Folia
Pharmacotherapeutica

# FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2019

## INTRO: Deze maand in de Folia

## ARTIKELS

### Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn

Een studie suggereert dat het langdurig gebruik van opioïden bij chronische artrose- en rugpijnpatiënten niet zinvol is: opioïden zijn op een termijn van 3 tot 12 maanden niet doeltreffender dan niet-opioïden en geven aanleiding tot aanzienlijk meer ongewenste effecten. Chronische pijn vereist ook steeds een niet-medicamenteuze aanpak.

### Gunstige effecten op cardiovasculaire eindpunten met de PCSK9-inhibitor alirocumab (Praluent®) in de ODYSSEY OUTCOMES-studie: een kritische analyse is belangrijk

Net als met evolocumab worden met alirocumab in deze studie significante, maar in absolute cijfers beperkte voordelen gezien op cardiovasculaire eindpunten. Een kritische analyse is belangrijk en verder onderzoek is noodzakelijk om uit te maken welke patiëntengroepen het meest gebaat zijn bij deze dure behandeling.

### Gebruik van potentieel teratogene en/of foetotoxische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap: een studie van de Onafhankelijke Ziekenfondsen

In deze studie was er in ongeveer 7% van de zwangerschappen blootstelling aan een - volgens de toegepaste methodologie - teratogeen en/of foetotoxisch geneesmiddel, met gebruik van een NSAID in het derde trimester als meest frequent.

## GOED OM TE WETEN

### Dreigende stopzetting van de commercialisering van de enige specialiteit op basis van warfarine (Marevan®) in België afgewend

Omdat warfarine van de markt dreigde te verdwijnen in België, stelde zich de vraag hoe om te schakelen van warfarine naar andere anticoagulantia. In overleg met experten van de verschillende Belgische universiteiten stelt het BCFI concrete omschakelschema's voor. Hoewel dit probleem zich niet meer zo urgent stelt nu warfarine toch beschikbaar blijft, is deze informatie relevant en wordt ze hierbij toch gepubliceerd.

### Versoepeling van de vergoedingsvoorwaarden van de direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen sinds 1 januari 2019

## RECENTE INFORMATIE: januari 2019

**Nieuwigheden in de eerste lijn**
- tramadol + dexketoprofen

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
- vaste associatie bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide
- dolutegravir + rilpivirine

**Schrappingen**
- aciclovir oftalmologische zalf
- codeïnesiroop zonder suiker
- daclatasvir
- erythromycine granulaat (zakjes)
- glycine max
- denosumab (Prolia®): nieuwe indicatie
- direct werkende antivirale hepatitis C-geneesmiddelen: wijziging van de terugbetaling

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Retinoïden: nieuwe waarschuwingen van het EMA om blootstelling in utero te

## vermijden

Omwille van teratogeniteit zijn orale retinoïden absoluut te mijden tijdens de zwangerschap. Voor isotretinoïne en acitretine moeten specifieke voorzorgsmaatregelen, vastgelegd in een nieuw zwangerschapspreventieprogramma (*Pregnancy Prevention Program* of PPP), helpen om blootstelling *in utero* nog beter te vermijden.

## Deze maand in de Folia

Ook in België stijgt het gebruik van opioïden de laatste jaren, maar gelukkig nog niet in dezelfde mate als in de Verenigde Staten. Een belangrijk deel ervan wordt gebruikt in het kader van chronische niet-kankerpijn zoals artrosepijn en rugpijn. Het wordt steeds duidelijker dat chronisch gebruik van opioïden bij deze chronische pijn een ongunstige risico-batenverhouding kent. Er zijn een aantal ernstige ongewenste effecten aan gekoppeld en het langetermijneffect is te beperkt. Het is dan ook betreurenswaardig te moeten vaststellen dat er nog steeds nieuwe combinatiepreparaten van opioïden met paracetamol of met NSAID's op de markt komen die, zelfs voor kortdurend gebruik, zo goed als geen plaats hebben. Dergelijke vaste combinaties leiden, ten onrechte, eerder tot een bagatellisering van het gebruik van opioïden. Zeker in het geval van chronische niet-kankerpijn is het belangrijk om aandacht te hebben voor de niet-medicamenteuze aanpak en zich bewust te blijven van de mogelijkheid van het ontwikkelen van een centraal overgevoeligheidssyndroom als de focus te eenzijdig op de pijnbeleving is gericht in plaats van op het algemene welzijn met het streven naar een beter functioneren.

De nieuwste toegevoegde klasse van hypolipemiërende middelen, de PCSK9-inhibitoren, zijn monoklonale antilichamen waarvan de positieve effecten op cardiovasculaire eindpunten in recente studies met veel enthousiasme worden onthaald. Toch is het belangrijk de studieresultaten met de nodige kritische zin te bekijken, want tot nog toe lijkt na analyse de plaats van deze middelen nog onduidelijk en eerder beperkt te zijn. Meer hierover in dit Folianummer.

Geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap verdient steeds speciale aandacht. Het lijkt erop dat bij (mogelijk) zwangere vrouwen nog te weinig de reflex gemaakt om aan de voorzorgen te denken en worden zelfs retinoïden, die absoluut gecontra-indiceerd zijn tijdens (en soms zelfs vóór) de zwangerschap, toch soms nog in een zwangerschap gebruikt. Meer informatie rond deze problematiek in dit Folianummer.

## Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn

We schreven reeds dat er geen hard bewijs is voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn [zie Folia van september 2016]. Daarenboven kunnen opioïden ook aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik. In een Amerikaanse studie gedurende 12 maanden bij 240 chronische artrose- en rugpijnpatiënten die pragmatisch behandeld werden (individuele doelen, *treat-to-target* stappenplan) werden de effecten op functie en pijn vergeleken voor een opioïd- ten opzichte van een niet-opioïdstrategie. Uit de studie bleek dat een opioïdstrategie bij chronische pijnpatiënten op langere termijn niet zinvol is: over een periode van 3 tot 12 maanden zijn opioïden niet doeltreffender dan niet-opioïden in het verbeteren van de functie of pijn, en geven ze aanleiding tot aanzienlijk meer ongewenste effecten.
Het wordt duidelijk dat andere mechanismen (recent geïntroduceerd als nociplastische pijn), zonder activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli, ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem, aan de grondslag liggen van chronische pijn en dat de plaats van opioïden hierin zeer beperkt is. De behandeling van chronische pijn vereist een globale aanpak volgens een bio-psychosociaal model, met onder andere ook aandacht voor een actieve levensstijl en de geestelijke gezondheid van de patiënt.

### Medicamenteuze behandeling

We schreven in de Folia van september 2016 dat er geen hard bewijs is voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn. Daarenboven kunnen opioïden ook aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik. In dit kader verwijzen we de geïnteresseerde lezer ook graag naar het VAD-dossier 'opioïde pijnstillers'.[1]
Een studie, de SPACE-trial, gepubliceerd in het tijdschrift *JAMA*[2], bij 240 chronische pijnpatiënten (incl. patiënten met depressie of posttraumatische stress) in de eerste lijn wijst in dezelfde richting. Deze lang lopende studie heeft een stapsgewijze aanpak die aanleunt bij de klinische praktijk.
In deze studie werd bij Amerikaanse veteranen* het effect van een chronische (12 maanden) behandeling met opioïden ten opzichte van niet-opioïde geneesmiddelen vergeleken. Er werd uitgegaan van een *treat-to-target* strategie met veel inspraak van de patiënt. Voor elke patiënt werden individuele behandeldoelen (functioneren, pijn,...) vastgelegd en de behandeling kon maandelijks worden bijgestuurd. Om deze studie nauw te laten aansluiten bij de klinische praktijk en over lange termijn te kunnen uitvoeren werd zowel in de opioïdgroep als in de niet-opioïdgroep gekozen voor een stapsgewijze aanpak met meerdere medicamenteuze opties. In de niet-opioïdgroep was in stap 3 echter ook het opioïd tramadol een behandeloptie.

| | **Opioïdgroep** | **Niet-opioïdgroep** |
|---|---|---|
| **Stap 1** | -morfine oraal met normale afgifte<br>-oxycodon oraal met normale afgifte<br>-hydrocodon + paracetamol oraal met normale afgifte (niet beschikbaar in België) | -NSAIDs oraal en diclofenac lokaal<br>-paracetamol oraal |
| **Stap 2** | morfine oraal met verlengde afgifte | -tricyclische antidepressiva oraal (nortriptyline, amitriptyline)<br>-gabapentine oraal<br>-lokale anaesthetica (capsaïcine, lidocaïne) |
| **Stap 3** | fentanyl transdermaal | -pregabaline oraal<br>-duloxetine oraal<br>-tramadol oraal |

*militairen die vrijgesteld of ontslagen werden van hun dienst om andere redenen dan oneervol ontslag

Na 12 maanden gaf een opioïdstrategie geen grotere functieverbetering dan de niet-opioïdstrategie, terwijl er wel dubbel zoveel ongewenste effecten gerapporteerd werden in de opioïdgroep. De pijn

verminderde zelfs statistisch significant beter in de niet-opioïdgroep ten opzichte van de opioïdgroep, maar dit verschil was niet klinisch significant.

