**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2021**

## NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19: PRINCIPLE-studie over budesonide via inhalatie bij ambulante COVID-19 patiënten: sneller herstel maar geen voordeel op ziekenhuisopname of sterfte

COVID-19: Cochrane-review over ivermectine bij COVID-19: te weinig evidentie over werkzaamheid en veiligheid

Waarom moet foliumzuur toegevoegd worden aan methotrexaat bij de behandeling van reumatoïde artritis?

Het toevoegen van foliumzuur (minimaal 5 mg per week) kan een deel van de ongewenste effecten van laaggedoseerd methotrexaat ongedaan maken zonder dat de werkzaamheid ervan vermindert. Hierdoor haken minder patiënten af na de opstart van deze behandeling.

## FOCUS

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Volgende items komen kort aan bod: de BAPCOC-aanbevelingen; het uitgesteld voorschrift; hospitaalstudie over de duur van antibioticumbehandeling bij *community acquired pneumonia* (CAP); macrolide-gebruik tijdens de zwangerschap.

## AUDITORIUM

Nieuwe FoliaQuiz: Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

## NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- avatrombopag (Doptelet®▼)
- cabotegravir (Vocabria®▼) en rilpivirine voor injectie (Rekambys®▼)
- inclisiran (Leqvio®▼)
- ofatumumab (Kesimpta®▼)

### Nieuwigheden in de oncologie

- alpelisib (Piqray®▼ )
- apalutamide (Erleada®▼)

### Nieuwe indicaties

- beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)
- dapagliflozine (Forxiga® )

### Nieuwe vormen

- amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)
- oxybutynine intravesicaal (Vesoxx®)

**Schrappingen en onderbreking van commercialisatie (> 1 jaar)**

- ciclopirox crème (Mycosten®)
- imipramine 25 mg (Tofranil®)
- maprotiline (Ludiomil®)
- nafazoline + feniramine oogdruppels (Naphcon-A®)

**Andere wijzigingen**

- Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva
- Direct Healthcare Professional Communications
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

## GENEESMIDDELENBEWAKING

Priapisme door geneesmiddelen

Nieuws

## Deze maand in de Folia

In dit Folia-nummer komen een aantal aspecten van het rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties aan bod, zoals het nut van het "uitgesteld voorschrift", de duur van een antibioticumbehandeling en de veiligheid van macrolide-gebruik tijdens de zwangerschap.

Verder bespreken we ook waarom foliumzuur wordt toegevoegd aan methotrexaat bij reumatoïde artritis.

We melden de conclusies van twee publicaties over COVID-19: een recente *Cochrane Review* over het gebruik van ivermectine bij COVID-19, en een studie over budesonide via inhalatie bij ambulante patiënten met symptomatische COVID-19.

In de rubriek Geneesmiddelenbewaking wijzen we erop dat priapisme kan worden veroorzaakt door bepaalde geneesmiddelen (vooral antipsychotica). Hoewel deze bijwerking zelden voorkomt, is priapisme een medische urgentie en kan een chirurgische ingreep noodzakelijk zijn om irreversibele gevolgen te voorkomen.

Focus

# Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

**Abstract**
De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. We verwijzen naar Folia oktober 2019 voor een discussie over de resistentieproblematiek.

**In dit artikel komen volgende items kort aan bod:**
- De **BAPCOC-aanbevelingen** over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn: via de BCFI-website vind je de aanbevelingen online en in een pdf, naast enkele steekkaarten en een e-learning. Voor details, klik hier.
- Een recente meta-analyse geeft verdere ondersteuning voor **het uitgesteld voorschrift** als een mogelijk compromis tussen "onmiddellijk antibiotica" en "geen antibiotica" bij sommige patiënten. Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor antibiotica, blijft de te verkiezen strategie om geen voorschrift mee te geven en de patiënt te vragen terug te komen indien er geen verbetering optreedt binnen de verwachte termijn of bij verergering van de symptomen. Voor details, klik hier.
- Een Franse RCT wijst er op dat bij **gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige *community acquired pneumonia* (CAP)** die klinisch stabiel zijn na 3 dagen, de beta-lactambehandeling veilig kan gestopt worden. Voor details, klik hier.
- Een grootschalige, landelijke, Deense cohortstudie toont geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen bij **macrolidegebruik tijdens de zwangerschap**. Voor details, klik hier.

## De BAPCOC-aanbevelingen

De BAPCOC-gids editie 2021 geeft de meest recente aanbevelingen van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) over het rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn.

- De aanbevelingen zijn **online en als afdrukbaar pdf-document** te vinden op de website van het BCFI.
- BAPCOC heeft **twee steekkaarten** opgesteld[1].
  - De steekkaart met indicaties volgt de indeling van de gids en geeft per pathologie op een beknopte manier de aanbevelingen voor antimicrobiële behandeling. Ze is voornamelijk bedoeld voor artsen in de eerstelijnsgezondheidszorg die antibiotica voorschrijven.
  - De steekkaart met de innamemodaliteiten vermeldt de posologie en de bijzonderheden waarmee de patiënt rekening moet houden bij het volgen van de antimicrobiële behandeling. Deze steekkaart is dan ook voornamelijk bedoeld voor de officina-apothekers die de patiënt hiermee snel en efficiënt kunnen informeren.
- Het BCFI ontwikkelde in juli 2021 **de e-learning: "Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!"**. Deze e-learning leert enkele basisprincipes rond goed gebruik van antibiotica, helpt om de BAPCOC-gids efficiënt te gebruiken, en past deze kennis toe in casussen.

## Het "uitgesteld voorschrift"

De strategie van het **"uitgesteld voorschrift"** betekent dat aan een patiënt zonder indicatie voor onmiddellijke antibioticumbehandeling een voorschrift wordt meegegeven. De voorschrijver verduidelijkt daarbij dat het antibioticum enkel dient gebruikt te worden wanneer binnen de verwachte termijn geen verbetering optreedt of in geval van verergering van de symptomen. Het uitgesteld voorschrift leidt tot een verminderd antibioticumgebruik ten opzichte van een voorschrift voor onmiddellijke antibioticumbehandeling (hierna "onmiddellijk antibiotica" genoemd): 93% versus 31% (primaire uitkomstmaat) volgens de meest recente ***Cochrane review* (2017)** over het "uitgesteld voorschrift" bij acute luchtweginfecties[2]. De strategie van "onmiddellijk antibiotica" had bij acute otitis media en keelpijn (niet voor verkoudheid of hoest) een beperkt gunstig symptomatisch effect ten opzichte van de strategie van uitgesteld voorschrift. De patiënttevredenheid (primaire uitkomstmaat) en het opnieuw op consultatie komen (secundaire uitkomstmaat) verschilde niet tussen beide strategieën. Het antibioticumgebruik bleef het laagst wanneer geen voorschrift werd meegegeven met de patiënt (hierna "geen antibiotica" genoemd; 14% in de Cochrane review), maar de patiënttevredenheid was in dat geval wel lager dan bij de andere twee strategieën. Het risico van complicaties (secundair eindpunt) verschilde niet tussen de drie voorschrijfstrategieën.

