioritair** vaccinatie van alle **personen uit "categorie A"**: de definiëring van deze personen is niet gewijzigd ten opzichte

van vorig jaar, en het gaat om (1) de personen met hoog risico van complicaties (de "hoogrisicopersonen", zie verder: + meer info), (2) de personen werkzaam in de gezondheidssector en (3) de personen die onder hetzelfde dak wonen als de hoogrisicopersonen of als kinderen jonger dan 6 maanden. Het **doel** is deze personen te vaccineren **vanaf midden oktober 2021**.

- **Nadien, in functie van de voorraad influenzavaccins,** komen de **personen uit "categorie B"** (personen tussen 50 en 65, zeker als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn, zie verder: + meer info) aan bod.
- **Als laatste en als de vaccinvoorraad het toelaat,** kunnen de andere personen zich laten vaccineren. De HGR merkt in haar advies op dat systematische vaccinatie van gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet wordt aanbevolen (wegens geen winst in termen van bv. hospitalisatie), en de HGR verwijst daarbij naar de aanbeveling van EBMPracticeNet "Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening." (2018)[6].

De verschillende categorieën zoals gedefinieerd door de HGR (in volgorde van prioriteit)[2]:

- **Categorie A (de 3 groepen hebben dezelfde en de hoogste prioriteit):**
  - **Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza ("hoogrisicopersonen")**, d.w.z.
    - alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook Folia augustus 2018];
    - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart (uitgezonderd hypertensie), lever, nieren, aan metabole aandoeningen (inclusief diabetes), BMI > 35, of neuromusculaire aandoeningen of aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
  - **Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen** [zie ook Folia augustus 2017].
  - **Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als**
    - de risicopersonen van groep 1;
    - kinderen jonger dan 6 maanden.
- **Categorie B**
  - Alle personen tussen 50 en 65 jaar, zeker als ze roken, excessief drinken en/of zwaarlijvig (BMI > 30) zijn.
- **Categorie C**
  - De rest van de bevolking.

Enkele publicaties rond vaccinatie tegen influenza tijdens de zwangerschap

- Vaccinatie tegen influenza van alle zwangere vrouwen, ongeacht het zwangerschapstrimester, wordt al enkele jaren aanbevolen door de HGR. Dit wordt benadrukt in de **aanbevelingen van de HGR rond vaccinatie tijdens de zwangerschap**: zie website HGR, Advies 8754 (13/11/20).[7] Bescherming van de moeder tegen ernstig verlopende influenza wordt als hoofddoel beschouwd. Door de overdracht van antistoffen via de placenta wordt aangenomen dat vaccinatie van de moeder ook de pasgeborene zal beschermen tijdens de eerste levensmaanden. Om bescherming aan de pasgeborene te kunnen bieden, moet de vaccinatie wel minstens 15 dagen voor de bevalling gebeuren.
- De HGR wijst erop dat er geen aanwijzingen zijn van een nadelig effect (miskraam, aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten) door vaccinatie tegen influenza tijdens de zwangerschap. Dit is ook de boodschap in de bronnen die het BCFI raadpleegt rond geneesmiddelen en zwangerschap: Lareb, LeCrat en Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al., ed. 12) (bronnen laatst geraadpleegd op 27/07/21).
- Ook **twee recente observationele studies** geven geen aanwijzingen van een nadelig effect.
  - Een Zweedse studie[8] toont **geen verband** tussen vaccinatie van zwangere vrouwen tegen het pandemische H1N1-influenzavirus (seizoen 2009-2010) en optreden van **autisme-spectrumstoornissen** bij hun kinderen. De kinderen werden gemiddeld 6,7 jaar gevolgd. Subgroepanalyse bij de vrouwen die in het 1ste trimester werden gevaccineerd wijzigde het resultaat niet. Het gebruikte vaccin was Pandemrix®, het geadjuveerde pandemisch vaccin dat ook in België werd gebruikt in het seizoen 2009-2010. Dit vaccin is sedertdien niet meer gebruikt.
  - Een Canadese studie[9] toont **geen verband** tussen vaccinatie van zwangere vrouwen tegen influenza (met gebruik van trivalente vaccins over de seizoenen 2010-2014) en **allerlei gezondheidsuitkomsten bij hun kinderen** (o.a. astma, infecties, kankers, gehoor- of gezichtsverlies). De kinderen werden gemiddeld 3,6 jaar gevolgd. Subgroepanalyse bij de vrouwen die in het 1ste trimester werden gevaccineerd wijzigde het resultaat niet.

Plaatsbepaling van het BCFI van de influenzavaccins anno 2021

De Plaatsbepaling is niet gewijzigd ten opzichte van vorig jaar (zie Folia augustus 2020). De **belangrijkste boodschappen** zijn:

- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. daling van het risico van 6% naar 2,4% bij ouderen). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk.
- Het risicoprofiel van de influenzavaccins is gunstig. Er zijn geen aanwijzingen dat de vaccinatie nadelige effecten heeft op de zwangerschap of het ongeboren kind.
- Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt influenzavaccinatie aangemoedigd bij personen met hoog risico van complicaties, zeker patiënten met onderliggend lijden en immuungedeprimeerden. Deze patiënten behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de HGR. In verband met vaccinatie van immuungedeprimeerden verwijzen we ook naar het advies van de HGR "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019, Advies 9158)"

Specifieke bronnen

1. Sciensano. Resultaten surveillance van griep en griepaal syndroom in België. Via https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx en https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/WeeklyBulletinRespiratoryInfections.pdf > blz 8. Zie ook Flu News Europe.
2. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2021-2022. HGR Advies 9625 (10/06/21)
3. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Jones MA, Thorning S, Beller EM, Clark J, Hoffmann TC, Glasziou PP, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub5.
4. campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie www.ubentingoedehanden.be/nl en www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene).
5. EMA. BWP Ad hoc Influenza Working Group EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2021/2022 Document van 30/03/21 en News van 30/03/21
6. Mokrane S, Delvaux N, Schetgen M, in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van EBMPracticeNet. Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening. Gevalideerde versie: 30 maart 2018. Via https://www.ebp-guidelines.be/home (publicatiedatum: 12/07/2018)
7. Hoge Gezondheidsraad. Immunisatie tijdens de zwangerschap. HGR Advies 8754 (13/11/20)
8. Ludvigsson JF, Winell H, Sandin S et al. Maternal Influenza A(H1N1) Immunization During Pregnancy and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring. Ann Intern Med. 2020;173:597-604. doi:10.7326/M20-0167. Met editoriaal: Hviid A. Vaccine Safety in Pregnancy: Going Beyond the Perinatal Period. Ann Intern Med. 2020;173:658-659 (doi:10.7326/M20-5489)
9. Mehrabadi A, Dodds L, MacDonald NE et al. Association of maternal influenza vaccination during pregnancy with early childhood health outcomes. JAMA 2021;325:2285-93 (doi:10.1001/jama.2021.6778). Met editoriaal: Azziz-Baumgartner E, Grohskopf L en Patel M. Realizing the Potential of Maternal Influenza Vaccination. JAMA 2021;325:2257-9 (doi:10.1001/jama.2021.7776)

Focus

Monoklonale antilichamen voor migraine profylaxe

- Onlangs zijn drie monoklonale antilichamen gecommercialiseerd voor de profylactische behandeling van migraine: de zogenaamde anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen erenumab, galcanezumab en fremanezumab. Ze zijn vergund bij patiënten met een diagnose van migraine (met of zonder aura) of chronische migraine en met minstens vier migrainedagen per maand, maar worden in België enkel terugbetaald bij patiënten met minstens acht migrainedagen per maand en falen van minstens drie andere profylactische behandelingen.
- De winst met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam lijkt vergelijkbaar met die van andere profylactische behandelingen: van patiënten met episodische migraine (gemiddeld 7 à 9 migrainedagen per maand) ervaart 40 tot 60% minstens een halvering in het aantal migrainedagen per maand (versus 27 tot 39% met placebo); bij patiënten met chronische migraine (gemiddeld 16 à 19 migrainedagen per maand) is dit 28 tot 41% (versus 15 tot 23% met placebo).
- Gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met falen van meerdere andere profylactische behandelingen (de doelgroep van de terugbetaling in België) zijn in de minderheid. In de beschikbare studies vertoont 30 tot 38% minstens een halvering in het aantal migrainedagen per maand met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam (versus 9 tot 14% met placebo). Het is niet te voorspellen wie gunstig zal reageren op de behandeling.
- Voorbijgaande reacties op de injectieplaats zijn de meest voorkomende ongewenste effecten in de klinische studies. Deze studies hebben geen ernstige ongewenste effecten aan het licht gebracht. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen werden wel uitgesloten, zodat extra voorzichtigheid geboden is bij gebruik van een anti-CGRP monoklonaal antilichaam in deze populatie. Gevallen van hypertensie zijn gemeld in een analyse van postmarketing gegevens over erenumab, dat als eerste op de markt gebracht is in de Verenigde Staten. Over de langetermijneffecten en -veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen is er nog niet veel gekend. Langetermijn follow-up studies hebben geen onverwachte ongewenste effecten aan het licht gebracht.
- Conclusie van het BCFI: de anti-CGRP monoklonale antilichamen geven bij patiënten met migraine een beter effect dan placebo op korte termijn (3 à 6 maanden). Het is momenteel niet duidelijk welke patiënten het meeste baat zouden hebben bij een behandeling. Men kan zich afvragen of de winst in verhouding staat tot de hoge kostprijs. Die ligt vele malen hoger dan de kostprijs van andere geneesmiddelen geïndiceerd voor migraineprofylaxe en moet afgewogen worden tegen de maatschappelijke kost van ernstige migraine.

- De monoklonale antilichamen erenumab, galcanezumab en fremanezumab behoren tot een nieuwe klasse van geneesmiddelen die de werking van CGRP blokkeren, de zogenaamde anti-***calcitonin gene-related peptide*** **(CGRP) monoklonale antilichamen**. Erenumab is een CGRP-receptor monoklonaal antilichaam[1], galcanezumab en fremanezumab zijn CGRP-peptide monoklonale antilichamen[2, 3]. CGRP is een neuropeptide dat een rol speelt bij de pathofysiologie van migraine[1].
- Erenumab, galcanezumab en fremanezumab zijn vergund door het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA voor de **profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste vier migrainedagen per maand hebben**[4-6]. De toediening gebeurt via maandelijkse subcutane autoinjectie. Van fremanezumab bestaat ook een preparaat voor driemaandelijkse toediening.
- In België is terugbetaling mogelijk voor patiënten die voldoen aan de diagnosecriteria van de *International Headache Society* (IHS)[7] voor migraine (met of zonder aura) of chronische migraine, met gemiddeld **minstens 8 migrainedagen per maand en bij wie minstens 3 andere profylactische behandelingen gefaald hebben** (situatie op 01/07/2021). De medicatie is niet bedoeld voor patiënten met spanningshoofdpijn, aangezichtspijn van vasculaire oorsprong, trigeminusneuralgie of (migraineachtige) hoofdpijn door overgebruik van analgetica. Enkel een specialist (neuroloog of neuropsychiater) kan deze middelen opstarten. Voor de details over de terugbetaling, zie bij de specialiteiten in het Repertorium.

Diagnosecriteria van de *International Headache Society* (IHS)[7]:

Migraine zonder aura: ten minste 5 hoofdpijnaanvallen met een duur tussen 4 en 72u en minstens twee van de volgende kenmerken: unilateraal; pulserend; matig tot heftig; verergering bij routine-inspanningen (bv wandelen of de trap opgaan). Tijdens de aanval moet er sprake zijn van misselijkheid/braken en/of van foto- en fonofobie.
Migraine met aura: ten minste twee aanvallen met één of meerdere aurasymptomen (visueel, sensorisch, spraak en/of taal, motorisch, hersenstam, retinaal) en ten minste drie van de volgende kenmerken: tenminste 1 symptoom breidt geleidelijk uit gedurende 5 minuten; twee of meer symptomen treden achter elkaar op; elk symptoom duurt 5 tot 60 minuten; ten minste één symptoom is unilateraal; ten minste 1 symptoom is positief (tintelingen, speldenprikken); de aura gaat gepaard met of wordt binnen de 60 minuten gevolgd door hoofdpijn.
Chronische migraine: minstens 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende meer dan 3 maanden, waarbij de hoofdpijn minstens 8 dagen per maand de kenmerken aanneemt van migraine.
Om recht te hebben op terugbetaling moeten ten minste de volgende profylactische behandelingen gefaald hebben, wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur[8, 9]:
- ten minste een **bèta-blokker** (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol), tenzij in geval van contra-indicatie, én
- **topiramaat**, tenzij in geval van contra-indicatie, én
- ten minste één van de volgende behandelingen: **valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of botulinetoxine type A** voor chronische migraine

N.v.d.r. migraine profylaxe wordt enkel voor de volgende van hoger vermelde geneesmiddelen vermeld als indicatie in de SKP: de bèta-blokkers propranolol en metoprolol, topiramaat, amitriptyline, flunarizine (situatie op 01/07/2021).