Patiëntengroep: De patiënten vertoonden, chronische (> 6 maanden) rugpijn of artrosepijn ten gevolge van knie- of heupartrose met een score van meer dan 5 punten op een *Pain intensity, interference with Enjoyment of life and interference with General activity* (*PEG*)-schaal gaande van 0 tot 10. Ook patiënten met depressie of posttraumatische stress werden geïncludeerd. In de patiëntengroep was de gemiddelde leeftijd 58.3 jaar, en waren er slechts 32/240 vrouwen (13%).
Exclusiecriteria: patiënten met contra-indicaties voor gelijk welk geneesmiddel in een van beide geneesmiddelengroepen, patiënten met bestaande middelengebruiksstoornis (*substance use disorder*) of wiens toestand niet toeliet om een evaluatie over 12 maanden te doen (bv. door naderend levenseinde).
Behandeling: patiënten werden behandeld volgens een *collaborative pain care* model met veel inspraak van de patiënt. In een *treat-to-target* behandelstrategie werden individuele functionele en pijndoelstellingen vastgelegd. Er was een maandelijkse opvolging tot het bereiken van een stabiel medicatieschema; de opvolgingsfrequentie werd nadien afgebouwd naar elke maand tot 3 maanden. In de opioïdgroep werd voorkeur gegeven aan monotherapie, maar indien nodig kon een combinatie van een preparaat met verlengde afgifte gecombineerd worden met een preparaat met normale afgifte *as needed*. Er werd opgetitreerd tot maximaal 100 mg morfine-equivalent per dag. Wanneer bij optitreren tot 60 mg morfine-equivalent geen klinisch effect bekomen werd, werd de voorkeur gegeven aan opioïdrotatie.
Primaire uitkomst: de pijngerelateerde functionele verbetering werd gemeten aan de hand van de *Brief Pain Inventory interference (BPI)-schaal*
Secundaire uitkomst: pijnintensiteit werd gemeten met een *BPI severity scale*
Resultaten: Na 12 maanden was er geen significant verschil in de gemiddelde BPI interferentie in de opioïdgroep (3,4) ten opzichte van de niet-opioïdgroep (3,3). De pijnintensiteit was statistisch significant lager in de niet-opioïdgroep (gemiddelde BPI van 3,5) dan in de opioïdgroep (gemiddelde BPI score van 4,0); verschil van 0,5 (95%-BI 0,0 tot 1,0). Er was na 12 maanden minstens 30% functionele verbetering bij 59% van de patiënten in de opioïdgroep ten opzichte van 60,7% van de niet-opioïdgroep; verschil van 1,7 (95%-BI -14,4 tot 11,0). Er was na 12 maanden een daling van 30% of meer op de *BPI* pijnschaal bij 41% van de patiënten in de opioïdgroep ten opzichte van 53,9% in de niet-opioïdgroep; verschil van 12;8 (95%-BI -25,6 tot 0,0)

De resultaten van deze studie suggereren dat een opioïdstrategie bij chronische artrose- en rugpijnpatiënten op langere termijn niet zinvol is, maar de studie heeft enkele beperkingen.
Een beperking van deze studie is de geselecteerde (87% mannelijke) militaire patiëntengroep, waardoor de resultaten misschien niet volledig extrapoleerbaar zijn op de algemene bevolking. Ook waren de patiënten zich bewust van het type geneesmiddel waarmee behandeld werd (*open label* studie); vermoedelijk zal dit eerder geleid hebben tot een overschatting van het effect in het voordeel van opioïden.
De grootste beperking van de studie is echter dat in de niet-opioïdgroep gebruik gemaakt werd van het opioïd tramadol in stap 3. In de oorspronkelijke studie was de niet-opioïdgroep in het behandelschema een opioïd-vermijdende groep. De auteurs bevestigden[3] dat het aanbieden van tramadol in de tijdsgeest van de huidige Amerikaanse opioïdcrisis niet meer te verantwoorden is, maar dat bij de opstart van de studie de toegang tot opioïden ethisch gezien niet kon geweigerd worden aan patiënten bij wie alle niet-opioïden gefaald hadden. Slechts 13 (~10%) van de patiënten in deze groep maakte hier effectief gebruik van. In een commentaar op het artikel [4] bevestigde de auteur dat de resultaten ook na uitsluiting van de tramadolgebruikers in de niet-opioïdgroep onveranderd blijven, waardoor de boodschap wel versterkt wordt. Ook over lokale NSAIDs doet de studie geen uitspraak: lokaal diclofenac werd pas in de laatste maanden van de studie toegevoegd als behandelingsoptie en werd daarom maar door een klein aantal patiënten gebruikt.