Een recente (2021)[3] meta-analyse van individuele patiëntengegevens van studies uitgevoerd in de eerste lijn (9 gerandomiseerde studies en 4 cohortstudies; meer dan 55 000 patiënten met luchtweginfecties) geeft verdere ondersteuning voor het uitgesteld voorschrift als een mogelijk compromis tussen "onmiddellijk antibiotica" en "geen antibiotica" bij sommige patiënten. Het primair

eindpunt “de ernst van de symptomen 2 tot 4 dagen na de initiële consultatie” verschilde niet tussen het uitgesteld voorschrift en de andere strategieën (onmiddellijk antibiotica, geen antibiotica). Secundaire eindpunten waren: de duur van de symptomen (iets hoger met het uitgesteld voorschrift dan met “onmiddellijk antibiotica”: 11,4 versus 10,9 dagen) ; het opnieuw op consultatie komen (lager met het uitgesteld voorschrift dan met “geen antibiotica”); ernstige complicaties (geen statistisch significante verschillen tussen de strategieën); patiënttevredenheid (hoger met het uitgesteld voorschrift dan met “geen antibiotica”). De resultaten werden niet beïnvloed door factoren zoals co-morbiditeit.

**Commentaar van het BCFI.** Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor onmiddellijke antibioticabehandeling, is het in het kader van rationeel voorschrijven van antibiotica de te verkiezen strategie om geen voorschrift mee te geven en de patiënt te vragen terug te komen indien er geen verbetering optreedt binnen de verwachte termijn of bij verergering van de symptomen. De strategie van het “uitgesteld voorschrift” is een optie om tegemoet te komen aan de eventuele vrees bij de arts en de patiënt om een mogelijk ernstige infectie te missen. Een bijkomende reden kan zijn om een extra consultatie te vermijden, wat voor de patiënt tijd en geld kost als geoordeeld wordt dat antibiotica nog niet echt nodig zijn, maar dat ze bij toename van bepaalde klachten wel een indicatie kunnen hebben. Wanneer niet verwacht wordt dat antibiotica nodig zullen zijn, is het beter om geen uitgesteld voorschrift mee te geven: er wordt immers verkeerdelijk de indruk gewekt dat antibiotica toch doeltreffend zouden zijn.

## Duur van de antibioticumbehandeling bij gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige community-acquired pneumonie (CAP)

Zoals reeds aangekaart in de Folia van oktober 2017, is de optimale duur van een antibiotische behandeling vaak niet gekend. Alleen gerandomiseerde studies die de werkzaamheid bestuderen van kortere behandelingen versus langere behandelingen bij specifieke patiëntengroepen kunnen zekerheid geven.
Een Franse gerandomiseerde, dubbelblinde studie[4] uitgevoerd in ziekenhuismilieu bij patiënten met matig ernstige community-acquired pneumonie (CAP) toont dat bij bepaalde patiënten een behandelingsduur van 3 dagen zou kunnen volstaan. De studie betrof **patiënten** (n = 303, mediane leeftijd: 73 jaar) **die klinisch stabiel waren na 3 dagen behandeling met een beta-lactamantibioticum** (amoxicilline + clavulaanzuur per os of i.v. bij 65% van de patiënten; een 3$^{de}$ generatie cefalosporine parenteraal bij 35% van de patiënten). Ze kregen gedurende 5 bijkomende dagen ofwel placebo ofwel amoxicilline + clavulaanzuur (1 g / 125 mg 3 x p.d. per os). Het primair eindpunt was het percentage patiënten dat hersteld was 15 dagen na de eerste antibioticuminname: 77% in de placebogroep versus 68% in de behandelde groep. Het verschil tussen beide groepen voldeed aan het vooropgestelde criterium van non-inferioriteit. De onderzoekers besluiten dat bij gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige CAP die klinisch stabiel zijn na 3 dagen, de beta-lactambehandeling veilig kan gestopt worden. De auteurs van het bijbehorend editoriaal[5] wijzen op een aantal tekortkomingen van de studie (o.a. het feit dat veel gescreende patiënten uiteindelijk werden uitgesloten uit de studie omwille van de strikte inclusie- en exclusiecriteria, en het feit dat de oorzakelijke kiem niet is gekend). Ze vinden het te vroeg om de behandelingsduur van 3 dagen routinematig aan te bevelen. De auteur van een analyse in NEJM J Watch[6] stelt dat ondanks de beperkingen, een kortdurende behandeling bij patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van de studie, te overwegen is, en roept op tot verdere studies die de behandelingsduur bij patiënten met CAP onderzoeken.

**Commentaar van het BCFI.** Deze studie uitgevoerd in hospitaalmilieu geeft voorlopig onvoldoende argumenten om de behandelingsduur van CAP te verkorten, maar zet wel aan tot verder onderzoek hierover.

## Macroliden en zwangerschap

In de Folia van oktober 2020 rapporteerden we over een studie (Fan et al.) die een lichte toename van het risico van congenitale (vooral cardiovasculaire) afwijkingen suggereerde bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide kreeg voorgeschreven, ten opzichte van de kinderen van wie de moeder een penicilline kreeg voorgeschreven. **Naar aanleiding** van deze verontrustende gegevens werd een **grootschalige Deense cohortstudie**[7] uitgevoerd: de onderzoekers gebruikten daarvoor nationaal verzamelde gegevens over alle geregistreerde zwangerschappen in de periode 1997-2016 (ongeveer 13 000 zwangerschappen waarin een macrolide was voorgeschreven). De resultaten tonen **geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen** bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide had voorgeschreven gekregen, ten opzichte van de verschillende controlegroepen (penicilline V voorgeschreven tijdens de zwangerschap, macrolide voorgeschreven vóór de zwangerschap, geen antibioticum voorgeschreven). Subanalyse van orgaan-specifieke congenitale afwijkingen (bv. hartafwijkingen) of van specifieke macroliden toonde evenmin een toename van het risico.

**Commentaar van het BCFI**: de gegevens uit dit grootschalig onderzoek versterken de geruststellende gegevens over gebruik van

macroliden tijdens de zwangerschap. Dit komt overeen met hetgeen vermeld wordt in de bronnen gebruikt voor onze rubriek “zwangerschap” in het Repertorium: Lareb, CRAT en *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al. editie 12) [laatst geraadpleegd op 15/09/21].

## Specifieke bronnen

**1** Steekkaart voor artsen en apothekers. Website BAPCOC.

**2** Spurling GKP, Del Mar CB et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD004417. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.

**3** Stuart B, Hounkpatin H, Becque T et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. BMJ 2021; 373:n808. Doi: 10.1136/bmj.n808

**4** Dinh A, Ropers J et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial. Lancet 2021;397:1195-203. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5 + supplementary appendix

**5** Niederman MS en Mandell LA. Comment. How low can we go in community-acquired pneumonia therapy? Lancet 2021;397: 1160-1. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00627-9

**6** Three-Day Treatment for Community-Acquired Pneumonia. Richard T. Ellison III, MD, reviewing Dinh A et al. Lancet 2021 Mar 27 Niederman MS and Mandell LA. Lancet 2021 Mar 27. https://www.jwatch.org/na53423/2021/04/07/three-day-treatment-community-acquired-pneumonia

**7** Andersson NW, Olsen RH en Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. BMJ 2021;372:n107. Doi: 10.1136/bmj.n107

Nieuws

## COVID-19: PRINCIPLE-studie over budesonide via inhalatie bij ambulante COVID-19 patiënten: sneller herstel maar geen voordeel op ziekenhuisopname of sterfte

- **Kernboodschappen**
  - De **PRINCIPLE-studie**[1], een pragmatische, gerandomiseerde studie uitgevoerd bij **ambulante patiënten** met symptomatische COVID-19, toont dat **budesonide via inhalatie (800 µg 2 x p.d. ged. 14 dagen) de tijd tot door de patiënt zelf gerapporteerd herstel met enkele dagen kan verkorten** (van 15 dagen met standaardzorg tot 12 dagen met budesonide toegevoegd aan de standaardzorg). **Ziekenhuisopname of sterfte waren niet gunstiger in de behandelde groep.**
  - De studie includeerde **enkel patiënten met risico van ernstig beloop (65-plussers; 50-plussers met comorbiditeit) maar zonder indicatie voor opname in het ziekenhuis**.
  - De PRINCIPLE-studie is de **grootste gerandomiseerde studie over inhalatiecorticosteroïden (ICS) bij COVID-19 tot nu toe (meer dan 1 800 patiënten), maar ze heeft beperkingen**: de studie is niet geblindeerd, de tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering, en er was geen placebogroep.