- Voor een overzicht van de doeltreffendheid en veiligheid van de andere middelen die in België gebruikt worden bij migraineprofylaxe, zie hoofdstuk 10.9.2. in het Repertorium.

Werkzaamheid

- Vrijwel alle studies rapporteren als primair eindpunt het gemiddeld aantal migrainedagen per maand in vergelijking met de beginmeting, of het percentage patiënten met minstens 50% vermindering van het aantal migrainedagen per maand (50% *responder rate*), dit overeenkomstig de adviezen van de *International Headache Society* (IHS)[10,11].
- Anti-CGRP monoklonale antilichamen zijn werkzamer dan placebo op korte termijn (3 à 6 maanden) bij de profylactische behandeling van migraine. Patiënten die een anti-CGRP monoklonaal antilichaam gebruiken, ervaren gemiddeld 1 à 3 migrainevrije dagen extra per maand, en 10 tot 20% méér gebruikers rapporteren substantiële verbetering in vergelijking met placebo. Er is nog geen overtuigend bewijs dat het effect superieur is aan andere medicatie voor migraineprofylaxe. Bij patiënten met falen van meerdere profylactische behandelingen bedraagt de winst 1,6 à 3,5 extra migrainevrije dagen per maand en 16 à 25% méér gebruikers rapporteren substantiële verbetering in vergelijking met placebo.
-Er is nog weinig gekend over de werkzaamheid op lange termijn, onder andere over het mogelijk verlies van effect door de vorming van antilichamen tegen de monoklonale antilichamen.
- De placebogecontroleerde studies zijn allemaal uitgevoerd bij volwassenen en de studieduur bedraagt 12 tot 26 weken. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen zijn geëxcludeerd.
- Bij gebrek aan vergelijkende studies is de mogelijke meerwaarde van de anti-CGRP monoklonale antilichamen ten opzichte van andere profylactische medicatie niet in te schatten.

Erenumab

- **Episodische migraine:** de ARISE[16] en de STRIVE[15] studie onderzochten de werkzaamheid van erenumab bij volwassenen met episodische migraine (gemiddeld 8 migrainedagen per maand) over resp. 12 en 24 weken[12]. Patiënten met falen van *meerdere* behandelingen kwamen niet in aanmerking voor deze studies. Erenumab resulteerde in 1 à 2 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Met erenumab vertoonde 40 à 50% van de patiënten minstens een halvering in het aantal maandelijkse migrainedagen (secundair eindpunt), in vergelijking met 27 à 30% van de placebogroep.

In de ARISE[16] studie (n = 577, duur 12 weken) en de STRIVE[15] studie (n = 955, duur 24 weken) mochten patiënten met falen van eerdere migraineprofylaxe deelnemen, tenzij ze geen therapierespons vertoond hadden op *meer dan twee* verschillende klassen van medicatie voor migraine profylaxe. Gelijktijdig gebruik van één ander profylactisch geneesmiddel voor migraine in een stabiele dosering was toegelaten. De patiënten hadden gemiddeld 8 migrainedagen per maand bij studieaanvang. Met erenumab 70 mg was het aantal migrainedagen per maand (primair eindpunt) sterker gedaald dan met placebo, met name 1 dag extra per maand zonder migraine t.o.v. placebo na 12 weken en 1,4 dagen extra per maand zonder migraine t.o.v. placebo na 12 tot 24 weken. Met erenumab 140 mg bedroeg de winst t.o.v. placebo na 12 tot 24 weken 1,9 dagen per maand.

De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 40% met erenumab 70 mg vs 30% met placebo in de eerste 12 weken en 43% vs 27% tussen 12 en 24 weken; met erenumab 140 mg was dit 50% tussen 12 en 24 weken.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 577 volwassenen met**episodische** migraine en gemiddeld 8 migrainedagen per maand (ARISE)[16] Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-2,9 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) **-1,0d (-1,6 tot -0,5**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	39,7% vs 29,5% Odds ratio (95% BI) **1,59 (1,12 tot 2,27)**
RCT bij 955 volwassenen met**episodische** migraine en gemiddeld 8 migrainedagen per maand (STRIVE)[15] Behandelingsduur 24 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-3,2 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) **-1,4d (-1,9 tot -0,9)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden, secundair eindpunt)	43,3% vs 26,6% Odds ratio (95% BI) **2,13 (1,52 tot 2,98)**
	Erenumab 140 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-3,7 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) **-1,9d (-2,3 tot -1,4)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden, secundair eindpunt)	50% vs. 26,6% Odds ratio (95% BI) **2,81 (2,01 tot 3,94)**

- **Chronische migraine**: in de studie bij patiënten met chronische migraine[17] werden patiënten geëxcludeerd wanneer ze geen respons vertoond hadden op *minstens vier* geneesmiddelen voor migraine profylaxe. Patiënten die erenumab kregen, rapporteerden ongeveer 2,5 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 40 à 41% met erenumab vs. 23% met placebo.

Erenumab 70 mg of 140 mg werd vergeleken met placebo gedurende 12 weken bij 667 patiënten met chronische migraine en gemiddeld 18 migrainedagen per maand[17]. De patiënten mochten geen andere medicatie voor migraineprofylaxe gebruikt hebben kort voor de studie.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaten
RCT bij 667 volwassenen met**chronische** migraine en gemiddeld 18 migrainedagen per maand[17] Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-6,6 vs -4,2 dagen Gem. verschil (95% BI) **-2,5d (-3,5 tot -1,4)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	40% vs 23% Odds ratio (95% BI) **2,2 (1,5 tot 3,3)**
	Erenumab 140 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-6,6 vs -4,2 dagen Gem. verschil (95% BI) **-2,5d (-3,5 tot -1,4)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	41% vs 23% Odds ratio (95% BI) **2,3 (1,6 tot 3,5)**

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen**: In de LIBERTY studie[13] werden enkel patiënten met falen van meerdere profylactische behandelingen geïncludeerd. Minstens 30% vertoonde een halvering in het aantal maandelijkse migrainedagen (primair eindpunt) met erenumab, versus 8% met placebo. In de subgroep van patiënten met minstens drie gefaalde behandelingen (doelgroep van terugbetaling in België) werd een vergelijkbare winst gevonden. Het aantal migrainedagen per maand (secundair eindpunt) daalde met 1,8 na toediening van erenumab 140 mg versus met 0,2 na toediening van placebo. Zes procent van de patiënten was volledig vrij van migraine (secundair eindpunt) na 9 tot 12 weken behandeling met erenumab 140 mg, versus geen enkele patiënt in de placebogroep. In de open-label opvolging van deze studie werd het effect behouden bij het verder zetten van de behandeling gedurende een jaar.

De LIBERTY studie[13] werd uitgevoerd bij 226 patiënten met falen (in termen van werkzaamheid en/of ongewenste effecten) van *twee tot vier* andere profylactische migrainemiddelen. Bij ongeveer de helft van de deelnemers was er sprake van falen van minstens drie andere behandelingen (de doelgroep van terugbetaling in België. De patiënten mochten geen medicatie voor migraine profylaxe gebruikt hebben kort voor de studie.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 226 volwassenen met **episodische** migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand bij wie 2 tot 4 **eerdere profylactische behandelingen gefaald** hadden (LIBERTY)[13] Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 140 mg vs placebo	Percentage responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, primair eindpunt)	30% vs 14% Odds ratio (95% BI) **2,7 (-5,2 tot -1,4)**
		Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismeting (secundair eindpunt)	-1,8 vs -0,2 dagen Gem. verschil (95% BI) **-1,6d (-2,7 tot -0,5)**

50% *responder rate* erenumab vs placebo volgens falen van eerdere behandelingen:
- maximum twee behandelingen gefaald: 37% vs 17%; OR 2,8 (95% 1,1 tot 7,3)
- minstens drie behandelingen gefaald: 26% vs 11%, OR 2,9 (95% BI 1,2 tot 7,0)

In de ***open-label* follow-up** van de LIBERTY studie nam het aantal patiënten met een daling van ≥50% in het aantal maandelijkse migrainedagen verder toe, tot bijna de helft van de patiënten na 1 jaar behandeling met erenumab. Er was geen informatie over het aantal patiënten die volledig migrainevrij werden. Het aantal migrainedagen was na 1 jaar behandeling gemiddeld met 3,7 dagen per maand gedaald ten opzichte van de basismeting. Vijftien procent van de patiënten had de behandeling stopgezet, in de helft van de gevallen door een gebrek aan effect. De ongewenste effecten waren vergelijkbaar met deze van de dubbelblinde fase. Minder dan 2% van de patiënten zette de behandeling stop in de open-label fase vanwege ongewenste effecten[18].

Galcanezumab

- **Episodische migraine:** de werkzaamheid van galcanezumab werd onderzocht in twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij volwassenen met episodische migraine die gefaald hadden op *maximaal twee* andere profylactische behandelingen[19]. Galcanezumab resulteerde in ongeveer 2 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg circa 60% met galcanezumab (versus 36 à 39% met placebo).

EVOLVE 1[20] en EVOLVE 2[21]: patiënten bij wie *meer dan twee* behandelingen voor migraine profylaxe gefaald hadden, werden geëxcludeerd. In beide studies was het aantal migrainedagen per maand het primaire eindpunt.
- In de EVOLVE 1 studie werden galcanezumab 120 mg en galcanezumab 240 mg vergeleken met placebo bij 862 patiënten gedurende 6 maanden. De deelnemers hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand en mochten geen medicatie voor migraine profylaxe genomen hebben kort voor de start van de studie.
Na zes maanden was het aantal maandelijkse migrainedagen (primair eindpunt) gedaald met 4,7 per maand voor galcanezumab 120 mg, met 4,6 per maand voor galcanezumab 240 mg en met 2,8 per maand voor placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg resp. 61% met galcanezumab 120 mg, 62% met galcanezumab 240 mg en 39% met placebo.
- In de EVOLVE 2 studie werd 6 maanden behandeling met galcanezumab 120 of 240 mg vergeleken met placebo bij 915 patiënten. De deelnemers hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand. Zowel met de dosis van 120 mg als met de dosis van 240 mg werd een daling van 4,3 migrainedagen per maand (primair eindpunt) gerapporteerd over de volledige studieduur, in vergelijking met een daling van 2,3 dagen met placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 59% met de dosis van 120 mg, 57% met de dosis van 240 mg en 36% met placebo.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 862 volwassenen met**episodische** migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand (EVOLVE 1)[20] Behandelingsduur 6 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,7 vs -2,8 dagen Gem. verschil **-1,9d (p < 0,001)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	62,3% vs 38,6% Odds ratio (95% BI) **2,6 (2,0 tot 3,4)**
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,6 vs -2,8 dagen Gem. Verschil **-1,8d (p < 0,001)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	60,9% vs 38,6% Odds ratio (95% BI) **2,5 (1,9 tot 3,2)**
RCT bij 915 volwassenen met**episodische** migraine en gemiddeld 7 migrainedagen per maand (EVOLVE 2)[21] Behandelingsduur 6 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,3 vs -2,3 dagen Mean diff. (95% BI) **-2,0 (-2,6 tot -1,5)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	59,3% vs 36% Odds ratio (95% BI) 2,60 (2,03 tot 3,32)
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,3 vs -2,3 dagen Mean diff. (95% BI) **-1,9 (-2,4 tot -1,4)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	56,5% vs 36% Odds ratio (95% BI) 2,31 (1,81 tot 2,96)

- **Chronische migraine:** de REGAIN studie[22] onderzocht de werkzaamheid van galcanezumab bij volwassenen met chronische migraine (gemiddeld 19 migrainedagen per maand). Patiënten met falen van profylactische geneesmiddelen uit *meer dan drie*

verschillende medicatieklassen kwamen niet in aanmerking. Drie maanden behandeling met galcanezumab resulteerde in een extra winst van ca. 2 migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Bij 28% van de patiënten die galcanezumab kregen, werd minstens een halvering van het aantal maandelijkse migrainedagen (secundair eindpunt) vastgesteld, versus bij 15% met placebo.