## De plaats van farmacotherapie bij chronische pijn

Chronische pijn is een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische,

psychologische en sociale factoren. De huidige medicamenteuze aanpak van chronische pijn is vaak gebaseerd op principes uit de acute pijnbestrijding volgens nociceptieve en neuropathische pijnmodellen, of is soms ook een extrapolatie van het gebruik van de analgetische trapladder uit de context van de behandeling van kankerpijn.
Meer en meer wordt duidelijk dat bij chronische pijnpatiënten echter andere pijnmechanismen spelen. Interessant in dit verband is de recente introductie door de *International Association for the Study of Pain* (IASP)[5] van het nieuwe concept nociplastische pijn: dit is pijn die ontstaat door veranderingen in nociceptieve processen zonder activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli, ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem. De pijn uit zich vaak over het ganse lichaam en is vanuit psychologisch perspectief eerder een vorm van onbewust aangeleerd gedrag en een neuropathologische aandoening niet geactiveerd door nociceptieve prikkels.[6]
Het is duidelijk dat medicamenteuze pijnbestrijding die zich richt op het volledig wegkrijgen van de pijnprikkel tekortschiet bij de meeste chronische pijnpatiënten. De behandeling van chronische pijn vereist daarom een andere aanpak met een globale biopsychosociale benadering die verder gaat dan enkel de medicamenteuze maatregelen [zie ook Folia februari 2018], en die onder andere ook een actieve levensstijl en de geestelijke gezondheid van de patiënt bevordert. De plaats van opioïden is hierin zeer beperkt en heeft geen zin op langere termijn.

## Specifieke bronnen

**1** VAD dossier opioïde pijnstillers. Januari 2019. http://www.vad.be/assets/dossier_opioide_pijnstillers_web

**2** Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis PainThe SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(9):872-882. doi:10.1001/jama.2018.0899

**3** Opioids Tie Non-opioid Painkillers in Randomized Trial, Which Means Opioids Lose. F. P. Wilson. https://www.youtube.com/watch?v=iV5-W7vtpso

**4** Krebs EE, Gravely A, Noorbaloochi S. Opioids vs Nonopioids for Chronic Back, Hip, or Knee Pain-Reply. JAMA. 2018;320(5):508–509. doi:10.1001/jama.2018.6953

**5** Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states ? Pain. 2016;157(7):1382-6

**6** Morlion, B. RIZIV consensusvergadering 'Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn' 6 december 2018 (online publicatie nog niet beschikbaar) (FR: Morlion, B. Réunion de consensus - 6 décembre 2018 L'usage rationnel des opioïdes en case de douleur chronique)

# Gunstige effecten op cardiovasculaire eindpunten met de PCSK9-inhibitor alirocumab (Praluent®) in de ODYSSEY OUTCOMES-studie: een kritische analyse is belangrijk

De resultaten van de ODYSSEY OUTCOMES-studie met de hypolipemiërende PCSK9-remmer alirocumab liggen in dezelfde lijn als deze van de FOURIER-studie met evolocumab: ze tonen bij patiënten met een voorafgaand acuut coronair syndromen onder intensieve statinebehandeling een daling van 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van alirocumab aan de statinebehandeling.
De winst is echter beperkt in absolute cijfers en de klinische relevantie ervan is onduidelijk. Anders dan in de FOURIER-studie, wordt nu wel een gunstig effect gezien op globale mortaliteit, maar niet op cardiovasculaire mortaliteit. Achteraf uitgevoerde subgroepanalyses tonen enkel een significant effect bij patiënten met hoog LDL-cholesterol (>100 mg/dL). Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke patiëntengroepen het meest gebaat zijn bij deze dure behandeling. De kosteneffectiviteit van een behandeling met PCSK9-inhibitoren ligt ver boven wat dikwijls als maatstaf gehanteerd wordt voor "goede kosteneffectiviteit" (50.000$ per gewonnen QALY).
De gemiddelde studieduur van 2,8 jaar is te kort om de winst en veiligheid op lange termijn te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.

Recent werden de resultaten van de ODYSSEY OUTCOMES-studie[1], de tweede grootschalige studie met cardiovasculaire eindpunten met een hypolipemiërende PCSK9-inhibitor, gepubliceerd. In deze studie werd het effect van het toevoegen van alirocumab (Praluent®) aan een statinebehandeling onderzocht ten opzichte van toevoegen van placebo bij patiënten die het voorafgaande jaar een acuut coronair syndroom doormaakten en onvoldoende daling van de LDL-concentratie bekwamen met een intensieve statinebehandeling. De resultaten liggen in dezelfde grootte-orde als deze van de FOURIER-studie[2] met evolocumab (Repatha®) [zie Folia juli 2017]: een significante daling van 15% van de incidentie van cardiovasculaire events na een gemiddelde follow-up van 2,8 jaar bij toevoegen van alirocumab. Hoewel er geen significante daling was van de coronaire en cardiovasculaire mortaliteit, was er toch een significante daling van de algemene mortaliteit.
In de publicatie en zelfs in het abstract wijzen de auteurs op niet vooraf geprespecifieerde subgroepanalyses die aantonen dat het gunstige effect van alirocumab meer uitgesproken was bij patiënten die bij aanvang een LDL-cholesterol van meer dan 100 mg/dL hadden. Opmerkelijk, maar nergens in de publicatie door de auteurs vermeld, is dat in diezelfde subgroepanalyses de verschillen tussen alirocumab en placebo niet statistisch significant waren bij patiënten die bij aanvang een LDL-cholesterol hadden van minder dan 80 mg/dL of tussen 80 en 100 mg/dL, zowel voor het primaire als voor de secundaire eindpunten. Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke patiëntengroepen het meest gebaat zijn bij een behandeling met PCSK9-inhibitoren[3].
De frequentie van het optreden van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide groepen met uitzondering van lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, die frequenter optraden met alirocumab dan met placebo.