- **Waarom is deze studie belangrijk?**
  - Sommige epidemiologische studies suggereren dat bij patiënten met COPD en astma de incidentie van COVID-19 lager zou zijn dan bij andere personen, wat leidde tot de speculatie dat ICS een beschermende rol zouden kunnen spelen. Ook suggereerde de kleinschalige STOIC-studie[2] dat budesonide via inhalatie de nood voor dringende medische zorg en de tijd tot herstel bij ambulante patiënten met milde COVID-19 vermindert, maar de beperkingen van de studie (onder andere de vroeger dan voorziene stopzetting) laten geen conclusies toe.

- **Opzet van de studie**
  - Open-label (niet-geblindeerde), gerandomiseerde, Britse studie, uitgevoerd in de eerste lijn en gesponsord door de Britse overheid. Het gaat om een pragmatische studie waarin ook andere behandelingen (o.a. ivermectine) worden onderzocht. Deze analyse betreft de vergelijking van budesonide via inhalatie toegevoegd aan standaardzorg met standaardzorg alleen. Patiënten waren 65 jaar of ouder, of waren 50 jaar of ouder met comorbiditeit.

> - Inclusiecriteria waren PCR-bevestigde of vermoede (op basis van de symptomen) COVID-19, met symptomen gedurende maximum 14 dagen (mediaan 6 dagen) en geen indicatie voor opname in het ziekenhuis. Randomisering gebeurde van november 2020 tot maart 2021, dus voor de massavaccinatiecampagne.
> - Patiënten kregen ofwel budesonide (800 µg 2 x p.d. gedurende 14 dagen) toegevoegd aan standaardzorg (n=1 073) ofwel standaardzorg alleen (n=1 988).
> - De primaire analyse werd uitgevoerd op de patiënten met PCR-bevestigde COVID-19. In deze groep bedroeg de gemiddelde leeftijd 64 jaar (er waren meer 65-plussers in de budesonide-groep dan in de standaardzorggroep: 64% versus 58%). 80% had comorbiditeit.
> - Follow-up bedroeg 28 dagen.

- **Resultaten in het kort**
  - De primaire analyse (patiënten met PCR-bevestigde COVID-19) betrof 787 patiënten in de budesonide-groep en 1 069 patiënten in de standaardzorg-groep.
  - De **tijd tot herstel (zelf-rapportering door de patiënt, primair eindpunt)** was korter in de budesonide-groep dan in de standaardzorg-groep: 11,8 versus 14,7 dagen [hazard ratio 1,21; 95%-BI: 1,08 tot 1,36].
  - De **incidentie van hospitalisatie en overlijden na 28 dagen (eveneens primair eindpunt)** bedroeg 6,8% in de budesonidegroep versus 8,8% in de standaardzorg-groep, een niet-statistisch significant verschil [odds-verhouding 0,75; 95%-BI: 0,55 tot 1,03].
  - De ernst van de symptomen (secundair eindpunt) werd door de patiënten beoordeeld op een schaal van 1 (slechtst) tot 10 (best). Het verschil tussen de groepen was statistisch significant in het voordeel van budesonide, maar zeer klein: minder dan 0,5 punten verschil bij evaluatie op dag 7 (7,0 versus 6,6), dag 14 (7,9 versus 7,5) en dag 21 (8,4 versus 7,9). Op dag 28 (8,4 versus 8,2) was er geen statistisch significant verschil tussen de groepen.
  - Het percentage patiënten dat na 28 dagen geen symptomen meer vertoonde (secundair eindpunt) bedroeg in beide groepen ongeveer 82%. De mortaliteit bedroeg 1% in beide groepen.
  - Er was geen signaal van ernstige ongewenste effecten. De studie rapporteert niet over minder ernstige ongewenste effecten.
  - De resultaten waren gelijkaardig wanneer de analyse werd uitgevoerd op alle geïncludeerde patiënten (dus ook deze zonder

PCR-bevestigde infectie).

- **Beperkingen van de studie**: bias is om volgende redenen niet uit te sluiten:
  - De studie was niet geblindeerd,
  - De tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering.
  - Er was geen placebogroep.

- **Commentaar van het BCFI**
  - De dosis budesonide zoals gebruikt in de PRINCIPLE-studie is hoog, en er dient rekening te worden gehouden met de (meestal mineure) potentiële ongewenste effecten (zie Repertorium 4.1.4.).
  - De commentaren op deze studie zijn uiteenlopend. Volgens sommigen[3,4] kunnen ICS aanbevolen worden bij geselecteerde, ambulante COVID-19 patiënten. Volgens anderen[5,6] blijft ook met de PRINCIPLE-studie de evidentie onvoldoende sterk om een ICS aan te bevelen bij ambulante COVID-19-patiënten, vooral omwille van te weinig evidentie van effect op klinisch belangrijke eindpunten (hospitalisatie, opname op een ICU, nood voor zuurstoftoediening en overlijden).
  - **Conclusie**: de PRINCIPLE-studie levert te weinig evidentie om ICS systematisch toe te passen bij ambulante COVID-19-patiënten, ook niet bij 65-plussers of risicopatiënten. Het mogelijke voordeel is enkel symptomatisch (sneller herstel), zonder bewijzen van een voordeel op de belangrijkste klinische eindpunten. Budesonide kan overwogen worden bij goed geïnformeerde patiënten die hiervoor kiezen.

## Specifieke bronnen

**1.** L-M Yu, Bafadhel M et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet, online op 10/08/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X

**2.** Ramakrishnan S, Nicolau DV et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021;9:763–72. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0, met editoriaal (Agusti A, Torres F en Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2021;9:682-3 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5)

**3.** Mangin D en Howard M. The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19. The Lancet, online op 10/08/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01809-2

**4.** Budesonide for acute community COVID-19: the lowdown. Red Whale 15/04/21.

**5.** La Revue Prescrire. COVID-19: fin août 2021, pas d'efficacité démontrée d'un corticoïde inhalé pour éviter une forme grave. Prescrire 24/08/21. Website La Revue Prescrire

**6.** SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid). Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS–CoV-2) . Website SWAB

Nieuws

## COVID-19: Cochrane-review over ivermectine bij COVID-19: te weinig evidentie over werkzaamheid en veiligheid

In de pers verschenen recent opnieuw berichten over de blijvende belangstelling, althans in de Verenigde Staten, voor het gebruik van het antiparasitaire middel **ivermectine** in de preventie en behandeling van COVID-19. Alleen degelijk gerandomiseerd onderzoek kan uitsluitsel geven over de werkzaamheid van ivermectine. In de Folia van april 2021 bespraken we een gerandomiseerde studie die geen effect van ivermectine kon aantonen.