In de REGAIN studie werd galcanezumab 120 of 240 mg onderzocht bij 1 117 patiënten met chronische migraine. De patiënten hadden gemiddeld 19 migrainedagen per maand bij aanvang van de studie. Bij ongeveer 3 op 10 deelnemers waren 2 tot 3 eerdere profylactische behandelingen gefaald. De behandeling met galcanezumab (120 mg of 240 mg) duurde drie maanden.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 1 117 volwassenen met**chronische** migraine en gemiddeld 19 migrainedagen per maand (REGAIN)[22] Behandelingsduur 3 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,8 vs -2,7 dagen Gem. verschil (95% BI): **-2,1d (-2,9 tot -1,3)**
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	27,6% vs 15,4% Odds ratio (95% BI) **2,1 (1,6 tot 2,8)**
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,6 vs -2,7 dagen Gem. verschil (95% BI): **-1,9d (-2,7 tot -1,1)** 27,5% vs 15,4% Odds ratio (95% BI) **2,1 (1,6 tot 2,8)**

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen:** de CONQUER studie[23,24] vergeleek galcanezumab met placebo bij patiënten met episodische of chronische migraine (gemiddeld 13 migrainedagen per maand) en falen van *minstens twee* verschillende types behandeling voor migraineprofylaxe. Drie maanden behandeling met galcanezumab resulteerde in 3 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Een subgroepanalyse suggereerde meer effect naarmate meer andere behandelingen gefaald hadden. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 38% met galcanezumab versus 13% met placebo. Van de patiënten die galcanezumab kregen, was ongeveer 5% volledig migrainevrij (secundair eindpunt) versus geen enkele patiënt in de placebogroep.

Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) werd vergeleken met placebo bij 462 patiënten met episodische of chronische migraine en falen van 2 tot 4 verschillende medicatiegroepen voor migraineprofylaxe (CONQUER))[23-24]. De patiënten mochten geen andere medicatie voor migraine profylaxe nemen bij aanvang van de studie. Bij ongeveer vier op tien patiënten had medicatie uit minstens 3 medicatiegroepen gefaald. Het gemiddeld verschil in het aantal migrainedagen per maand tussen galcanezumab en placebo volgens falen van eerdere behandelingen was als volgt:
- twee behandelingen gefaald: -2,0 (95% BI -2,9 tot -1,0)
- drie behandelingen gefaald: -4,1 (95% BI -5,8 tot -2,4)
- vier behandelingen gefaald: -6,1 (95% BI -9,5 tot -2,8)

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 462 volwassenen (tot 75j) met**episodische of chronische** migraine en gemiddeld 13 migrainedagen per maand, bij wie **2 tot 4 eerdere behandelingen gefaald** hadden (CONQUER)[23,24] Behandelingsduur 3 maanden	Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,1 vs -1,0 dagen Gem. verschil (95% BI) **-3,1d (-3,9 tot -2,3)** **37,7% vs 13,3%** Odds ratio (95% BI) 3,9 (2,7 tot 5,7)

Fremanezumab

- **Episodische migraine**: Een studie van twaalf weken onderzocht de werkzaamheid van fremanezumab bij patiënten met episodische migraine[14]. Patiënten mochten gefaald hebben op andere profylactische behandelingen (uit maximaal één medicatieklasse). Fremanezumab resulteerde in ca. 1,5 extra migrainevrije dagen per maand in vergelijking met placebo. Minstens een halvering van het aantal migrainedagen per maand trad op bij 44 à 48% van de patiënten met fremanezumab en bij 28% met placebo.

In de studie bij patiënten met **episodische migraine** werd maandelijkse toediening van fremanezumab 225 mg of driemaandelijkse toediening van fremanezumab 675 mg vergeleken met placebo. De patiënten hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand.
Na maandelijkse toediening van fremanezumab daalde het aantal migrainedagen per maand (primair eindpunt) met 3,7, na driemaandelijkse toediening met 3,4, en na placebo met 2,2, wat een winst van ongeveer 1,5 extra dagen zonder migraine opleverde. De 50% *responder rate* bedroeg 48% voor de maandelijkse dosis, 44% voor de driemaandelijkse dosis en 28% voor placebo.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 875 volwassenen met **episodische** migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand[14] Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (225 mg/md) vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-3,7 vs -2,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,5d (-2,01 tot -0,93) 47,7% vs 27,9% Gem. verschil (95% BI) 19,8% (12,0 tot 27,6)
	Fremanezumab 1x/3md (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo) vs maandelijks placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-3,4 vs -2,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,3d (-1,79 tot -0,72)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	44,4% vs 27,9% Gem. verschil (95% BI) 16,5% (8,9 tot 24,1)

- **Chronische migraine:** In de studie met fremanezumab bij chronische migraine[25], mochten patiënten deelnemen als ze gefaald hadden op profylactische behandelingen uit maximaal één medicatieklasse. Fremanezumab resulteerde in 2 extra hoofdpijnvrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De winst in aantal migrainedagen (secundair eindpunt) was vergelijkbaar. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) voor het aantal hoofdpijndagen bedroeg 41% bij maandelijkse toediening van fremanezumab en 38% bij driemaandelijkse toediening, versus 18% met placebo.

Voor fremanezumab in maandelijkse toediening werd vertrokken van eenzelfde startdosis als bij de driemaandelijkse toediening (675 mg), en werd vervolgens maandelijks 225 mg fremanezumab toegediend. Een hoofdpijndag werd gedefinieerd als een dag met hoofdpijn die ten minste vier uren aanhield en op de piek minstens matig was, of een dag waarop een antimigrainemiddel (triptaan of ergotderivaat) gebruikt werd voor hoofdpijn.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 1 130 volwassenen met**chronische migraine** en gemiddeld 13 hoofdpijndagen en 16 migrainedagen per maand[25,26] Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (startdosis 675 mg, vervolgens 225 mg/md) vs placebo	Verandering in het aantal**hoofdpijn**dagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal **hoofdpijn**dagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (secundair eindpunt)	-4,6 vs -2,5 dagen Gem. verschil (95% BI) -2,1d (-2,76 tot -1,45) 40,8% vs 18,1% (p < 0,001) -5,0 vs -3,2 dagen Gem. verschil (SE) -1,8d (± 0,4)
	Fremanezumab 1x/3md vs placebo (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Verandering in het aantal**hoofdpijn**dagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal **hoofdpijn**dagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (secundair eindpunt)	-4,3 vs -2,5 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,8d (-2,46 tot -1,15) 37,6% vs 18,1% (p < 0,001) -4,9 vs -3,2 dagen Gem. verschil (SE) -1,7d (± 0,4)

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen**: De FOCUS-studie onderzocht de werkzaamheid van fremanezumab bij patiënten met episodische of chronische migraine bij wie *meerdere* andere profylactische behandelingen gefaald hadden (gemiddeld 14 migrainedagen per maand)[27]. Fremanezumab resulteerde in 3,1 à 3,5 dagen extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo (3,4 à 4,4 dagen winst bij patiënten met falen van minstens drie behandelingen, de doelgroep van terugbetaling in België). De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 34% met fremanezumab versus 9% met placebo. Uit een exploratieve analyse bleek dat 1% van de patiënten die maandelijks fremanezumab kregen, volledig migrainevrij was versus geen enkele patiënt bij een behandeling met driemaandelijks fremanezumab of placebo.

Ongeveer 6 op de 10 deelnemers hadden chronische migraine. De patiënten kwamen in aanmerking wanneer profylactische middelen uit twee tot vier medicatieklassen gefaald hadden. Bij de helft van de patiënten waren profylactische middelen uit minstens drie verschillende medicatiegroepen uitgeprobeerd. Maandelijkse toediening van fremanezumab bestond uit een startdosis van 225 mg bij episodische migraine en van 675 mg bij chronische migraine. De dosis voor driemaandelijkse toediening bedroeg 675 mg.
In een subgroepanalyse bij patiënten met falen van 2 à 3 medicatieklassen én valproïnezuur werden de volgende verschillen gevonden in aantal migrainedagen per maand tussen fremanezumab en placebo:
- fremanezumab maandelijks: -4,4 (95% BI -6,0 tot -2,8)
- fremanezumab driemaandelijks: -3,4 (95% BI -5,0 tot -1,8)

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 838 volwassenen met**episodische of chronische** migraine en gemiddeld 14 migrainedagen per maand bij wie 2 tot 4 **eerdere behandelingen gefaald** hadden (FOCUS)[27] Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (episodische migraine 225 mg/md; chronische migraine 675 mg als eerste dosis, vervolgens 225 mg/md) vs placebo Fremanezumab 1x/3md (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,1 vs -0,6 dagen Gem. verschil (95% BI): -3,5d (-4,2 tot tot -2,8) 34% vs 9% OR (95% BI) 5,8 (3,6 tot 9,5) -3,7 vs -0,6 dagen Gem. verschil (95% BI): -3,1d (-3,8 tot -2,4) 34% vs 9% OR (95% BI) 5,8 (3,6 tot 9,6)

Vergelijkende studies

We vonden geen gepubliceerde vergelijkende studies tussen de anti-CGRP monoklonale antilichamen onderling of met andere medicatie voor migraineprofylaxe.

Veiligheid

Anti-CGRP monoklonale antilichamen lijken veilig in gebruik, maar gezien ze nog niet lang op de markt zijn, is hun veiligheidsprofiel minder goed gekend dan dat van de andere middelen voor migraineprofylaxe. Vooral bij personen met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en bij patiënten met psychiatrische stoornissen is voorzichtigheid aangewezen, omdat deze uit de klinische studies geweerd werden. Voorbijgaande reacties op de injectieplaats zijn het meest gerapporteerd. Een analyse van Amerikaanse farmacovigilantiegegevens suggereert een verhoogd risico van hypertensie met erenumab bij sommige patiënten. Ook voor galcanezumab en fremanezumab kan dergelijk risico niet uitgesloten worden.

Ongewenste effecten

- Reacties op de injectieplaats zijn frequent en gewoonlijk licht tot matig van aard. Pijn, erytheem en pruritus zijn gemeld bij 4 tot 6% van de patiënten met erenumab[1,12], bij ca. 10% met galcanezumab[2] en bij ca. 47% met fremazenumab[28].
- Gevallen van ernstige **overgevoeligheidsreacties** (angio-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) zijn gemeld in postmarketing onderzoek[4-6,29,30]. Omdat anti-CGRP monoklonale antilichamen een lange halfwaardetijd hebben (28 dagen voor erenumab, 27 voor galcanezumab en 31 dagen voor fremanezumab), kunnen overgevoeligheidsreacties lang aanhouden[31].
- Andere vaak gerapporteerde ongewenste effecten (≥ 1/100 gebruikers) zijn:
  - Met erenumab[4,12]: obstipatie, spierspasmen, pruritus.
  - Met galcanezumab[5,19]: duizeligheid, myalgie, artralgie, obstipatie, pruritus, huiduitslag.
  - Met fremanezumab[26]: duizeligheid, pruritus, bronchitis.
- Over de veiligheid van de anti-CGRP monoklonale antilichamen op **lange termijn** is vooralsnog weinig gekend. De gegevens uit enkele niet-placebogecontroleerde studies met een opvolgingsduur van 1 tot 5 jaar zijn geruststellend[18,19,32-34], maar deze zijn niet geschikt om zeldzame ongewenste effecten te detecteren.
- Een analyse van Amerikaanse farmacovigilantiegegevens vond gevallen van **arteriële hypertensie** met erenumab - waarvan sommige ernstig - ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hypertensie of andere cardiovasculaire risicofactoren, en dit kort na de opstart[35]. Volgens een gepoolde analyse van placebogecontroleerde studies[36,37] komt hypertensie niet vaker voor met erenumab (resp. 0,8% met erenumab 70 mg, 0,2% met erenumab 140 mg en 0,9% met placebo), maar gezien de exclusie van patiënten met een hoog cardiovasculair risico in deze studies kunnen de resultaten niet veralgemeend worden. Ook voor galcanezumab en fremanezumab kan dergelijk risico niet uitgesloten worden.