De ODYSSEY OUTCOMES-studie includeerde 18.924 patiënten die in de periode van 1-12 maanden voorafgaand aan inclusie een acuut coronair syndroom doormaakten (83% AMI, 17% onstabiele angina) en die onvoldoende daling van de cholesterolwaarden in het bloed hadden (LDL ≥ 70 mg/dL of non-HDL ≥ 100 mg/dL of apoB ≥ 80 mg/dL) na minstens 2 weken stabiele intensieve statinebehandeling (atorvastatine 40-80 mg of rosuvastatine 20-40 mg) of statine aan maximaal getolereerde dosis. 89% van de geïncludeerde patiënten kreeg intensieve statinebehandeling en slechts 3% van de patiënten nam ook ezetimibe. De gemiddelde leeftijd bedroeg 58,5 jaar; 75% waren mannen en 80% waren Kaukasisch. De dosis alirocumab bedroeg 75 mg/2 weken; er werden dosisaanpassingen doorgevoerd op geleide van de LDL-waarden (streefdoel: 25-50mg/dL), zonder de blindering te doorbreken; bij herhaaldelijke LDL-bepalingen < 15 mg/dL werd alirocumab vervangen door placebo, eveneens zonder de blindering en de allocatie te doorbreken (bij 7,7% van de patiënten in de alirocumab-groep).
Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van coronaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal ischemisch CVA en hospitalisatie omwille van onstabiele angor. Alirocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van dit primaire eindpunt: 9,5% (alirocumab) versus 11,1% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,78-0,93]. Dit levert een NNT van 63 op 2,8 jaar; de auteurs berekenen op basis van de Kaplan-Meier curves een NNT van 49 op 4 jaar.
Analyse van de secundaire eindpunten toont een gunstig effect van alirocumab op de incidentie van myocardinfarct, CVA, onstabiele angor en coronaire revascularisatie, maar niet op coronaire of totale cardiovasculaire mortaliteit. Op de globale mortaliteit wordt dan weer wel een gunstig effect gezien van alirocumab ten opzichte van placebo: 3,5% (alirocumab) versus 4,1% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,73-0,98]. De auteurs ondernemen geen poging om deze bevinding te verklaren.
Qua ongewenste effecten traden enkel reacties ter hoogte van de injectieplaats frequenter op met alirocumab dan met placebo: 3,8% vs 2,1%. Er werd geen verschil gezien in de incidentie van allergische reacties, cataract, diabetes, leverstoornissen of neurocognitieve problemen. Bij 0,7% van de patiënten ontwikkelden zich antilichamen; bij 0,5% van de patiënten ging het bovendien om neutraliserende antilichamen (ter vergelijking: met alirocumab in de FOURIER studie ontwikkelden zich bij 0,3% van de patiënten antilichamen, maar ging het niet om neutraliserende antilichamen).

## Commentaar van het BCFI

Net zoals in de FOURIER-studie, is de cardiovasculaire winst met alirocumab statistisch significant, maar in absolute cijfers beperkt; het effect op (cardiovasculaire) mortaliteit blijft onduidelijk. De duur van follow up is ook in deze studie te kort om de winst en veiligheid op lange termijn te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.
De hoge prijs van de PCSK9-inhibitoren (5.000-5.700€/jaar) blijft een groot struikelblok.

Amerikaanse kosteneffectiviteitsanalyses berekenden dat de kostprijs per gewonnen QALY van een behandeling met de PCSK9-inhibitoren ongeveer 150.000-450.000$ bedraagt, ver boven de grens van “goede kosteneffectiviteit” (50.000$ per gewonnen QALY)[4-6]. Recent werd in Amerika de prijs door de producenten van beide PCSK9-inhibitoren met 60% verlaagd[3], maar zelfs dan wordt de grens van 50.000$/QALY niet gehaald. Europese gezondheidseconomen pleiten voor een “highest risk-highest benefit”-strategie, waarbij deze dure geneesmiddelen voorbehouden worden voor de patiënten met het hoogste cardiovasculaire risico die er het meeste voordeel uit kunnen halen[6].
De huidige prijzen in België zijn vergelijkbaar met de Amerikaanse prijzen na de prijsdaling. Er is in België momenteel enkel terugbetaling voor de PCSK9-inhibitoren voor patiënten met familiale hypercholesterolemie.