**Een recent gepubliceerde Cochrane-review[1] analyseerde de evidentie (up to date tot 26 mei 2021) over de werkzaamheid en veiligheid van ivermectine bij COVID-19.** De evidentie over het effect op een aantal klinisch relevante eindpunten werd onderzocht: optreden van SARS-CoV-2 infectie en ontwikkelen van symptomen van COVID-19 (in kader van preventie), mortaliteit, nood voor hospitalisatie, nood voor zuurstoftoediening, virale klaring.

- 14 gerandomiseerde studies (n= 1 687, allemaal ivermectine per os) voldeden aan de vooropgestelde minimum kwaliteitseisen vooropgesteld door Cochrane en werden geïncludeerd. 38 studies werden geëxcludeerd (onder andere omdat ivermectine gecombineerd werd of vergeleken werd met een geneesmiddel zonder bewezen effect op COVID-19).
- De geïncludeerde studies betroffen :
  - 1 preventiestudie (post-exposure profylaxe) ;
  - 4 studies over behandeling in de ambulante setting ;
  - 9 studies over behandeling in ziekenhuismilieu.
- Analyse van de 14 geïncludeerde studies toont dat er geen of te weinig evidentie is om een uitspraak te doen over het effect van ivermectine op de geanalyseerde eindpunten. **De auteurs besluiten** dat er op dit ogenblik **onzekerheid** bestaat **over de werkzaamheid en veiligheid van ivermectine** bij COVID-19 (gebaseerd op *very low- to low-certainty evidence*). De beschikbare studies zijn kleinschalig, en slechts weinige zijn van goede kwaliteit.
- De Cochrane-onderzoekers verwijzen naar andere meta-analyses, waarvan een aantal wel een gunstig effect van ivermectine claimen (o.a. Hill 2021, Kory 2021, Bryant 2021). Ze hebben deze publicaties geanalyseerd en verklaren de **discrepantie**: in de meta-analyses die een gunstig effect claimen, werden studies geïncludeerd waarin ivermectine werd gecombineerd of vergeleken met een geneesmiddel zonder bewezen effect (o.a. hydroxychloroquine), werden studies onterecht gepoold (bv. studies met actieve en niet-actieve *comparator*), werden eindpunten verschillend gedefinieerd en werd de kwaliteit van evidentie (*certainty of evidence*) verschillend beoordeeld. We verwijzen naar de Cochrane-review (die volledig vrij toegankelijk is) voor details over de kritische analyse van deze publicaties.
- **Conclusie**. De Cochrane-review ondersteunt het gebruik van ivermectine bij COVID-19 niet, tenzij in het kader van degelijk uitgevoerd klinisch onderzoek. Dit is ook het besluit van meerdere wetenschappelijke organisaties: de Nederlandse SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, versie 14/07/21), het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA (bericht van 22/03/21), De Amerikaanse FDA (bericht van 03/09/21), de Wereldgezondheidsorganisatie (bericht van 31/03/21), de Infectious Disease Society of America (IDSA) (10/8/21) . Er zijn meerdere studies lopende die hopelijk toelaten de plaats van ivermectine beter te definiëren.

### Nota's

- Ivermectine per os is in België niet beschikbaar voor gebruik bij de mens. Ivermectine is wel beschikbaar voor lokale toepassing, met rosacea als enige indicatie in de SKP.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update".

### Specifieke bronnen

**1.** Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2. Accessed 06 September 2021. **De Cochrane-review is volledig publiek toegankelijk.**

Nieuws

## Waarom moet foliumzuur toegevoegd worden aan methotrexaat bij de behandeling van reumatoïde artritis?

Methotrexaat is het eerste csDMARD (**conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug**) dat laaggedoseerd gebruikt wordt in de behandeling van reumatoïde artritis. Hoewel minder dan bij hoge doses zoals gebruikt in de oncologie, geeft methotrexaat ook bij de lage doses **ongewenste effecten**, zoals bijvoorbeeld nausea, braken, abdominale pijn, mondulcera, gestoorde levertesten en beenmergdepressie (zie Repertorium 9.2.1 en 13.1.2.1.). **7 tot 30% van de patiënten stopt hierdoor de behandeling in het eerste jaar**[1]. Hoewel het risico de eerste 6 maanden van de behandeling iets hoger is, blijft het risico op eender welk ongewenst effect bestaan, waardoor **langdurige monitoring nodig** is (zie Folia "De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten"). Door het **toevoegen van foliumzuur aan een methotrexaat behandeling vermindert het risico op deze ongewenste effecten**, waardoor er **minder patiënten afhaken**, terwijl de werkzaamheid van methotrexaat behouden blijft.

Hoewel de beschikbare studies niet toelaten een optimale dosis te bepalen door het gebruik van verschillende doseringsschema's, wordt in de meeste bronnen **5 à 10 mg foliumzuur éénmaal per week aangeraden, dit een dag na de methotrexaatinname. Een alternatief is 1 mg dagelijks, behalve op de dag van de methotrexaatinname.** Foliumzuur moet worden gegeven **zolang de behandeling met methotrexaat** duurt.
De chemische structuur van methotrexaat lijkt op die van foliumzuur. Hoewel het exacte werkingsmechanisme nog onduidelijk is, weet men dat methotrexaat enkele belangrijke folaat-afhankelijke metabole stappen inhibeert. Hierdoor ontstaat een folaatdeficiëntie. Het is waarschijnlijk dat sommige ongewenste effecten van methotrexaat gelinkt zijn aan dit folaat-antagonisme, wat de toediening van foliumzuur rechtvaardigt in een dosering die hoog genoeg is om deze deficiëntie tegen te gaan.
Of de toediening van foliumzuur op de dag van de methotrexaatinname interfereert met de gastro-intestinale absorptie blijft een controverse. Om dit mogelijke effect te ontwijken raadt men dus aan om foliumzuur in te nemen minstens 1 dag voor of na de inname van methotrexaat.

### Bron

1 Bramley D., What dose of folic acid to use with methotrexate in rheumatoid arthritis? Drugs and therapeutics bulletin, july 2021, vol 59 (7). DOI: 10.1136/dtb.2020.000061

Auditorium

## Nieuwe FoliaQuiz: Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Wil je meer halen uit de Folia?

Onze nieuwe FoliaQuiz gaat over "*Ernstige huidreacties door geneesmiddelen*", die besproken werden in de Folia van mei 2021.

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen zijn zeldzaam, maar sommige kunnen levensbedreigend zijn of aanzienlijke morbiditeit veroorzaken. Om dit te voorkomen is het essentieel om het probleem snel te herkennen, het verdachte geneesmiddel te identificeren, en te stoppen en nooit meer opnieuw toe te dienen.

Als arts of apotheker is het van vitaal belang om snel in te grijpen. Hoe herken je ernstige huidreacties? Wat zijn de verdachte geneesmiddelen? De risicofactoren? En hoe pak je ze aan?

Test jezelf! Lees het artikel "*Ernstige huidreacties door geneesmiddelen*". Zoek aanvullende informatie in de Folia van januari 2020 en versterk je kennis door de 12 vragen van onze nieuwe FoliaQuiz te beantwoorden! Deze FoliaQuiz is opgebouwd uit levensechte casussen. Zo leg je nog makkelijker de link met de praktijk.

Totale duur: 30 minuten.