  - Amerikaanse farmacovigilantiegegevens tussen 2018 en 2020 vermelden 61 gevallen van arteriële hypertensie na toediening van **erenumab** (even vaak bij een dosis van 70 mg als bij een dosis van 140 mg), waarvan 41 ernstig en 7 met hospitalisatie tot gevolg. In de helft van de gevallen trad de hypertensie op in de week volgend op de eerste injectie. In twee op drie gevallen was er geen voorgeschiedenis van hypertensie en de helft van de patiënten had geen cardiovasculaire risicofactoren. De gerapporteerde toename van de systolische en diastolische bloeddruk bedroeg mediaan respectievelijk 39 en 28 mm HG[38]. In de V.S. werd als gevolg van deze meldingen een waarschuwing toegevoegd over het risico van hypertensie in de bijsluiter van erenumab[35]. In de Europese farmacovigilantiedatabase zijn 81 gevallen van hypertensie gemeld met erenumab (laatst geraadpleegd op 21/06/2021), 3 hypertensieve crises en 2 “hypertensive urgencies”).
  - Met **galcanezumab** zijn 6 gevallen van hypertensie gemeld in de Europese farmacovigilantie database (laatst geraadpleegd op 21/06/2021).
  - Met **fremanezumab** zijn enkele gevallen van hypertensieve crisis geobserveerd in de placebogecontroleerde studies[26,39]. In de Europese farmacovigilantie database zijn 17 gevallen van hypertensie gemeld (laatst geraadpleegd op 21/06/2021) maar wordt er niet specifiek melding gemaakt van hypertensieve crises.

- Het feit dat **patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire aandoeningen** (CVA, TIA, DVT, enz...) werden uitgesloten uit de klinische studies maant aan tot voorzichtigheid in deze populatie. Van patiënten met migraine, voornamelijk patiënten met migraine met aura, is geweten dat zij een verhoogd risico hebben van cardiovasculaire *events*[40].

  - In een gepoolde analyse van 4 placebogecontroleerde studies met **erenumab** en hun open label *extension* zijn 4 cardiovasculaire events vastgesteld tijdens de open label behandeling met erenumab (waarvan 2 fataal). Volgens de onderzoekers was er in al deze gevallen een andere plausibele verklaring te vinden voor de events[37].
  - In de studies met **galcanezumab** was het aantal cardiovasculaire events niet verschillend van placebo (<2% in beide groepen)[41,42].
  - Met **fremanezumab** hadden enkele patiënten problemen gelieerd aan vasoconstrictie (hypertensieve crisis, koude extremiteiten en syndroom van Raynaud)[39]. Ernstige cardiovasculaire events die optraden met fremanezumab waren diep-veneuze trombose (2 patiënten), TIA (1), hypertensie (1), “limb venous trombosis” (1), maar deze waren volgens de onderzoekers niet gerelateerd aan de medicatie[26].

- Bij migraine is er vaak sprake van co-morbiditeit van depressie en andere **stemmingsstoornissen**. Bij behandelingen met een mogelijk effect op de hersenen vereist de Amerikaanse FDA monitoring van psychiatrische ongewenste effecten, in het bijzonder van suïcide en depressie[40].

Bijzondere voorzorgen en contra-indicaties, interacties, zwangerschap en lactatie [1-6]

- Contra-indicaties voor anti-CGRP monoklonale antilichamen zijn overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of een van de hulpstoffen.
- Er is volgens de SKP's geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornis (geen informatie over de dosering bij ernstige nier- of leverstoornis).
- Erenumab heeft geen invloed op CYP-enzymen of P-gp. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met galcanezumab en fremanezumab, maar op basis van de kenmerken van deze middelen worden geen farmacokinetische geneesmiddeleninteracties verwacht.
- Er zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten vastgesteld op de zwangerschap in dieronderzoek. De ervaring bij de mens is te beperkt om een uitspraak te doen over eventuele risico's. Uit voorzorg worden deze geneesmiddelen best vermeden tijdens de zwangerschap.

Commentaar van het BCFI

- Placebogecontroleerde studies met anti-CGRP monoklonale antilichamen voor migraineprofylaxe tonen een substantiële verbetering in het aantal migrainedagen bij 40 à 60% van de patiënten met episodische migraine en 30 tot 40% met chronische migraine. Dit effect lijkt vergelijkbaar met dat van andere geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor migraine profylaxe. Een subgroep van patiënten heeft allicht baat bij deze nieuwe medicatie, maar het is niet duidelijk waarin 'responders' verschillen van 'non-responders'.
- Rechtstreeks vergelijkend onderzoek is nodig, naast bijkomend onderzoek bij patiënten met falen van andere behandelingen, om de plaats van de anti-CGRP monoklonale antilichamen in het beschikbare arsenaal van profylactische behandelingen beter te kunnen bepalen.
- Migrainelijders bij wie meerdere andere profylactische behandelingen gefaald hebben, kunnen baat hebben bij een behandeling met anti-CGRP monoklonale antilichamen. In de beschikbare studies met deze populatie van moeilijk te behandelen patiënten vertoont nog één op tien patiënten een placeborespons. Dertig tot 38% rapporteert een halvering van het aantal migrainedagen per maand met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam, versus 9 à 14% met placebo. Hoewel elke dag zonder migraine winst betekent voor de patiënt, is het belangrijk om geen valse verwachtingen te creëren en duidelijk te maken dat er geen garantie is van effect en dat het geen curatieve behandeling betreft.
- Dat de anti-CGRP monoklonale antilichamen slechts eenmaal per maand (of per drie maanden in geval van fremanezumab) moeten toegediend worden, kan de therapietrouw mogelijk verbeteren.
- Men kan zich de vraag stellen of de hoge kostprijs van de anti-CGRP monoklonale antilichamen, die met ongeveer €500 per maand een veelvoud is van de kostprijs van andere middelen voor migraineprofylaxe, in verhouding staat tot de winst die ze opleveren. De maatschappelijke kost van ernstige migraine dient hierbij in rekening genomen te worden.
- Gezien migraine een chronische aandoening is, is de kans reëel dat de profylactische behandeling jarenlang genomen zal worden. De placebogecontroleerde, klinische studies met de anti-CGRP monoklonale antilichamen duren hooguit 6 maanden, zodat er nog veel vraagtekens blijven over hun werkzaamheid en veiligheid bij langdurig gebruik. De bevindingen van enkele open-label studies met een opvolgingsduur van 1 tot 5 jaar zijn bemoedigend, maar enig voorbehoud is nodig omdat dergelijke studies gevoelig zijn aan bias. Bovendien ontbreken goed uitgevoerde studies over wat er gebeurt als de behandeling wordt stopgezet (bv. de mogelijkheid van rebound).
- De klinische studies hebben geen ernstige ongewenste effecten aan het licht gebracht. Bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen is extra voorzichtigheid geboden, omdat deze uitgesloten zijn uit de studies. Het is aangewezen regelmatig de bloeddruk op te volgen, ook bij patiënten zonder gekende cardiovasculaire risico's. Gevallen van arteriële hypertensie zijn gesignaleerd in farmacovigilantieonderzoek met erenumab. Dit ongewenst effect is ook niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- Wegens gebrek aan onderzoek is geen uitspraak mogelijk over de werkzaamheid en veiligheid van de anti-CGRP monoklonale antilichamen bij kinderen en adolescenten.

Bronnen

1. Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. Pharma Selecta 2018;34:65-8.

2. Bruggeman RWG, Nagtegaal M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. Pharma Selecta 2019;35:42-5.
3. Nagtegaal M, Van de Ven LI. Fremanezumab een nieuw tijdperk van profylactische migraine-middelen? Pharma Selecta 2019;35:94-7.
4. Aimovig® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
5. Emgality® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
6. Ajovy® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368949.
8. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. Ministerieel besluit van 16 juni 2021. http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/besluit/2021/06/16/2021021062/staatsblad.
9. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. Ministerieel besluit van 16 juli 2021.http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/besluit/2021/07/16/2021031869/staatsblad
10. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. Cephalalgia 2020;40:1026-44. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936.
11. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018;38:815-32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482.
12. Anonymous. Erenumab. Australian Prescriber 2018;41:201-2.https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/erenumab-for-migraine.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. The Lancet 2018;Published Online October 22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
14. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999-2008. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. New England Journal of Medicine 2017;377:2123-32. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705848.
16. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018;38:1026-37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471679.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet Neurology 2017;16:425-34. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
18. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. Neurology 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33910942.
19. Anonymous. New drug: Galcanezumab for migraine. Australian Prescriber 2020;43:135-6.https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/galcanezumab-for-migraine.
20. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The evolve-1 randomized clinical trial. JAMA Neurology 2018;Published online May 29. http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212.
21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018;38:1442-54. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848108.
22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine. Neurology 2018;91:e2211-e21. http://n.neurology.org/content/neurology/91/24/e2211.full.pdf.
23. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020;19:814-25.
24. Rédaction Prescrire. Galcanézumab et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020;40:91-4.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine 2017;377:2113-22. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038.
26. EMA. EPAR-Assessment Report Ajovy®.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy.
27. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet 2019;394:1030-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
28. Anonymous. Fremanezumab for migraine. Australian Prescriber 2020;43:68-9.https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine.
29. Emgality (galcanezumab-gnim) full prescribing information. 2019.https://pi.lilly.com/us/emgality-uspi.pdf.
30. Ajovy (fremanezumab-vfrm) injection (Full prescribing information). 2020.https://www.ajovy.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf.
31. Anonymous. In Brief: Erenumab (Aimovig) Hypersensitivity. Med Lett Drugs Ther 2019;61:48.https://secure.medicalletter.org/w1568e.
32. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. Neurology 2020;95:e2487-e99. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913018.
33. NICE. Fremanezumab for preventing migraine. NICE Technology appraisal guidance 2020.
34. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. Eur J Neurol 2021;28:1716-25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400330.
35. Rédaction Prescrire. Érénumab : hypertensions artérielles. La Revue Prescrire 2021;41:352.
36. Ogunlaja O. Erenumab Does Not Increase Risk for Vascular Events. NEJM J Watch 2021;February 4.

37. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. Neurology 2020;94:e497-e510. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852816.

38. Anonymous. In brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig). Med Lett Drugs Ther 2021;63:56https://secure.medicalletter.org/w1621e.

39. Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy°) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020.

40. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: Progress, but not a panacea. JAMA 2018;319:1985-7. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4852.

41. Anonymous. érénumab (AIMOVIG°) et prévention des crises de migraine. La Revue Préscrire 2019;39:325-30.

42. EMA. EPAR-Assessment Report Emgality®.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality.

Nieuws

COVID-19: pericarditis en myocarditis: mogelijke maar zeldzame bijwerkingen van de mRNA-vaccins; advies van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie van 12-17-jarigen

- Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)[1] en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA)[2] en Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[3] besluiten na analyse van de beschikbare gegevens dat **pericarditis en myocarditis mogelijke, maar zeldzame bijwerkingen zijn van de mRNA-vaccins**: Comirnaty® (Pfizer-vaccin) en Spikevax® (Moderna-vaccin). Enkele details:
  - Pericarditis en myocarditis traden meestal op **binnen de 7 à 14 dagen na de vaccinatie**, en traden vaker op **na de 2de dosis**. Ze waren frequenter bij **jongvolwassen mannen**. Volgens berekeningen van de CDC[3] waren er 62,8 gerapporteerde gevallen per miljoen toegediende 2de doses van een mRNA-vaccin bij jongens van 12 tot 17 jaar, en 50,5 gevallen bij mannen van 18 tot 24 jaar (situatie op 11/06/21).