De huidige Amerikaanse richtlijn[4] verkiest bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico en onvoldoende LDL-cholesteroldaling onder intensieve statinebehandeling in eerste instantie de toevoeging van ezetimibe en ziet de PCSK9-inhibitoren pas als een tweede optie. De Europese richtlijn[7] beschouwt deze “ezetimibe first”-strategie ook als een goede optie, maar stelt dat bij patiënten met een

hoog LDL-cholesterol, die dus een grote LDL-cholesteroldaling (>50%) moeten bekomen, de PCSK9-inhibitoren ook zonder voorafgaand ezetimibegebruik aan een statinebehandeling mogen toegevoegd worden. Nochtans zijn deze strategieën niet ondersteund door gegevens uit gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek.

De recente Amerikaanse lipidenrichtlijn[4] verkiest de toevoeging van ezetimibe boven de toevoeging van PCSK9-inhibitoren, wanneer in secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico er onvoldoende LDL-daling bekomen wordt (LDL-cholesterol ≥ 70 mg/dL) met statinetherapie aan maximale intensiteit of maximaal getolereerde dosis, met als argumenten de hoge kostprijs van de PCSK9-inhibitoren, de beschikbaarheid van generieken van ezetimibe, het gebruiksgemak (orale toediening voor ezetimibe vs subcutane injectie voor de PCSK9-inhibitoren) en onzekerheid over de veiligheid van de PCSK9-inhibtoren op lange termijn. Wanneer ook met de combinatie statine-ezetimibe onvoldoende daling van het LDL-cholesterol bekomen wordt, wordt toevoegen van een PCSK9-inhibitor aangeraden. In afwezigheid van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (primaire preventie) wordt het gebruik van PCSK9-inhibitoren niet aangeraden, tenzij bij personen met ernstige primaire hypercholesterolemie. Deze “ezetimibe first”-strategie is ook volgens de Europese consensus[7] over de plaats van de PCSK9-inhibtoren een logische keuze, waar evenwel van afgeweken kan worden bij individuele patiënten, in functie van een klinische inschatting van een zeer hoog cardiovasculair risico, of op basis van lokale afspraken. Gebruik van een PCSK9-inhibitor wordt hier voorbehouden voor patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico (waaronder verstaan wordt: patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of patiënten met diabetes en orgaanschade of aanwezigheid van een majeure cardiovasculaire risicofactor) bij wie het LDL-cholesterol, ondanks intensieve statinetherapie of statinetherapie aan de maximaal getolereerde dosis al dan niet in associatie met ezetimibe, hoger blijft dan 140 mg/dL (of 100 mg/dl in aanwezigheid van bijkomende aanwijzingen voor een zeer hoog cardiovasculair risico zoals snelle progressie van het cardiovasculaire risico, diabetes mellitus of multivessel disease). Dit wordt gemotiveerd vanuit de overweging dat deze patiënten vaak een daling van het LDL-cholesterol van meer dan 50% moeten bekomen, wat met toevoegen van ezetimibe (gemiddelde daling van het LDL-cholesterol met 19-23%) niet mogelijk wordt geacht.
De “ezetimibe first”-strategie wordt niet ondersteund door gegevens uit gerandomiseerd onderzoek. In de FOURIER- en ODYSSEY OUTCOMES-studies gebruikte slechts 3-5% van de patiënten ezetimibe. Ook is er geen gerandomiseerd onderzoek dat het toevoegen van ezetimibe aan een onvoldoende effectieve statinebehandeling direct vergelijkt met het toevoegen van een PCSK9-inhibitor aan deze behandeling.

## Specifieke bronnen

**1** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.

**2** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.

**3** Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 – A journey to cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2018; 379: 2161-2. doi: 10.1056/NEJMe1813758.

**4** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol (early online op 10 november 2018). doi: 10.1016/jacc.2018.11.003.

**5** Zur Kosten-Effektivität der Cholesterinsenkung mit PCSK9-Hemmern. Arzneimittelbrief 2018, 52, 08.

**6** Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. ‘Highest risk-highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. Eur Heart J 2018; 39: 2546-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehx710.

**7** 2017 Update of European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2018; 39: 1131-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.

## Gebruik van potentieel teratogene en/of foetotoxische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap: een studie van de Onafhankelijke Ziekenfondsen

Volgens een studie van de Onafhankelijke Ziekenfondsen over de terugbetaalbare geneesmiddelen die in de periode 2014-2016 werden afgehaald op naam van een zwangere vrouw aangesloten bij deze ziekenfondsen, was er in ongeveer 7% van de zwangerschappen blootstelling aan een - volgens de toegepaste methodologie - teratogeen en/of foetotoxisch geneesmiddel. Gebruik van een NSAID in het 3de trimester was meest frequent. Valproïnezuur en isotretinoïne, twee sterk teratogene geneesmiddelen, bleken toch ook nog in een aantal zwangerschappen te zijn gebruikt. Hopelijk kan de blootstelling *in utero* aan deze twee geneesmiddelen nog verder dalen dankzij de recent verscherpte maatregelen.
Het is belangrijk dat gezondheidswerkers toegang hebben tot degelijke informatie over de potentiële risico's van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap. De bronnen Lareb (Nederland) en CRAT (Frankrijk), gebruikt in deze studie, zijn zeker degelijke bronnen en zijn vrij te raadplegen. Het BCFI steunt voor de informatie in het Repertorium op het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al.), alsook op Lareb en CRAT [voor meer informatie, zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium].