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

# Recente informatie september 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
- avatrombopag
- cabotegravir en rilpivirine
- inclisiran
- ofatumumab

**Nieuwigheden in de oncologie**
- alpelisib
- apalutamide

**Nieuwe indicaties**
- beclometason + formoterol + glycopyrronium
- dapagliflozine

**Nieuwe vormen**
- amoxicilline 750 mg
- oxybutynine intravesicaal

**Schrappingen en onderbreking van commercialisatie (> 1 jaar)**
- ciclopirox crème
- imipramine 25 mg
- maprotiline
- nafazoline + feniramine

**Andere wijzigingen**
- Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva
- 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 september 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 3 september 2021 inbegrepen. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van oktober opgenomen.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### avatrombopag (Doptelet®▼)

**Avatrombopag** (**Doptelet®▼,** hoofdstuk 2.3.2**,** hospitaalgebruik) is een agonist van de receptoren voor trombopoëtine met als indicatie de behandeling van ernstige **trombocytopenie** bij volwassen patiënten met een chronische leveraandoening, ter voorbereiding van een invasieve procedure, en de behandeling van immuun trombocytopenie (ITP) resistent tegen andere behandelingen (synthese van de SKP). Het is doeltreffend om het aantal bloedplaatjes te verhogen en de transfusienood te beperken. Indirecte vergelijkingen lijken aan te tonen dat de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel vergelijkbaar zijn met deze van de andere agonisten van de receptoren voor trombopoëtine.

**Veiligheid**
Ongewenste effecten: in het algemeen deze van de andere behandelingen van trombocytopenie (zie Repertorium 2.3.2 en SKP)
Interacties: avatrombopag is een substraat van CYP2C9 en van CYP3A4: (zie Tabel Ic in Inleiding 6.3).
Bijzondere voorzorgen:
- Voorzichtigheid wordt aanbevolen in geval van risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.
- Te controleren parameters vóór en tijdens de behandeling: aantal bloedplaatjes, uitstrijkje van perifeer bloed en bloedtelling/formule.
- De aanwezigheid van een myelodysplastisch syndroom moet worden uitgesloten vóór en tijdens de behandeling[1-3]

**Kostprijs:** 69€ per tablet (dozen van 10, 15 en 30 tabletten), terugbetaald in**!**

### cabotegravir (Vocabria®▼) en rilpivirine voor injectie (Rekambys®▼)

**Cabotegravir (Vocabria®▼,** hoofdstuk 11.4.3.4**)** is een injecteerbaar **antiretroviraal** middel met verlengde vrijstelling. Het behoort tot de klasse van de integrase-inhibitoren, en heeft als indicatie, in associatie met rilpivirine, de behandeling van een infectie met **HIV-1** bij volwassenen met stabiele virologische suppressie (synthese van de SKP). **Rilpivirine**, een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, bestond al in de vorm van tabletten (Edurant®) en is nu in injecteerbare vorm met verlengde vrijstelling gecommercialiseerd (**Rekambys®▼**, hoofdstuk 11.4.3.1.3), voor gelijktijdig gebruik met cabotegravir.
Deze bitherapie met cabotegravir en rilpivirine is niet inferieur gebleken aan standaard orale antiretrovirale behandelingen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met de middelen uit dezelfde therapeutische klassen. Reacties op de injectieplaats komen zeer frequent voor.
**Commentaar van het BCFI:** Bij de behandeling van HIV is het belangrijk om de therapietrouw te optimaliseren om de virologische suppressie te behouden en het risico van resistentie te beperken. Cabotegravir en rilpivirine zijn de eerste behandelingen in injecteerbare vorm met lange werkingsduur. De tweemaandelijkse injectie zou bij sommige patiënten een interessant alternatief kunnen zijn ten opzichte van de dagelijkse orale inname.

Eerst moeten gedurende 1 maand tabletten cabotegravir en rilpivirine per os worden toegediend (testen van de tolerantie), waarna de behandeling via intramusculaire injectie (1x per maand gedurende 2 maanden, nadien 1x om de 2 maanden) wordt voortgezet (de SKP's vermelden ook een schema van maandelijkse toediening, maar de sterktes voor dit schema zijn op 09/09/21 nog niet gecommercialiseerd).

**Veiligheid**

Contra-indicaties

- Rilpivirine: risicofactoren van verlenging van het QT-interval (zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes).

Ongewenste effecten

- De meest frequente ongewenste effecten voor de combinatietherapie cabotegravir en rilpivirine (1-10%): reactie op de injectieplaats (80%), hoofdpijn en koorts (10%), psychische stoornissen en slaapstoornissen, duizeligheid, gastro-intestinale aandoeningen, rash, myalgie, vermoeidheid, gewichtstoename, verhoogde lipiden en amylasen, verlaagd aantal bloedplaatjes, rode en witte bloedcellen.
- Verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes kan niet worden uitgesloten (zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes).

Zwangerschap

- De gegevens met betrekking tot toediening van cabotegravir en rilpivirine tijdens de zwangerschap zijn beperkt. Het is momenteel niet mogelijk om een advies te geven over de eventuele risico's. Zwangere HIV-positieve vrouwen moeten in een Referentiecentrum door een arts met ervaring in de behandeling van HIV worden gevolgd.

Interacties

- Bij de orale inname van cabotegravir (tijdens de tolerantietestfase) moeten antacida op basis van magnesium, aluminium of calcium ten minste 2 uur vóór of 4 uur na de tabletten cabotegravir worden ingenomen.
- Rilpivirine
  - Voorzichtigheid wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening met een geneesmiddel met een bekend risico van torsade de pointes: (zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes).
  - Rilpivirine is een substraat van CYP3A4: (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3.).
- Zie ook www.hiv-druginteractions.org

Bijzondere voorzorgen

- Beide middelen kunnen langdurig residueel aanwezig blijven in de systemische circulatie (12 maanden of meer voor cabotegravir en tot 4 jaar voor rilpivirine). Bij de stopzetting moet hiermee rekening worden gehouden.
- Risico van immuunreactivatiesyndroom: een geheel van inflammatoire klinische verschijnselen die enkele weken na de instelling van een antiretrovirale behandeling optreden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HIV en ernstige immuundeficiëntie hebben. Verschillende klinische verschijningsvormen zijn mogelijk: paradoxale verergering van een opportunistische infectie tijdens de behandeling, latente infectie die aan het licht komt door de behandeling, of optreden van inflammatoire of auto-immune ontstekingsziekten.[4]
- Cabotegravir: controle van de leverparameters tijdens de duur van de behandeling.
- Rilpivirine
  - Voorzichtigheid wordt aanbevolen in geval van matige leverinsufficiëntie.
  - Voorbijgaande post-injectiereacties werden gemeld in geval van accidentele intraveneuze injectie.[5-8]

**Kostprijs:** cabotegravir en rilpivirine: 1800€ voor toediening om de twee maanden, terugbetaald in

## inclisiran (Leqvio®▼)

**Inclisiran s.c. inj. (Leqvio®▼,** hoofdstuk 1.12.8) is een **hypolipemiërend** middel dat gebruik maakt van een innovatieve therapeutische benadering. Het gaat om een *small interfering RNA*, dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden.
De indicatie volgens de SKP is: « primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandeldoel niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een

statine gecontra-indiceerd is. »

**Commentaar van het BCFI:** in klinische studies induceert inclisiran een uitgesproken vermindering (60%) van LDL-cholesterol, maar het voordeel op vlak van risicoverlaging (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) staat nog niet vast (studies zijn nog aan de gang). De resultaten van deze studies met harde cardiovasculaire eindpunten zijn nodig om de plaats ervan in de behandeling van hypercholesterolemie correct te bepalen. Inclisiran heeft het voordeel dat het slechts eenmaal om de zes maanden moet worden toegediend. De hoge kostprijs van inclisiran is een belangrijk minpunt van deze hypolipemiërende benadering.