    - Het EMA analyseerde de gevallen van myocarditis en pericarditis die werden gerapporteerd in de *European Economic Area* (EEA). Er waren 145 gevallen van **myocarditis** met het Pfizer-vaccin en 19 gevallen met het Moderna-vaccin. Er waren 138 gevallen van **pericarditis** met het Pfizer-vaccin en 19 gevallen met het Moderna-vaccin. Dit op een totaal van 177 miljoen toegediende doses in de EEA van het Pfizer-vaccin en 20 miljoen dosis van het Moderna-vaccin (situatie op 31/05/21). Er zijn geen verdere details per leeftijdsgroep.
    - De **CDC** analyseerde de gevallen van myocarditis en pericarditis die binnen de 7 dagen na de 2de dosis van een mRNA-vaccin werden gerapporteerd bij het *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS, VS, situatie op 11/06/21). Het aantal gevallen per miljoen toegediende 2de doses was als volgt: 40,6 gevallen (mannen van 12-29 jaar), 2,4 gevallen (mannen ≥ 30 jaar), 4,2 (vrouwen van 12 tot 29 jaar), 1,0 (vrouwen ≥ 30 jaar). Het aantal gevallen was het hoogst bij jongens van 12 tot 17 jaar en mannen van 18 tot 24 jaar: resp. 62,8 en 50,5 per miljoen toegediende 2de doses.
    - Het gaat om analyse van spontane meldingen, met de inherente beperking van onder andere onderrapportering.

  - Gevaccineerden, vooral jongens en jongvolwassen mannen moeten alert zijn voor **symptomen die wijzen op myocarditis en pericarditis** (kortademigheid, acute en persisterende pijn op de borst, palpitaties) en in dat geval medische hulp zoeken.
  - Het **verloop** lijkt gelijkaardig aan myocarditis en pericarditis door andere oorzaken, met een meestal gunstige prognose na rust of behandeling met bv. een NSAID. Van de meldingen in de EEA waren er 5 personen met een fatale afloop; het ging daarbij om personen met een gevorderde leeftijd of met onderliggend lijden. De CDC geeft aanbevelingen voor artsen over de opvolging.
  - De drie instanties benadrukken dat de **risico-batenverhouding** van de vaccins **gunstig** blijft, in alle leeftijdsgroepen.
  - Er zijn op dit ogenblik geen aanwijzingen van een causaal verband van myocarditis of pericarditis met de vectorvaccins: Vaxzevria® (AstraZeneca-vaccin) en Janssen COVID-19 Vaccine® (Janssen-vaccin).
- De Belgische **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** publiceerde op 9 juli **aanbevelingen over de vaccinatie tegen COVID-19 voor 12- tot 17-jarigen** (Advies 9655).[4] Op dit ogenblik (14/07/21) is enkel het Pfizer-vaccin vergund in deze leeftijdsklasse.
  - De **HGR** weegt de **argumenten die pleiten voor** een systematische vaccinatie van kinderen en adolescenten af tegen de **argumenten die pleiten tegen** een systematische vaccinatie.

    Wie jonger is dan 18 jaar loopt na een coronabesmetting maar een miniem risico om in het ziekenhuis te belanden. De jongere zal dikwijls geen COVID-19-symptomen ontwikkelen en als die er toch zijn dan blijven die zo goed als altijd beperkt in ernst en duur. Zolang deze groep nog geen immuniteit heeft opgebouwd (natuurlijk of via vaccinatie) kan het virus er gemakkelijk sterk blijven circuleren. Dit kan bijdragen tot ontwikkelen van nieuwe varianten en zorgt voor een reservoir van waaruit kwetsbaren, die onvoldoende beschermd zijn, besmet kunnen geraken. Door jongeren zoveel mogelijk te vaccineren verkleint het risico op nieuwe varianten en zal het virus minder circuleren. Lokale en systemische reactogeniciteitssymptomen blijken wel frequenter op te treden bij jongeren dan bij ouderen. In verband met het signaal van myocarditis en pericarditis, schrijft de HGR: "*Het myocarditis- en pericarditissignaal voor mRNA-vaccins is een belangrijk element waarmee in dit verband rekening moet worden gehouden en dat systematisch en nauwlettend moet worden gevolgd.*" Bij de afweging om jongeren zonder risicofactoren te vaccineren kan men zich ook de vraag stellen of er bij een tekort aan vaccinaties niet de voorkeur moet worden gegeven om wereldwijd zoveel mogelijk volwassenen te vaccineren, zeker deze met risicofactoren. Het **besluit** is dat voor de meeste jongeren de rechtstreekse persoonlijke voordelen van vaccinatie minder doorwegen dan voor oudere personen, maar door zich te laten vaccineren dragen ze wel bij tot de bescherming van de gemeenschap.

  - Binnen de leeftijdsgroep van 12 tot en met 17 jaar beveelt de HGR prioritaire vaccinatie aan van de personen **met co-morbiditeit(en)**. De HGR beveelt ook de vaccinatie aan van kinderen en adolescenten die in hetzelfde huishouden wonen als risicopersonen (ouderen, immuungedeprimeerde personen). Bij de andere personen uit deze leeftijdsklasse is de aanbeveling minder sterk en moeten de voor- en nadelen op een begrijpelijke manier worden uitgelegd zodat men individueel tot een

beslissing kan komen. We verwijzen naar het Advies voor details.

– In de Folia van juli 2021 bespraken we de resultaten van de fase 2/3-studie met het Pfizer-vaccin bij 12 tot 15-jarigen, met enkele commentaren. Ook in een opiniestuk in de British Medical Journal (13/07/21) worden de argumenten voor en tegen systematische vaccinatie van 12- tot 15-jarigen besproken, met als conclusie dat prioriteit moet gegeven worden aan de **wereldwijde vaccinatie van volwassenen** (zeker deze met hoog risico). Al stellen de auteurs ook dat bij kinderen met een hoger risico van ernstige ziekte zoals immuungedeprimeerde kinderen of obese kinderen de risico-batenverhouding van de vaccinatie gunstiger kan zijn.

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

Specifieke bronnen

1. EMA. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocardite and péricardite Share.News 09/07/2021
2. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021.Bericht van 25/06/21
3. CDC. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocardite Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 09/07/21(ook als pdf beschikbaar). Zie ook :CDC. Myocarditis and pericarditis considerations.
4. HGR. Vaccinatie tegen SARS-CoV-2 vanaf 12 jaar. Advies 9655, 09/07/21. Via dewebsite HGR

Nieuws

COVID-19: Guillain-Barré-syndroom en Janssen-vaccin; Moderna-vaccin ook vergund bij 12- tot 17-jarigen

- **Het Janssen-vaccin (COVID-19 Vaccine Janssen®) wordt in verband gebracht met optreden van Guillain-Barré syndroom (GBS).**
  - Het Europees geneesmiddelenbureau EMA[1] besluit na analyse van de beschikbare gegevens dat Guillain-Barré-syndroom een **mogelijke, maar zeer zeldzame bijwerking** is van het Janssen-vaccin. Een waarschuwing zal worden toegevoegd in de SKP.
  - Het EMA analyseerde 108 wereldwijd gerapporteerde gevallen van GBS (waaronder 1 overlijden; op een totaal van 21 miljoen personen gevaccineerd met dit vaccin; situatie 30/06/21). Dit komt overeen met ongeveer 5 meldingen per miljoen toegediende doses. Dergelijke spontane meldingen hebben hun beperkingen, met onder andere het probleem van onderrapportering.
  - **Symptomen die kunnen wijzen op GBS** zijn: dubbel zicht of moeilijk om de ogen te bewegen, slik- of spraakstoornissen, tintelingen in handen en voeten, coördinatieproblemen, zwaktegevoel in de ledematen, problemen met blaascontrole en darmfunctie.
  - Het EMA benadrukt dat de **risico-batenverhouding van het Janssen-vaccin gunstig** blijft.
  - Ook de Amerikaanse Food and Drug Administration[2] communiceert over het signaal van GBS met het Janssen-vaccin, maar besluit dat een causaal verband op dit ogenblik niet kan bevestigd worden.
  - Voor het **AstraZeneca-vaccin** (Vaxzevria®) wordt in de SKP gemeld dat GBS zeer zelden is gerapporteerd (zie ook EPAR Vaxzevria > Safety updates > 14/07/21). Het EMA kan op dit ogenblik een causaal verband niet bevestigen, noch uitsluiten. Met de mRNA-vaccins is er op dit ogenblik geen signaal van GBS.

- **Het Moderna-vaccin (Spikevax®) is nu ook vergund voor gebruik bij 12- tot 17-jarigen (bericht EMA, 23/7/21).** [3]
  - Op dit ogenblik zijn dus beide mRNA-vaccins [Comirnaty® (Pfizer-vaccin) en Spikevax® (Moderna-vaccin)] vergund voor gebruik in deze jonge populatie. In verband met het advies van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie van 12- tot 17-jarigen, zie ons Goed om te weten-bericht van 19/07/21.
  - De vergunning van het Moderna-vaccin is gebaseerd op een studie bij 3 732 12- tot 17-jarigen. De incidentie van COVID-19 bedroeg 0 op 2 163 in de vaccingroep versus 4 op 1 073 in de placebogroep. De antilichaamrespons was gelijkaardig aan deze bij 18- tot 25-jarigen. De meest frequente ongewenste effecten (pijn ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, vermoeidheid…) zijn vergelijkbaar in aard met deze bij volwassenen. Het aantal geïncludeerde kinderen en adolescenten was te beperkt om zeldzame ongewenste effecten zoals pericarditis en myocarditis, te detecteren (in verband met pericarditis en myocarditis door de mRNA-vaccins, zie ons Goed om te weten-bericht van 19/07/21). [Bron: EMA (studie niet gepubliceerd, situatie op 28/07/21)]

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

Specifieke bronnen

1. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect. News 22/07/2021
2. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021. FDA news release
3. EMA. COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU. News 23/07/21

Nieuws

Montelukast en neuropsychiatrische ongewenste effecten

Er was recent in de Nederlandstalige en Franstalige pers aandacht voor het risico van**neuropsychiatrische ongewenste effecten van montelukast**, een leukotrieenreceptorantagonist gebruikt bij astma.
Deze ongewenste effecten zijn **zeldzaam** en reeds **meerdere jaren bekend**. Het gaat onder andere om abnormale dromen, slapeloosheid, angst en agitatie, en – zeer zeldzaam - hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag en obsessief-compulsieve symptomen. Deze ongewenste effecten worden vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van montelukast, en waren onderwerp van een artikel in de Folia van december 2019. Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) werd in mei 2020 verzonden aan de gezondheidswerkers.

De leukotrieenreceptorantagonisten zijn geen eerste keuze in de behandeling van astma. Ze zijn minder doeltreffend dan de inhalatiecorticosteroïden in het voorkómen van exacerbaties. Hun risico-batenverhouding moet goed worden geëvalueerd, en het is belangrijk alert te zijn voor het optreden van neuropsychiatrische effecten, zeker in het begin van de behandeling. In verband met de onderhoudsbehandeling van astma, zie ook Repertorium, hoofdstuk 4.1. > Plaatsbepaling en Folia september 2020.

Nieuws

Het KCE evalueert de effectiviteit van 40 "innovatieve" geneesmiddelen tegen kanker

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) onderzocht op vraag van het RIZIV de effectiviteit en kosteneffectiviteit van **40 verschillende "innovatieve" geneesmiddelen** gebruikt bij **12 types van kanker** (vooral in de gemetastaseerde setting) gediagnosticeerd tussen 2004-2017 (KCE Reports 343, 05/07/21).[1] Daarvoor werden gegevens van de Stichting Kankerregister, het Intermutualistisch Agentschap en de Kruispuntbank van de Sociale zekerheid gecombineerd. Een overzicht van de onderzochte indicaties en geneesmiddelen wordt weergegeven in tabel 1.

Voor de helft van de bestudeerde indicaties werd geen positieve evolutie gezien voor de overlevingskans en mediane overlevingstijd tussen 2004-2017. De bruto-uitgaven voor de kankergeneesmiddelen die onderzocht werden voor deze indicaties, stegen daarentegen aanzienlijk in deze periode. Voor de andere helft van de indicaties waren er meestal ook grote stijgingen in de uitgaven, maar vond men wel (meestal kleine) verbeteringen in de overleving. **De auteurs van het KCE-rapport concluderen dat voor de indicaties zonder verbetering in overleving, vraagtekens kunnen geplaatst worden bij de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de betrokken geneesmiddelen.**

Het dient benadrukt te worden dat op basis van deze observationele gegevens geen oorzakelijk verband kan aangetoond worden tussen een bepaald geneesmiddel en overleving. In andere publicaties werd reeds gepleit om dure innovatieve geneesmiddelen tegen kanker grondiger te evalueren in RCT's (*randomized controlled trials*) aan de hand van harde eindpunten.[2-5] Zie ook Folia september 2018.