De Onafhankelijke ziekenfondsen publiceerden op 13 november 2018 een studie over het gebruik van potentieel teratogene (gedefinieerd als "misvormingen veroorzakend") of foetotoxische (gedefinieerd als "met negatief effect op ontwikkeling of gezondheid van het ongeboren kind") geneesmiddelen bij zwangere vrouwen.[1] Het gaat om een analyse van de terugbetaalbare geneesmiddelen die in de periode 1/1/2014 - 31/12/2016 werden afgehaald (ook in het ziekenhuis) op naam van een zwangere vrouw aangesloten bij de Onafhankelijke ziekenfondsen. De studie bevat dus geen informatie over niet-terugbetaalde geneesmiddelen (op voorschrift of vrij te verkrijgen). Potentieel "teratogene" en "foetotoxische" geneesmiddelen die volgens de bronnen Lareb (Nederland) en CRAT (Frankrijk) "verboden" zijn tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes van de zwangerschap), werden geïdentificeerd. Teratogene geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap gebruikt mogen worden omdat er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat (carbamazepine, lithium, ...), werden niet geanalyseerd.

### De resultaten in het kort

- Er waren in de betreffende periode (3 jaar) 68.500 bevallingen bij 63.736 vrouwen. In 83% van de zwangerschappen werd een terugbetaald geneesmiddel afgehaald, gemiddeld 4 verschillende geneesmiddelen per zwangerschap (mediaanwaarde: 3 verschillende geneesmiddelen).
- In 6,9% van de zwangerschappen (dus 1 zwangerschap op 14) werd een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel dat volgens Lareb of CRAT verboden is tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes van de zwangerschap), geïdentificeerd. De **top 4** is als volgt.
    1. NSAID's/acetylsalicylzuur in het 3de trimester: 4,7 % van de zwangerschappen (vooral diclofenac en ibuprofen).
    2. Misoprostol in de specialiteit Cytotec®: 0,5% van de zwangerschappen, en in 90% van de gevallen afgeleverd in het ziekenhuis één of meer dagen voor de bevalling. Het gaat hier dus om (*off-label*) gebruik ter inductie van de arbeid.
    3. Gejodeerde contrastmiddelen: 0,5% van de zwangerschappen.
    4. Antibiotica: een aminoglycoside in 0,45% van de zwangerschappen, een tetracycline in 0,38% van de zwangerschappen.
- In het rapport wordt in het bijzonder aandacht besteed aan het gebruik van valproïnezuur (in 56 zwangerschappen) en isotretinoïne (in 10 zwangerschappen), twee geneesmiddelen waarvan de teratogene eigenschappen goed gekend zijn.

- Uit de analyse blijkt dat de meeste vrouwen die valproïnezuur of isotretinoïne reeds namen in de 6 maanden vóór de zwangerschap, het middel stopten zodra ze zwanger waren: 65 van 98 vrouwen voor valproïnezuur (dus 33 vrouwen zetten de behandeling verder); 51 van 55 vrouwen voor isotretinoïne (dus 4 vrouwen zetten de behandeling verder).
- Bijkomend werd vastgesteld dat 23 vrouwen valproïnezuur namen tijdens de zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. Dit is verontrustend.
- Ook werd vastgesteld dat 6 vrouwen isotretinoïne namen tijdens de zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. Dit is verontrustend.

- Het aandeel zwangere vrouwen dat een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel nam, was hoger bij vrouwen ouder dan 35 jaar en bij vrouwen uit kansarme milieus.