**Werkzaamheid**

- De werkzaamheid werd in drie fase 3-studies versus placebo beoordeeld, bij 3660 patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, of met een risico equivalent aan dat van een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening en/of met familiale hypercholesterolemie, gedurende een periode van maximum 18 maanden. Er werd een uitgesproken verlaging (met ongeveer 60%) van de LDL-cholesterolconcentraties (intermediair eindpunt) gerapporteerd.
- Het effect van inclisiran op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit (hard eindpunt) is nog niet vastgesteld. Studies hierover zijn nog aan de gang. De resultaten van deze studies zijn uiterst belangrijk om de meerwaarde van inclisiran ten opzichte van de bestaande behandelingen te bepalen. We zullen hierover berichten in onze Folia-artikelen van zodra deze gegevens gepubliceerd zijn.
- Er zijn momenteel geen gegevens van vergelijkende studies tussen inclisiran, PCSK9-inhibitoren en de andere hypolipemiërende behandelingen. Er is een studie aan de gang ten opzichte van evolocumab.

**Veiligheid**

- De enige gerapporteerde ongewenste effecten tijdens de klinische studies zijn reacties op de injectieplaats (8,2%).
- De momenteel beschikbare studies zijn van korte duur (maximum 18 maanden) en maken het niet mogelijk om het veiligheidsprofiel op lange termijn te beoordelen van dit geneesmiddel bedoeld voor chronisch gebruik.[9-10]

**Dosering:** een subcutane injectie om de 6 maanden (3 maanden voor de 1e herhaling). Inclisiran moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend.

**Kostprijs:** ongeveer 2200 € per injectie, niet terugbetaald op 1 september 2021.

### ofatumumab (Kesimpta®▼)

**Ofatumumab** (**Kesimpta®** , hoofdstuk 12.3.2.4.6) is een gehumaniseerd recombinant anti-CD20-monoklonaal antilichaam, dat maandelijks subcutaan wordt toegediend. Het heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met relapsing **multiple sclerose** (RMS) met actieve ziekte (synthese van de SKP). Er bestond al een ander anti-CD20-monoklonaal antilichaam, dat om de zes maanden intraveneus wordt toegediend (ocrelizumab, Ocrevus®). Ofatumumab is bedoeld voor zelfinjectie, na een eerste injectie onder begeleiding van een zorgprofessional.
Bij patiënten met relapsing MS blijkt de werkzaamheid van ofatumumab superieur aan teriflunomide op het aantal relapses op jaarbasis en op de progressie van de invaliditeit.
Injectiegerelateerde reacties, bovenste luchtweginfecties en urineweginfecties komen zeer frequent voor.
**Commentaar van het BCFI:** De plaats van ofatumumab onder de verschillende behandelingsopties voor MS is onduidelijk. Aangezien het bedoeld is voor zelftoediening, is het belangrijk dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over het veiligheidsprofiel van dit geneesmiddel.

**Veiligheid**

Contra-indicaties

- Actieve hepatitis B, ernstige immuundeficiëntie, ernstige actieve infectie, evolutieve kanker.

Ongewenste effecten

- De meest frequente: bovenste luchtweginfecties (40%), systemische injectiegerelateerde reacties (20%), reacties op de injectieplaats en urineweginfecties (11%).
- Frequent (1-10%): orale herpes en tekort aan IgM.

Zwangerschap

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tot 6 maanden na de laatste dosis.
- Wanneer men oordeelt dat de risico-batenverhouding dit verantwoordt en een zwangere vrouw met ofatumumab behandeld wordt, bestaat er een risico van verlaging van het aantal B-lymfocyten bij de zuigeling. In dat geval kan de vaccinatie van de zuigeling pas starten wanneer de waarden genormaliseerd zijn.

Interacties

- Vaccinaties uitvoeren vóór de start van ofatumumab (4 weken ervoor voor levende vaccins en 2 weken ervoor voor geïnactiveerde vaccins).
- Risico van additief effect in geval van gelijktijdige toediening van andere immunomodulatoren.

Bijzondere voorzorgen

- Zoals bij andere behandelingen van MS bestaat er een risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Met anti-C20-antilichamen zijn gevallen beschreven van hepatitis-B-reactivatie met leverinsufficiëntie en overlijden.[11-13]

**Kostprijs:** 1722€ voor een injectie, terugbetaald in

## Nieuwigheden in de oncologie

### alpelisib (Piqray®▼ )

**Alpelisib** (**Piqray®▼ ,** hoofdstuk 13.2.2.8., hospitaalgebruik) is een PI3Kα-inhibitor die oraal wordt toegediend. Het is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van mannen en postmenopauzale vrouwen met bepaalde lokaal gevorderde of gemetastaseerde **borstkankers** met een PIK3CA-mutatie, na ziekteprogressie volgend op hormoontherapie als monotherapie (synthese van de SKP).

**Veiligheid**

- Ongewenste effecten trede frequent op (> 20%) en zijn vergelijkbaar met die van de proteïnekinase-inhibitoren (zie hoofdstuk 13.2.2.). Andere zeer frequente ongewenste effecten (> 20%) zijn: hypo- of hyperglykemie, verhoging van serumcreatinine en gamma-GT, stomatitis, hypocalciëmie, verlengde aPTT en alopecia.
- Ernstige diarree en de klinische gevolgen ervan (dehydratie en acuut nierfalen), ernstige gevallen van acute interstitiële longziekte en ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom (SJS), polymorf erytheem en DRESS-syndroom) werden gemeld.
- Ernstige hyperglykemie (inclusief ketoacidose) werd gemeld; zelfcontrole van de bloedglucosespiegel gedurende de eerste 4 weken van de behandeling wordt aanbevolen.
- Osteonecrose van de kaak werd gemeld bij 5,6% van de patiënten. De behandeling met alpelisib mag niet worden gestart bij patiënten met osteonecrose van de kaak als gevolg van een eerdere of gelijktijdige behandeling met bisfosfonaten of denosumab.
- Bij dieren is alpelisib foetotoxisch en teratogeen. Het gebruik van een condoom is aanbevolen bij mannen met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of kan worden.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.[14]

**Kostprijs:** 3392 €/28 dagen, niet terugbetaald op 1 september 2021.

### apalutamide (Erleada®▼)

**Apalutamide** (**Erleada®▼,** hoofdstuk 13.5.3., hospitaalgebruik) is een oraal anti-androgeen geïndiceerd voor de behandeling van sommige gemetastaseerde **prostaatkankers** of prostaatkanker met hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (synthese van de SKP).