Voor een meer uitgebreide bespreking van de studie van het KCE, inclusief de economische evaluaties: zie het KCE rapport.

Tabel 1. Een overzicht van de onderzochte indicaties en geneesmiddelen per evolutie in overleving (2004-2017)

Indicaties **zonder verbeteringen van overleving** maar grote stijging in kosten	Indicaties met (meestal kleine) verbeteringen van overleving maar bijna altijd grote stijging in uitgaven
Borstkanker stadium IV* • pertuzumab, trastuzumab emtansine, palbociclib, abemaciclib, en ribociclib	Chronische myeloïde leukemie • imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, en ponatinib
Colorectale adenocarcinoom stadium IV • bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept en regorafenib	Multipel myeloom • lenalidomide, pomalidomide, bortezomib en daratumumab
Hoofdhals carcinoom stadium IV (plaveiselcelcarcinoom) • cetuximab	Non-hodgkinlymfomen • rituximab, ibrutinib en obinutuzumab
Maligne melanoom stadium IV • ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, dabrafenib, vemurafenib, en trametinib	Niet-kleincellig longkanker stadium IV • erlotinib, gefitinib, afatinib & crizotinib, nivolumab en pembrolizumab
Maligne mesothelioom van de pleura stadium III/IV/X • pemetrexed	Prostaatkanker stadium IV • enzalutamide
Eierstokkanker stadium IV (epitheliaal) • bevacizumab	Niercelcarcinoom stadium IV • sunitinib, pazopanib, everolimus, sorafinib, axitinib,temsirolimus, en nivolumab

**De gegevens lieten geen analyse toe volgens de HER2-status*

Bronnen

1. Neyt M, Devos C, Thiry N, Silversmit G, De Gendt C, Van Damme N, Castanares-Zapatero D, Fairon N, Hulstaert F, Verleye L. Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium (2004-2017). Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2021. KCE Reports 343. D/2021/10.273/23. Via website KCE.

2. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplasvska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved

by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009–2013. BMJ 2017;359:j4530.

3. Mintzes B, Vitry A. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs. BMJ 2019;5399:10–1.

4. Naci H, Davis C, Savovic J, Higgins J, Sterne J, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting European Medicines Agency approvals of cancer drugs, 2014-2016: cross-sectional analysis. BMJ 2019;366:l5221.

5. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):915–21.

Focus

Tilidine/Naloxon (Valtran®) wordt uit de markt genomen

Het combinatiepreparaat **tilidine + naloxon**, beter bekend onder de naam **Valtran®**, wordt **niet verder gecommercialiseerd (zowel de druppels als de tabletten met verlengde afgifte)**. Uit verbruiksgegevens en de bevraging van experten blijkt dat Valtran® vaak chronisch gebruikt wordt en er in de praktijk een belangrijke problematiek is van misbruik. **Door de combinatie van tilidine met naloxon is een opioïdrotatie naar een ander opioïd (ook een zwak werkend) geen goede keuze. Hoewel niet gemakkelijk, is de afbouw een rationele keuze.** Het plots stoppen van Valtran® kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen.**Dit artikel biedt concrete afbouwschema's om Valtran® in druppelvorm of verlengde afgifte correct af te bouwen.** Het verwijst naar het Folia artikel "Afbouw van opioïden bij chronische pijn" (juni 2021), waar wordt besproken hoe men onttrekkingsverschijnselen moet aanpakken. Indien afbouw moeilijk blijkt, wordt aangeraden te **overleggen** of **door** te **verwijzen naar een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg**.

Het combinatiepreparaat **tilidine + naloxon** (een opioïd in combinatie met een opioïdantagonist), beter bekend onder de naam **Valtran®** (zie Repertorium 8.3.2.), wordt **niet verder gecommercialiseerd**. Zowel **de druppels als tabletten met vertraagde afgifte zullen niet meer op de markt beschikbaar** zijn eens de voorraden uitgeput zijn. Bij een ongewijzigde vraag naar Valtran wordt vermoed dat de voorraden in december 2021 zullen uitgeput zijn.[1]

Tilidine is een matig werkend opioïd, dat in België en Luxemburg gecommercialiseerd is in associatie met naloxon, een opioïdantagonist. Het gebruik van de associatie tilidine + naloxon wordt als sinds jaren door het BCFI afgeraden. In het Repertorium wordt het volgende vermeld: "*De bedoeling van de associatie van tilidine met naloxon is misbruik tegen te gaan. Bij gebruik van normale doses van deze associatie verwacht men dat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (wegens eerstepassage-afbraak in de lever). Bij inname van te hoge of te frequente doses zou naloxon, ondanks eerste passage in de lever, toch de algemene circulatie bereiken en dus het effect van tilidine tegengaan. Dit betekent ook dat deze associatie geen zin heeft indien het nodig is de dosis op te drijven, zoals bv. bij terminale patiënten.*"

Uit verbruiksgegevens en uit bevraging van experten blijkt dat de combinatie tilidine + naloxon (Valtran®) vaak chronisch gebruikt wordt en dat er in de praktijk een belangrijke problematiek is van misbruik.

In België gebruikten zo'n 60 000 mensen in 2017 de associatie tilidine + naloxon[2] Het verbruik van tilidine + naloxon in België verminderde van 2006 tot 2017 met 17% (gemeten in verbruik in miljoen DDD, *defined daily* doses). Een verschuiving naar tramadol is mogelijks een verklaring van de dalende trend.[2] Het valt op dat een op de 10 gebruikers van dit preparaat een 'grote en chronische verbruiker" is, gedefinieerd als "verbruik van meer dan 365 DDD per kalenderjaar.[3]
Het hoogste chronische gebruik neemt sterk toe vanaf de leeftijd van 40 jaar, om een maximum te bereiken tussen de 50 en 70 jaar, waarna het weer afneemt tussen 70 en 79 jaar. Het is vooral de snelwerkende druppelvorm die gebruikt wordt.[3]
Zonder te willen veralgemenen, blijkt uit de bevraging van de experten dat tilidine + naloxon (Valtran) vaak langdurig (en te veel) gebruikt wordt door patiënten met chronische pijn, in combinatie met andere pijnstillers en benzodiazepines, geënt op een onderliggende psychosociale problematiek.

Het plots stoppen van het gebruik kan leiden tot potentieel ernstige dervingsverschijnselen.

Het doel van dit artikel is daarom een leidraad aan te reiken om de combinatie tilidine + naloxon (Valtran®) op een zo veilig mogelijke manier af te bouwen. **Door de combinatie van tilidine met naloxon is een opioïdrotatie naar een ander opioïd geen goede keuze. Enkel de afbouw is dus een rationele keuze.** Hoewel bij arts en patiënt de ongerustheid kan bestaan dat de chronische pijn, waarvoor het middel waarschijnlijk oorspronkelijk opgestart werd, bij afbouwen opnieuw zal optreden en ondraaglijk wordt, wijzen we erop dat het analgetisch effect van opioïden bij chronisch gebruik (zeer) sterk verminderd is [zie ook het Folia artikel "Afbouw van opioïden bij chronische pijn", juni 2021]. De terugtrekking van de markt van Valtran® geeft een unieke kans om bij vele patiënten onnodig/inadequaat opioïdgebruik te stoppen in een grotendeels oudere patiëntengroep. **Het overschakelen naar een ander opioïd (ook een zwak) is niet onderbouwd en niet opportuun.**

Er bestaat weinig wetenschappelijke onderbouwing over afbouwschema's van tilidine + naloxon, daarom wordt gebruik gemaakt van de meest recente richtlijnen en expertopinie. We raden aan om ook het Folia artikel "Afbouw van opioïden bij chronische pijn" (juni 2021) door te nemen, dat dieper ingaat op de verschillende aspecten van de afbouw van opioïden.

Er wordt aan de artsen gevraagd om de stop van commercialisatie en de afbouw van Valtran nu reeds te bespreken met de patiënt, en

het preparaat enkel nog voor te schrijven binnen het kader van afbouw. Bij de hieronder vermelde afbouwschema's wordt het concrete aantal preparaten vermeld om een volledig schema te kunnen doorlopen. De hoeveelheid hangt af van de dagelijkse dosis die de patiënt inneemt.

Behandelingsplan voor afbouw

Omdat Valtran® vaak langdurig chronisch gebruikt wordt zal de **afbouw** mogelijk **niet eenvoudig** zijn. Overleg tussen behandelend arts en apotheker met de patiënt en voldoende tijd zal noodzakelijk zijn. Indien het te moeilijk blijkt, gebeurt dit best in **overleg met een pijnspecialist of arts gespecialiseerd in verslavingszorg of wordt best een doorverwijzing** overwogen.

De kans op **onttrekkingsverschijnselen** is groot, hiervoor wordt verwezen naar het Folia artikel "Afbouw van opioïden bij chronische pijn" (juni 2021), waar deze verschijnselen en de eventuele behandeling ervan worden besproken. Bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen is het belangrijk te pauzeren op de vorige dosis van het afbouwschema tot de patiënt zich klaar voelt om verder af te bouwen. Men mag zeker niet de dosis opnieuw opbouwen.

Naar analogie van de concrete afbouwschema's die in de Folia van juli 2021 worden voorgesteld, worden hieronder afbouwschema's aangeboden voor druppelvorm en de verlengde afgifte tabletten van tilidine + naloxon (Valtran®). Dit is een leidraad met als doel de afbouw zo geleidelijk mogelijk te doen. Individuele aanpassing van dit schema, zoals bv. een grotere spreiding, is steeds mogelijk in samenspraak met de patiënt. Men dient er vanzelfsprekend rekening mee te houden dat de beschikbaarheid van Valtran® de komende maanden steeds zal verminderen.

Afbouwschema voor tilidine + naloxon (Valtran®): druppelvorm

Volg de volgende stappen:

- Het wordt aangeraden om de **inname van de druppels terug te brengen naar 3x/d op dezelfde tijdstippen**, dit om de plasmaconcentraties zo gelijkmatig mogelijk te houden. Idealiter is dit om de 8 uur.
- **Tel het totaal aantal druppels** dat de patiënt **dagelijks** inneemt.
- **Zoek in de 1de kolom** van de onderstaande tabel het **aantal druppels dat het dichtst bij dit totale aantal ligt**. De 2de kolom geeft het aantal druppels per inname om de 8 uur.
  - Indien het **aantal druppels meer dan 120 druppels/dag is**, **verminder dan dagelijks het totale aantal druppels met 6** (d.w.z. verminder elke inname om de 8 uur met 2 druppels). Eens men 120 druppels/dag bereikt, ga dan naar de stap hieronder.
  - Indien het **aantal druppels minder dan 120 druppels/dag is, verminder dan dagelijks het totale aantal druppels met 3** (d.w.z. verminder elke inname om de 8 uur met 1 druppel) tot 0.
- De voorlaatste kolom toont **hoeveel tijd men nodig heeft om het afbouwschema te doorlopen**. Maximaal is dit 8,5 weken. Het schema vertrekt van de maximale dosering van het preparaat.
- De laatste kolom is een schatting van het **aantal flesjes dat men in totaal zal nodig hebben om de afbouw te realiseren**, vanaf de plaats waar men start in het schema.
- **Indien afbouw volgens dit schema moeilijk blijkt, wordt aangeraden om de afbouw in samenspraak met een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg te doen**.

Tabel 1: Afbouwschema voor tilidine+naloxon (Valtran®) druppels

Aantal druppels per dag	Aantal druppels per inname	Mg tilidine	% reductie	Benodigde tijd	Aantal flesjes
240 (max. dosis)	**80**	**600,0**		**week 8+3d**	**4**
234	78	585,0	3		4
228	76	570,0	3		4
222	74	555,0	3	week 8	4
216	72	540,0	3		4
210	70	525,0	3		3
204	68	510,0	3		3
198	66	495,0	3		3
192	64	480,0	3		3
186	62	465,0	3		3
180	60	450,0	3	week 7	3

174	58	435,0	3		3
168	56	420,0	3		3
162	54	405,0	4		3
156	52	390,0	4		2
150	50	375,0	4		2
144	48	360,0	4		2
138	46	345,0	4	week 6	2
132	44	330,0	4		2
126	42	315,0	5		2
120 (standaard dosis)	**40**	**300,0**	**5**		**2**
117	39	292,5	3		2
114	38	285,0	5		2
111	37	277,5	5		2
108	36	270,0	5	week 5	2
105	35	262,5	3		2
102	34	255,0	3		2
99	33	247,5	3		2
96	32	240,0	3		1
93	31	232,5	3		1
90	30	225,0	3		1
87	29	217,5	3	week 4	1
84	28	210,0	3		1
81	27	202,5	4		1
78	26	195,0	4		1
75	25	187,5	4		1
72	24	180,0	4		1
69	23	172,5	4		1
66	22	165,0	4	week 3	1
63	21	157,5	5		1
60	20	150,0	5		1
57	19	142,5	5		1
54	18	135,0	5		1
51	17	127,5	6		1
48	16	120,0	6		1
45	15	112,5	6	week 2	1
42	14	105,0	7		1
39	13	97,5	7		1
36	12	90,0	8		1
33	11	82,5	8		1
30	10	75,0	9		1
27	9	67,5	10		1
24	8	60,0	11	week 1	1
21	7	52,5	13		1
18	6	45,0	14		1
15	5	37,5	17		1
12	4	30,0	20		1
9	3	22,5	25		1
6	2	15,0	33		1

Uitleg

- Kolom "aantal druppels per dag": totaal aantal druppels dat een patiënt dagelijks inneemt
- Kolom "druppels per inname": aantal druppels dat een patiënt om de 8 uur inneemt
- Kolom "mg tilidine": aantal milligram tilidine dat dagelijks wordt ingenomen, afhankelijk van het totale aantal druppels per dag
- Kolom "% reductie": het berekende percentage vermindering van de dosis per dag
- Kolom "benodigde tijd": tijd nodig om het schema te realiseren. Hoe hoger de dosering, hoe langer de afbouw
- Kolom "aantal flesjes": het geschatte aantal flesjes dat men zal nodig hebben voor de totale afbouw van het preparaat, als men van een bepaald totaal aantal druppels vertrekt in het schema

Afbouwschema tilidine + naloxon (Valtran®): vertraagde vrijstelling

Volg deze stappen:

- **Zoek in de eerste kolom van de onderstaande Tabel 2 de dagelijkse dosis die de patiënt momenteel neemt**; dit is het startpunt van zijn/haar afbouwschema.

- **Bouw om de 14 dagen af**. Als men beschikt over alle preparaten om de totale afbouw te doen, kan men deze periodiciteit ook verlengen. Dit wordt individueel, in samenspraak met de patiënt bepaald.
- Men **respecteert best de innametijden**, zijnde een inname om 08:00 en om 20:00
- Het schema is berekend aan de hand van de beschikbare gecommercialiseerde doseringen, i.e. 50 mg, 100 mg en 150 mg.
- **Met de apotheker wordt best op voorhand besproken hoeveel tabletten (en in welke dosering) nodig zullen zijn om voldoende verpakkingen te garanderen.** Door de verschillende commercieel beschikbare doseringen en aantallen per doos zijn er verschillende combinatiemogelijkheden. Er wordt best gestreefd naar **zo weinig mogelijk overschotten**. Wat hiermee gebeurt, dient duidelijk afgesproken te worden met de patiënt en apotheker.
- Indien het afbouwen **te moeilijk** blijkt, dient de patiënt **doorverwezen te worden naar een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg**.

Tabel 2: Afbouwschema voor tilidine+naloxon (Valtran®) verlengde afgifte

Startdosering (mg/24 uur) en afbouw (om de 14 dagen)	Afbouwschema (ochtenddosis en avonddosis)
600	2x150 en 2x150
500	150+100 en 150+100
400	2x100 en 2x100
300	150 en 150
200	100 en 100
100	50 en 50
50	50 (avonddosis)

Specifieke bronnen

1. Pfizer. Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars: Stopzetting commercialisatie Valtran Druppels voor oraal gebruik, oplossing en Valtran Retard tabletten met verlengde afgifte. Juni 2021. Via https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Valtran%20Nl%20-%20Website.pdf (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

2. VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs. Dossier Opioïde Pijnstillers. 2018. Viahttps://www.vad.be/catalogus/detail/dossier-opioide-pijnstillers (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

3. RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. via https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

Auditorium

Een nieuwe MedicatieQuiz – zomer 2021

Wil je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven testen of versterken? Dat kan met de vijfde**MedicatieQuiz – zomer 2021**, nu beschikbaar op het BCFI e-learningplatform Auditorium.

Deze nieuwe **MedicatieQuiz** bestaat uit een 10-tal casussen uit de praktijk, met relevante vragen over het goed gebruik van courante geneesmiddelen. Ongewenste effecten, interacties, het verstrekken van geneesmiddeleninformatie komen o.a. aan bod. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet, kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links. Met deze nieuwe **MedicatieQuiz – zomer 2021** versterk je je kennis over veilig voorschrijven en het goed gebruik van geneesmiddelen.

Geïnteresseerd? Ontdek nu in het Auditorium de **MedicatieQuiz 5 – zomer 2021**. Als je slaagt, verwerf je accreditering als arts of apotheker.

Alle **e-learnings** zijn **gratis en geaccrediteerd**. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules!

De casussen werden ontwikkeld door de *British Pharmacological Society* en door het BCFI aangepast aan de Belgische context.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juli 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- formoterol + glycopyrronium + budesonide
- indacaterol + mometason

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- fremanezumab
- givosiran
- lanadelumab

Nieuwe indicatie
- midazolam drinkbare oplossing

Terug op de markt
- aciclovir + hydrocortison crème

Homeopathische geneesmiddelen
- Spascupreel®

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- naloxon + tilidine
- varenicline
- metoclopramide tabletten
- triamcinolon neusspray

Andere wijzigingen
- Tekort aan subcutane immunoglobulinen
- DHPC
- 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).

De recente informatie van de maand juli 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 juni 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van augustus opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)

Formoterol (langwerkend β_2-mimeticum: LABA), **glycopyrronium** (langwerkend anticholinergicum: LAMA) en **budesonide** (inhalatiecorticosteroïd: ICS) zijn nu beschikbaar als **vaste associatie** (**Trixeo®**), voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die niet adequaat onder controle is met ICS + LABA of LABA + LAMA (synthese van de SKP). Astma wordt niet als indicatie in de SKP vermeld.

Commentaar van het BCFI

Deze vaste associatie LABA + LAMA + ICS werd niet vergeleken met de andere bestaande tritherapieën. De gegevens voor Trixeo® bij COPD stemmen overeen met de huidige gegevens over tritherapieën bij COPD: bij patiënten met ernstige COPD met risico van exacerbatie ondanks behandeling met ICS + LABA of LABA + LAMA lijkt tritherapie het exacerbatierisico te verlagen. Associaties die een ICS bevatten, verhogen echter het risico van pneumonie.

Veiligheid

- Voor de contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie het Repertorium (formoterol, glycopyrronium, budesonide).[1]

Dosering: 2x per dag 2 doses

Kostprijs: 62,14€ voor 1 maand behandeling, niet terugbetaald op 1 juli 2021.

indacaterol + mometason (Atectura®)

Mometason (inhalatiecorticosteroïd: ICS) is nu beschikbaar **in vaste associatie met indacaterol** (langwerkend β2-mimeticum: LABA) (**Atectura®**) voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, die niet voldoende onder controle zijn met een ICS en een kortwerkend β2-mimeticum (SABA) via inhalatie (synthese van de SKP). Deze associatie mag niet gebruikt worden als on-demand behandeling. COPD wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.
Commentaar van het BCFI
Deze associatie ICS + LABA is waarschijnlijk even werkzaam als de talrijke andere associaties in deze klasse voor de behandeling van astma. De eenmaal daagse toediening zou een voordeel kunnen zijn, maar ook andere associaties hebben dit voordeel.

Werkzaamheid

- Een RCT over 52 weken bij 900 patiënten met astma en behandeld met een ICS met of zonder LABA, vergeleek de werkzaamheid van hoge doses indacaterol + mometason versus hoge doses salmeterol + fluticason. De resultaten toonden geen statistisch significant of klinisch relevant verschil op de klinische eindpunten (symptomen en exacerbaties).[2,3]

Veiligheid

- Voor de contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie het Repertorium (indacaterol en mometason).

Dosering: 1 dosis 1x per dag

Kostprijs: 91,65€ voor 3 maanden behandeling, terugbetaald in b op 1 juli 2021.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

fremanezumab (Ajovy®▼)

Fremanezumab (Ajovy®▼) is een monoklonaal antilichaam dat direct bindt aan de «*calcitonin gene-related peptide*»(CGRP)-receptor en zijn activering blokkeert. Dit is het derde monoklonale antilichaam dat op de markt wordt gebracht voor de profylactische behandeling van migraine bij patiënten met ten minste 4 migrainedagen per maand (synthese van de SKP). De *terugbetaling*svoorwaarden in België zijn strikter: ten minste 8 migrainedagen per maand en na falen van minstens 3 andere profylactische behandelingen.
Commentaar van het BCFI
Zoals voor de andere monoklonale antilichamen is de plaats van fremanezumab voor de profylaxe van migraineaanvallen nog onduidelijk. Het werd niet vergeleken met andere profylactische migrainebehandelingen en de werkzaamheid op lange termijn is niet bekend. Het veiligheidsprofiel moet nog verduidelijkt worden, zeker op lange termijn en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

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

Werkzaamheid

- Fremanezumab werd onderzocht versus placebo in kortetermijnstudies bij patiënten met episodische en chronische migraine, en in een studie specifiek bij patiënten die geen respons vertoonden op verschillende andere profylactische behandelingen. Ten opzichte van placebo wijzen de resultaten op een vermindering van het aantal dagen met migraine (1 tot 3,5 dagen minder per maand) en een hoger percentage (17 - 25%) responders (minstens 50% daling in aantal migrainedagen per maand).[4-7]
- Het product werd niet rechtstreeks vergeleken met de andere monoklonale antilichamen of met andere profylactische behandelingen.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (> 1%) zijn: reacties op de injectieplaats (47%), duizeligheid, pruritus, bronchitis.

- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- Ernstige allergische reacties werden beschreven met de monoklonale antilichamen die bij migraine gebruikt worden.
- Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uit de studies uitgesloten. Dit maant aan tot voorzichtigheid bij migrainepatiënten, die een verhoogd cardiovasculair risico hebben.[8-10]

Dosering: 1 subcutane injectie per maand of per drie maanden. De behandeling moet worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater.

Kostprijs: 525 à 537€ per maand, terugbetaald in op 1 juli 2021.

givosiran (Givlaari®▼)

Givosiran (Givlaari®▼, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een RNA dat interfereert met de productie van de heemprecursoren, waarvan de accumulatie verantwoordelijk is voor aanvallen van hepatische porfyrie. Het heeft als indicatie de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP). Givosiran vermindert sterk de frequentie van hepatische porfyrieaanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig is. De werkzaamheid op lange termijn en voor de preventie van de complicaties van porfyrie is nog niet bekend. Ondanks de frequente ongewenste effecten lijkt givosiran interessant voor patiënten met frequente aanvallen.

Werkzaamheid
In een studie bij patiënten met ten minste 2 hepatische porfyrieaanvallen in de 6 voorafgaande maanden verminderde de toediening van givosiran gedurende 6 maanden de frequentie van de aanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was met 75% ten opzichte van placebo. Tijdens deze studie had 50% van de patiënten geen enkele aanval (versus 17% met placebo).
Veiligheid
- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: reacties op de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, rash, vermoeidheid, verhoogde transaminasen en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid.
- Interacties: givosiran is een matige inhibitor van CYP1A2 en 2D6(zie tabel Ic. in Inleiding 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen
  - Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie.
  - De leverfunctie moet worden gecontroleerd voor het opstarten van de behandeling en eenmaal per maand gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling.
  - De nierfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met een nieraandoening.[11,12]

Dosering: 1 SC injectie per maand, afhankelijk van het lichaamsgewicht. De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van porfyrie.

Kostprijs: 48 788€ voor een ampul, terugbetaald in a! op 1 juli 2021.

lanadelumab (Takhzyro®▼)

Lanadelumab (Takhzyro®▼, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen kallikreïne, dat de productie verlaagt van bradykinine, betrokken bij het ontstaan van oedemen. Het heeft als indicatie de preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP). Lanadelumab vermindert de frequentie van de aanvallen van hereditair angio-oedeem, maar werd niet vergeleken met de andere reeds beschikbare en minder dure behandelingen.