**Veiligheid**

- Apalutamide wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van of predisponerende factoren voor epileptische insulten.
- Ongewenste effecten :
  - Zeer frequent (>10%): vermoeidheid, huiduitslag, hypertensie, opvliegers, artralgie en fracturen, diarree, val en gewichtsverlies.
  - Eveneens frequent (1 tot 10 %): hypothyroïdie, ischemische hartziekte en dysgeusie.
  - Ischemische hartziekten, soms met fatale afloop, kwamen voor bij patiënten behandeld met apalutamide.
- Interacties :
  - Apalutamide is een krachtige inductor van CYP3A4 en van CYP2C19, en een zwakke inductor van CYP2C9 en van P-gp (zie Tabel Ic., Tabel Id. en Tabel Ie. in Inleiding 6.3.). Het gelijktijdige gebruik met geneesmiddelen die substraat zijn voor CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 of P-gp kan leiden tot verlaging in de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen.
- Apalutamide kan schadelijk zijn voor een foetus in ontwikkeling. Patiënten die geslachtsgemeenschap hebben met vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een condoom gebruiken, samen met een ander zeer doeltreffend anticonceptiemiddel, tijdens de behandeling en tot 3 maanden na de behandeling met apalutamide.[15]

**Kostprijs** : 3101€ voor 1 maand behandeling, terugbetaald in

## Nieuwe indicaties

### beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

- De associatie van **beclometason, formoterol en glycopyrronium** (**Trimbow®**, hoofdstuk 4.1.6) is een tritherapie op basis van een inhalatiecorticosteroïd (ICS), een langwerkend $\beta_2$-mimeticum (LABA) en een langwerkend anticholinergicum (LAMA). Het middel kreeg als nieuwe indicatie de **onderhoudsbehandeling van astma** bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudsbehandeling met een matige dosis ICS en LABA, en die het afgelopen jaar één of meer astma-exacerbaties hebben gehad (synthese van de SKP). De associatie is niet geïndiceerd als on-demand behandeling. De SKP vermeldt ook een hogere dosering, die echter nog niet gecommercialiseerd is (172/5/9 µg).
- De plaats van tritherapie bij astma is nog niet duidelijk. Op het klinische eindpunt van exacerbaties is de meerwaarde van deze tritherapie ten opzichte van bitherapie klinisch weinig relevant. Wij hebben geen resultaten voor andere klinische eindpunten zoals de symptomen of de levenskwaliteit.

  In de TRIMARAN-studie werd tritherapie vergeleken met een identieke dosis beclometason + formoterol (met een lage dosis ICS in beide groepen). Bij volwassenen die niet onder controle waren met bitherapie (n = 1155) en die gedurende 52 weken gevolgd werden, was tritherapie lichtjes doeltreffender op het primaire eindpunt van het aantal matige tot ernstige exacerbaties: één exacerbatie minder op drie jaar (deze studie werd ook besproken in de *Folia van september 2020 Onderhoudsbehandeling van astma* stap 4).

- Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie Repertorium: beclometason, formoterol, glycopyrronium.[16,17]

**Dosering**: 2 inhalaties 2x p.d.

**Kostprijs**: 164€ voor een maand behandeling, terugbetaald in **b**

### dapagliflozine (Forxiga® )

**Dapagliflozine** (**Forxiga® ,** hoofdstuk 5.1.8.) kreeg een **nieuwe indicatie**, onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes: de behandeling van **chronische nierschade bij volwassenen** (synthese van de SP).
Het renale voordeel van dapagliflozine werd onderzocht bij ongeveer 4300 patiënten met chronische nierinsufficiëntie en belangrijke albuminurie, al dan niet in aanwezigheid van type 2-diabetes. In deze studie bleek dapagliflozine, toegevoegd aan een behandeling met een ACE-inhibitor, doeltreffend versus placebo op een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale sterfte (zie ook Folia van februari 2021). De studie werd echter vroegtijdig stopgezet en slechts een derde van de bestudeerde patiënten had geen diabetes, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt, vooral in de subgroep zonder diabetes. Er werd geen enkele studie uitgevoerd bij patiënten zonder diabetes en zonder albuminurie. Volgens deze studie lijkt het veiligheidsprofiel van dapagliflozine vergelijkbaar bij patiënten met of zonder diabetes. Bij diabetespatiënten gaat het gebruik van gliflozinen, waaronder dapagliflozine, gepaard met zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten, onder andere een risico van diabetische ketoacidose. In geval van verruiming van de doelpopulatie (door de uitbreiding van de indicaties) moet zeker ook rekening worden gehouden met de toename van deze risico's. Momenteel zijn er bij patiënten zonder diabetes geen farmacovigilantiegegevens beschikbaar en het veiligheidsprofiel, onder meer op lange termijn, is nog niet bekend.
De aanbevolen dosering in geval van chronische nierinsufficiëntie bedraagt 10 mg 1x per dag.[18]
Momenteel (situatie op 1 september 2021) wordt dapagliflozine voor deze indicatie buiten diabetes niet terugbetaald.

## Nieuwe vormen

### amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)

**Amoxicilline** is nu beschikbaar in een sterkte van **750 mg**, als dispergeerbare tablet (**Amoxicillin AB®**, hoofdstuk 11.1.1.1.3.). Deze vorm is vooral een alternatief voor siroop, voor sommige kinderen bij wie de dosis volgens het gewicht bepaald wordt. Volgens de aanbevelingen van BAPCOC zijn bij volwassenen, afhankelijk van de indicatie, doseringen van 500 mg of van 1 g 3x per dag nodig.

### oxybutynine intravesicaal (Vesoxx®)

**Oxybutynine** bestaat nu als oplossing voor **intravesicale injectie** (**Vesoxx®**, hoofdstuk 7.1.1) met als indicatie de onderdrukking van detrusor-overactiviteit als gevolg van ruggenmergletsels bij kinderen vanaf de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen via intermitterende katheterisatie, en bij wie orale anticholinergica onvoldoende werkzaam blijken (synthese van de SKP). Het is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf of een mantelzorger.
Voor het veiligheidsprofiel, zie Inleiding 6.2.3 en 7.1.1. De intravesicale toediening zou het risico van systemische ongewenste effecten en interacties kunnen verlagen maar voorzichtigheid blijft geboden.[19]

**Kostprijs**: 1897€ voor 100 voorgevulde spuiten, niet terugbetaald op 1 september 2021.

## Schrappingen en onderbreking van commercialisatie (> 1 jaar)

### ciclopirox crème (Mycosten®)

**Ciclopirox in crème** (Mycosten®, hoofdstuk 15.1.3) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van lichte tot matige **seborroïsche dermatitis** in het aangezicht is ketoconazol als huidshampoo een mogelijk alternatief [zie Folia januari 2019].

### imipramine 25 mg (Tofranil®)

**Imipramine 25 mg** (Tofranil®, hoofdstuk 10.3.2.1), een **tricyclisch antidepressivum**, is uit de markt genomen. De tabletten van 10 mg blijven beschikbaar. Gezien de aanbevolen dosering bij depressie (50 tot 100 mg per dag) is de verdwijning van deze hoge dosering een probleem omdat de patiënten noodgedwongen 5 tot 10 tabletten per dag zullen moeten nemen.

### maprotiline (Ludiomil®)

**Maprotiline** (Ludiomil®, hoofdstuk 10.3.2.1), een **aan de tricyclische antidepressiva verwant antidepressivum**, is uit de markt genomen. Onttrekkingsverschijnselen zijn niet uitgesloten in geval van plots stoppen. Geleidelijk afbouwen wordt aanbevolen. Indien de indicatie voor behandeling aanwezig blijft, is omschakelen naar een ander antidepressivum een mogelijkheid, in overleg met een specialist. Voor de afbouw- of omschakelingsmethoden, zie ook Folia van april 2019.

### nafazoline + feniramine oogdruppels (Naphcon-A®)

De **oogdruppels op basis van nafazoline + feniramine** (Naphcon-A®, hoofdstuk 16.3.) zijn uit de markt genomen. Op de Belgische markt bestaan er geen oogdruppels meer op basis van feniramine of nafazoline noch een associatie van een decongestionerend middel en een antihistaminicum voor oogheelkundig gebruik. Andere antihistaminica en decongestionerende middelen blijven beschikbaar als monopreparaat. De plaats van de decongestionerende middelen staat niet vast en hun gebruik is af te raden. Bij banale **irritatie van de conjunctiva** zijn kunsttranen te verkiezen. In geval van allergie gaat de voorkeur naar antiallergische oogdruppels als monopreparaat.

## Andere wijzigingen

### Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva

Sinds 1 september worden **sommige oestroprogestagenen voor anticonceptie niet langer terugbetaald bij vrouwen vanaf 26 jaar**. Het gaat om de specialiteiten Levorichter 30® en Microgynon 30® (hoofdstuk 6.2.1.1. Preparaten van de tweede generatie), Desorelle® 20 en 30, Lindynette® 20 en 30 (hoofdstuk 6.2.1.1. Preparaten van de derde generatie). Zij blijven wel volledig of gedeeltelijk terugbetaald (letter « a ») bij vrouwen jonger dan 26 jaar (teken « J ») en vrouwen die in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming. Andere specialiteiten met dezelfde samenstelling, met name generieken, worden nog steeds terugbetaald.

### 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:

- RoActemra®: tijdelijke voorraadtekorten en aanbevelingen voor het beheer van het mogelijke risico op ziekte-opflakkering bij patiënten.

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

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

- Adalimumab (Humira® ), somatotropine (Norditropin®), fedratinib (Inrebic®, nog niet gecommercialiseerd) en nivolumab (Opdivo® ) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:Humira®, Norditropin®, Inrebic®, Opdivo®.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 8 september 2021.
- LAREB Pregnancy. https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/, laatst geraadpleegd op 10 september 2021.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 10 september 2021.
- CRAT. https://www.lecrat.fr/, laatst geraadpleegd op 10 september 2021.

## Specifieke bronnen


1 Doptelet ® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 EMA-EPAR Assessment Report Doptelet : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 EMA-EPAR Assessment Report variation :https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

4 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27

5 Med Lett Drugs Ther. 2021 May 31;63(1625):81-3

6 EMA EPAR-Assessment Report Vocabria® :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf

7 Vocabria® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

8 Rekambys® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

9 Leqvio® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

10 Inclisiran; veelbelovende behandeling bij primaire hypercholesterolemie of gecombineerde dyslipidemie. Pharma Selecta 2021 ( juni ) Pharm Sel 2021;37:36-39.

11 Kesimpta® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

12 Med Lett Drugs Ther. 2020 Dec 28;62(1614):203-5

13 Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8

14 Piqray® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

15 Erleada® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

16 Trimbow® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

17 GINA 2021-Main Report :https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf

18 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/WS1941,https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf

19 Vesoxx® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Geneesmiddelenbewaking

## Priapisme door geneesmiddelen

Priapisme is een meerdere uren aanhoudende erectie van de penis, zonder seksuele prikkeling. Hoewel **zeldzaam** is priapisme een **urgentie** (risico van permanente weefselschade zoals necrose van de corpora cavernosa met permanent potentieverlies). Er wordt een onderscheid gemaakt tussen ischemisch priapisme (low-flow priapisme), de meest voorkomende vorm (meer dan 95% van de gevallen), en niet-ischemisch priapisme (high-flow priapisme), dat meestal het gevolg is van een trauma. Er zijn verschillende oorzaken van ischemisch priapisme. Ook bij vrouwen is priapisme beschreven, maar dit is uitzonderlijk en weinig gedocumenteerd.

- De incidentie van priapisme bij mannen wordt geschat op 0,5 à 1 geval per 100 000 mannen per jaar (frequenter bij patiënten met sikkelziekte).
- Mogelijke oorzaken van ischemisch priapisme:
  - hematologische aandoeningen: sikkelcelziekte (ook bij kinderen), hemoglobinopathie (thalassemie) en trombocytose
  - hemodialysepatiënten
  - urogenitale kanker en darmkanker
  - neurologische aandoeningen (multiple sclerose, ruggenmergaandoening)
  - bekkeninfecties
  - metabole aandoeningen (amyloïdose, jicht, ziekte van Fabry)
  - gebruik van alcohol en bepaalde drugs zoals cocaïne, cannabis en crack.

**Ook sommige geneesmiddelen zijn in verband gebracht met ischemisch priapisme, onder andere geneesmiddelen met een alfa-blokkerende en/of vaatverwijdende werking (zie verder).** Het risico op geneesmiddelen-gerelateerd priapisme is vaak dosisafhankelijk en stijgt in aanwezigheid van andere risicofactoren (zie hoger "+ meer info"), of bij alcohol- en druggebruik.
Geneesmiddelen zijn de meest voorkomende oorzaak van priapisme bij mannen (25% van de gevallen) en vrouwen. Men kan aannemen dat geneesmiddelen die in verband werden gebracht met priapisme bij mannen, ook priapisme bij vrouwen kunnen veroorzaken.

**Priapisme is een medische urgentie: de patiënt moet worden doorverwezen naar het ziekenhuis. Een chirurgische ingreep kan noodzakelijk zijn om irreversibele gevolgen te voorkomen. Een medicamenteuze oorzaak moet onderzocht worden, en het verantwoordelijke of verdachte geneesmiddel moet worden gestopt om recidieven te vermijden.**

Op basis van een recent artikel uit ***La Revue Prescrire***[1], lijsten we hieronder de **geneesmiddelen** op **die in verband werden gebracht met ischemisch priapisme (niet exhaustieve lijst)**.

- **Antipsychotica**: priapisme door geneesmiddelen wordt in ongeveer 50% van de gevallen veroorzaakt door een antipsychoticum, maar de incidentie blijft ook met de antipsychotica laag. Hoewel sommige SKP's deze bijwerking niet vermelden, kunnen alle antipsychotica priapisme veroorzaken, zowel klassieke als atypische antipsychotica. Wellicht spelen de alfa-blokkerende eigenschappen van deze geneesmiddelen hierbij een rol. Priapisme kan snel optreden na het starten van het antipsychoticum, maar soms ook na een lange periode of na een dosisverhoging.
- **Antidepressiva**:
  - vooral trazodon wordt in verband gebracht met het optreden van priapisme (incidentie op basis van een studie: 1,5 gevallen per 100 000 persoonsjaren, oplopend tot 2,9 gevallen per 100 000 persoonsjaren bij mannen boven de 40; gerelateerd aan alfa-blokkerd effect)
  - andere antidepressiva die in verband werden gebracht met priapisme:
    - SSRI's : (es)citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline;
    - bupropion;
    - mirtazapine
- **Middelen bij ADHD**: atomoxetine en methylfenidaat.
- **Middelen bij erectiestoornissen**:
  - fosfodiësterase type 5-inhibitoren: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
  - yohimbine
  - alprostadil (crème en i.carvern. injectie).
- **Middelen bij benigne prostaathypertrofie**: alfa$_1$-blokkers alfuzosine, silodosine, tamsulosine, terazosine.
- **Diverse**: o.a. melatonine, testosteron (overdosering), heparines, warfarine.

## Specifieke bron

**1** Priapismes d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire, 2020 ; 40 : 348-51

**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.