Werkzaamheid

- In een studie versus placebo bij patiënten met gemiddeld 3,5 aanvallen van oedeem in de voorafgaande maand verminderde de toediening van lanadelumab om de 2 of 4 weken de frequentie van de aanvallen met gemiddeld 1 tot 2 per maand. 38% van de patiënten had geen enkele aanval (versus 2% met placebo).
- Lanadelumab werd niet vergeleken met de andere huidige behandelingen van hereditair angio-oedeem. Het is evenmin bekend of het werkzaam is in geval van falen van of intolerantie voor de andere behandelingen.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1 - 10%) zijn: reacties op de injectieplaats (50%), overgevoeligheidsreacties, duizeligheid, huiduitslag, myalgie, verhoogde leverenzymen.
- Lanadelumab kan een stijging van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) veroorzaken, maar er werden geen abnormale bloedingen gemeld.[13-15]

Dosering: 1 SC injectie om de 2 weken.

Kostprijs: 15 016€ per ampul, niet terugbetaald op 1 juli.

Nieuwe indicaties

midazolam drinkbare oplossing (Ozalin®)

Midazolam drinkbare oplossing bestaat nu ook onder de specialiteitsnaam (Ozalin®, ziekenhuisgebruik), met als enige indicatie de **sedatie voorafgaand aan een ingreep,** om angst te verminderen, of als **premedicatie** vóór anesthesie bij personen van 6 maanden tot 17 jaar (synthese van de SKP).[16]

Terug op de markt

aciclovir + hydrocortison crème (Zovirax Duo®)

De associatie **aciclovir + hydrocortison als crème** (**Zovirax Duo®**) is terug op de markt.
Commentaar van het BCFI
De beschikbare behandelingen voor de behandeling van herpes labialis zijn weinig doeltreffend en verminderen het risico van latere recidieven niet (zie hoofdstuk 15.1.4. en de BAPCOC-aanbevelingen). Bij toevoeging van een corticosteroïd aan een antiviraal middel bestaat er een risico van verergering van de infectie of van surinfectie.

Kostprijs: 12,99€ voor een tube, niet terugbetaald.

Homeopatische geneesmiddelen

Spascupreel

De **homeopathische specialiteit Spascupreel®** bestaat nu als **injecteerbare** oplossing (IM, SC, intradermaal). Zij wordt voorgesteld voor de behandeling van spierpijn (synthese van de SKP).[17]
Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [zie Folia van november 2010 en Folia van januari 2018]. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

naloxon + tilidine (Valtran®)

De associatie naloxon + tilidine (**Valtran®**) wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze is nog tot uitputting van de voorraad in de

apotheek en bij de groothandelaars beschikbaar. De artsen hebben een DHPC hierover ontvangen. Het is momenteel onmogelijk te voorspellen wanneer de voorraden uitgeput zullen zijn. Deze associatie wordt dikwijls chronisch gebruikt, en de plotse stopzetting ervan kan ernstige ontwenningsverschijnselen veroorzaken. Het BCFI zal binnenkort een artikel publiceren om oplossingen voor de afbouw voor te stellen.

varenicline (Champix®)

Pfizer heeft in overleg met het EMA en het FAGG loten van **varenicline** (Champix®) teruggetrokken en de distributie van het geneesmiddel gestopt. Deze beslissing is een gevolg van de detectie van te hoge concentraties N-nitroso-varenicline, een nitrosamine, in bepaalde loten. Nitrosamines zijn mogelijk carcinogeen en kunnen worden gevormd tijdens het productieproces van geneesmiddelen. Hoewel er geen aanwijzingen zijn van een negatief effect op de gezondheid, heeft het EMA, naar aanleiding van gelijkaardige gevallen met andere geneesmiddelen, aan de firma's gevraagd om hun producten te onderzoeken en de noodzakelijke maatregelen te treffen om hun contaminatie te vermijden (zie bericht EMA van 26/09/19). Het EMA onderzoekt de gegevens over varenicline, en een DHPC zal worden verstuurd naar de gezondheidswerkers (Engelstalige DHPC beschikbaar op website EMA)
Bij patiënten die al met varenicline behandeld worden, kan de plotse stopzetting ontwenningsverschijnselen veroorzaken, en kan een progressieve afbouw overwogen worden.
Er zijn alternatieven beschikbaar voor patiënten die wensen te stoppen met roken en medicamenteuze ondersteuning nodig hebben (zie middelen bij tabaksmisbruik).

metoclopramide tabletten (Primpéran®)

Metoclopramide in tabletten (Primpéran®) is langdurig onbeschikbaar sinds juni 2021. De siroopvorm was enige tijd onbeschikbaar, maar is nu terug op de markt. Zie hoofdstuk 3.4. voor de behandeling van nausea en braken.

triamcinolon neusspray (Allegra Nasal®)

Triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van allergische rinoconjunctivitis zijn andere nasale corticosteroïden beschikbaar.

Andere wijzigingen

Tekort aan subcutane immunoglobulinen

Door de **tekorten** aan plasma door de COVID-19-pandemie is de beschikbaarheid van subcutane **immunoglobulinen** erg beperkt. Momenteel kan slechts één firma immunoglobulinen voor intraveneuze toediening leveren. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) geeft aanbevelingen om de gevolgen van dit tekort te beperken (zie ook hoofdstuk 12.2).

Direct Healthcare Professional Communications

De Direct Healthcare Professional Communications (DHPC), dikwijls "Dear Doctor Letters" genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: contra-indicatie bij personen met een voorgeschiedenis van capillair leksyndroom (CLS).
- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: risico op trombose met trombocytopenie.
- Venclyxto® : actuele aanbevelingen over het tumorlysissyndroom (TLS) bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).
- Fastum®: maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen (Fastum Gel) te beperken.
- Valtran®: stopzetting commercialisatie (zie ook hierboven).

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

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

- Enzalutamide (Xtandi®), eculizumab (Soliris®), fingolimod (Gilenya® ▼) en trastuzumab deruxtecan (Enhertu®, nog niet gecommercialiseerd) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van medisch noodprogramma (*medical need*) goedgekeurd.
- Amivantanab (Rybrevant®), nog niet gecommercialiseerd, werd 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 Xtandi®, Soliris®, Rybrevant®, Gilenya®, Enhertu®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 26 juni 2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 26 juni 2021

Specifieke bronnen

1 Trixeo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Atectura®-EMA-EPAR- Public Assessment Report.https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atectura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Atectura®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999-2008. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853.

5 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine 2017;377:2113-22. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038.

6 Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet 2019;394:1030-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4.

7 Fremanezumab for migraine. Australian Prescriber 2020;43:68-9.https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine.

8 fremanezumab-ajovy-EMA-EPAR-public-assessment-report_en.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf

9 Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy°) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020.

10 Ajovy®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

11 Givlaari®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

12 Givosiran-Givlaari® et porhyrie hépatique aiguë. La Revue Prescrire. 41(450) ; 249 : 1-4

13 Takhzyro®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

14 Lanadélumab (Takhzyro®) et prévention au long cours des crises d'angio-œdème héréditaire. La Revue Prescrire 40 (442) : 568-70.

15 Lanadelumab (Takhzyro) for Prevention of Hereditary Angioedema (online only). Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 11;63(1619):e1-2

16 Ozalin®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

17 Spascupreel®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Geneesmiddelenbewaking

Laaggedoseerd methotrexaat: ongewenste effecten

Methotrexaat wordt in hoge dosis gebruikt in de oncologie, maar ook in **lage dosis** (één dosis per week) bij bepaalde auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis of psoriasis [zie Repertorium, hoofdstuk 9.2.1.].
Aangezien bepaalde problemen frequenter optreden bij auto-immuunziekten bestaat er twijfel of deze problemen een ongewenst effect (kunnen) zijn van methotrexaat, of eerder verband houden met de auto-immuunziekte. Een recent artikel in *La Revue Prescrire*[1] verschaft informatie over de ongewenste effecten van laaggedoseerd methotrexaat **buiten de context van auto-immuunziekten**. Het artikel vat de resultaten samen over de ongewenste effecten in een dubbelblinde gerandomiseerde **klinische studie** uitgevoerd tussen 2013 en 2018 (CIRT-studie). Deze studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid van methotrexaat te evalueren in het verminderen van majeure cardiovasculaire events (primair eindpunt) bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico. De studie werd voortijdig gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid[2]. De veiligheidsgegevens werden afzonderlijk gepubliceerd[3].

- De randomisatie werd voorafgegaan door een "run-in"-fase waarin de patiënten werden blootgesteld aan methotrexaat (tot 15 mg per week). Indien zij tekenen van toxiciteit vertoonden, werden de patiënten uit de studie uitgesloten. De patiënten zonder tekenen van toxiciteit (81% mannen, gemiddelde leeftijd 65,7 jaar) werden dan gerandomiseerd naar ofwel methotrexaat (n = 2 391, maximum 20 mg per dag), ofwel placebo (n = 2 395). De patiënten uit beide groepen kregen foliumzuur.
- Patiënten met een chronische inflammatoire aandoening werden uitgesloten, net als deze met interstitiële pneumonie, longfibrose, alcoholafhankelijkheid, of met nier- of leverstoornissen.

De **voornaamste ongewenste effecten opgetekend tijdens de follow-up** (mediane follow-up: 23 maanden) zijn:

- Minstens één ongewenst event (ongeacht de ernst ervan) trad op bij 87% van de patiënten in de methotrexaatgroep versus 81,5% van de patiënten in de placebogroep (relatief risico = 1,17; 95% BI van 1,10 tot 1,25); het verschil in mortaliteit tussen beide groepen (n = 95 versus n = 83) was statistisch niet significant.
- **Leverstoornissen, cirrose inbegrepen**: het aantal gevallen van verhoging van de leverenzymen was hoger in de methotrexaatgroep dan in de placebogroep: 36 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten versus 16 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant). Voor een toename van de leverwaarden met minstens driemaal de normale waarde bedroeg het relatieve risico 2,7 (95% BI van 1,7 tot 4,2). Bij 5 patiënten in de methotrexaatgroep werd ook levercirrose vastgesteld terwijl geen enkel geval in de placebogroep werd vastgesteld.
- **Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie):** 32 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 26 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant).
- **Kanker**: Het globale risico was niet verhoogd. Het risico van huidkanker was echter wel verhoogd: 1 geval per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 0,6 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant). Het relatieve risico van plaveiselcelcarcinoom bedroeg 3,31 (95% BI van 1,63 tot 6,71).
- **Maagdarmklachten** (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, stomatitis, galstenen, galblaasontsteking): 6 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 5 in de placebogroep (statistisch niet significant).
- **Infecties**: de incidentie was iets hoger in de methotrexaatgroep: 14 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 12 in de placebogroep (statistisch niet significant), waaronder pneumonie en urogenitale infecties. De meeste infecties hebben niet tot hospitalisatie geleid.

Conclusie

Deze gegevens stemmen overeen met de ongewenste effecten die worden gerapporteerd bij gebruik van laaggedoseerd methotrexaat bij auto-immuunziekten. Deze studie verandert niets aan de plaats van methotrexaat in de behandeling van reumatoïde artritis [zie Folia oktober 2020], maar ze verschaft informatie over de frequentie van deze ongewenste effecten (ook al zijn de patiënten in de CIRT-studie ouder dan de gemiddelde reumatoïde artritis-patiënt). **De hier besproken studie bevestigt het belang van de opvolging van deze patiënten met betrekking tot het optreden van ongewenste effecten, vooral leverstoornissen, hematologische stoornissen en huidkanker. We verwijzen ook naar de Folia van oktober 2020, met informatie gericht aan de huisarts en apotheker over de opvolging van patiënten met reumatoïde artritis.**

Specifieke bronnen

1 Méthotrexate à faible dose : suivi des événements indésirables à 2 ans. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 269-271

2 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al., Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med 2019;380:752-62. Doi: 10.1056/NEJMoa1809798

3 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate. A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172:369-380. Doi:10.7326/M19-3369. Met *Editorial*: Bykerk VP. A Call to Systematically Monitor for Adverse Events in Users of Low-Dose Methotrexate Therapy. Ann Intern Med. 2020;172:425-426. Doi:10.7326/M20-0435

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.