### Enkele commentaren

- Ondanks de vele beperkingen van deze studie (louter terugbetaalde geneesmiddelen; geen gegevens over werkelijke inname van het geneesmiddel; geen gegevens over de indicaties; geen gegevens over de afloop van de zwangerschap enz.) levert de studie een interessant beeld op van het gebruik van potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen door zwangere vrouwen.
- De risico's van **NSAID's en salicylaten** bij gebruik tijdens het 3$^{de}$ trimester van de zwangerschap zijn lang gekend en goed beschreven. In het Repertorium (hoofdstuk 9.1.) vermelden we: **"Derde trimester: bij herhaald gebruik, verlenging van de zwangerschap en van de partus, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en pulmonale hypertensie. Zelfs bij kortdurend gebruik kunnen bij de foetus en de pasgeborene nierinsufficiëntie (met mogelijk oligohydramnion) en hartfalen optreden".** Daarnaast dient vermeld dat ook het gebruik van NSAID's in het 1$^{ste}$ trimester af te raden is: er is het risico van spontane abortus en vermoeden van een teratogeen effect.
- **Misoprostol** wordt wegens zijn uterusstimulerend effect gebruikt ter uitlokking van abortus, ter inductie van de arbeid en bij postpartumbloeding. Cytotec® wordt reeds jaren *off-label* gebruikt in deze indicaties. In Frankrijk besliste de verantwoordelijke firma in maart 2018 om de specialiteit Cytotec®, ook in Frankrijk *off-label* gebruikt ter inductie van de arbeid, uit de markt te nemen omwille van meldingen van baarmoederruptuur en overlijden van moeder en kind (te sterke weeën en slechte zuurstoftoevoer bij het kind).[2] De specialiteit op basis van misoprostol voor vaginaal gebruik (Mysodelle®) die specifiek vergund was voor inductie van de arbeid, is uit de markt genomen in december 2018 (voor Mysodelle® was in 2017 gewaarschuwd voor optreden van te frequent optredende weeën die soms niet afnamen ondanks gebruik van een tocolyticum[3]).
- Dit rapport wijst erop dat in de onderzochte periode toch nog een aantal zwangere vrouwen blootgesteld zijn aan **valproïnezuur** en **isotretinoïne**, twee geneesmiddelen met nochtans goed gekende, sterk teratogene eigenschappen. We kennen de indicaties niet, maar het feit dat bij enkele vrouwen deze geneesmiddelen gestart werden tijdens de zwangerschap is toch verontrustend. Voor valproïnezuur kan het dat in bepaalde gevallen van epilepsie, wanneer geen alternatief beschikbaar is en na analyse van de voor- en nadelen, besloten wordt om het middel voort te zetten tijdens de zwangerschap, mits goede opvolging. Voor isotretinoïne daarentegen is er geen enkele indicatie die opweegt tegen het teratogene risico, en is gebruik tijdens de zwangerschap dus in geen geval gerechtvaardigd. Recent zijn voor valproïnezuur en isotretinoïne nog **verscherpte maatregelen** genomen om blootstelling in utero te vermijden. Hopelijk zullen deze de blootstelling nog verder doen dalen.
  - In verband met **valproïnezuur**: zie Folia maart 2015 en, voor de verscherpte maatregelen, Folia juni 2018 (absolute contra-indicatie tijdens de zwangerschap, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is; bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd is valproïnezuur enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma).
  - In verband met **isotretinoïne**: zie de rubriek "Medegedeeld door het Centrum voor geneesmiddelenbewaking" in dit nummer van de Folia: een nieuw zwangerschapspreventieprogramma is van toepassing
- Het is belangrijk dat gezondheidswerkers snel toegang hebben tot degelijke informatie over de

potentiële risico's van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap. De bronnen Lareb (Nederland) en Crat (Frankrijk), beide vrij te consulteren, zijn zeker degelijke bronnen. Het BCFI steunt voor de informatie in het Repertorium op het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al., een betalende bron), alsook op Lareb en Crat. Het blijft een probleem dat voor veel geneesmiddelen, recent geïntroduceerde maar ook oude geneesmiddelen, dikwijls zeer weinig gegevens beschikbaar zijn. Daarenboven worden dezelfde gegevens door verschillende redacties soms anders geïnterpreteerd en zijn de adviezen niet steeds unaniem. In het Repertorium trachten we beknopt de belangrijkste informatie te geven, waarbij zoveel mogelijk wordt rekening gehouden met gegevens bij de mens. De meest ernstige problemen worden in het Repertorium vetjes weergegeven in de rubrieken 'Zwangerschap en borstvoeding' of 'Contra-indicaties'. Voor meer informatie, zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium en Inl.6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding.

## Specifieke bronnen

**1** Onafhankelijke ziekenfondsen. Studie. Teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die in België gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Via https://www.mloz.be/nl/content/8-op-de-10-zwangere-vrouwen-nemen-minstens-een-geneesmiddel-0

**2** Zie https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communique

**3** Zie https://www.fagg.be/sites/default/files/content/dhpc_mysodrelle_nl_-_website.pdf

Goed om te weten

# Dreigende stopzetting van de commercialisering van de enige specialiteit op basis van warfarine (Marevan®) in België afgewend

Deze tekst werd aangepast op 27/02/19 omdat Marevan® toch beschikbaar blijft in België.

Een tijd lang zag het ernaar uit dat de commercialisering van de enige specialiteit op basis van warfarine in België (Marevan®), wordt vanaf maart 2019 zou worden stopgezet. Na succesvolle onderhandelingen tussen FAGG, RIZIV en de fabrikant, heeft deze laatste besloten het geneesmiddel toch op de markt te houden. Hoewel het probleem van overschakelen van warfarine naar andere anticoagulantia zich dus niet meer zo urgent stelt, blijft de inhoud van onderstaand artikel, reeds grotendeels verschenen in eerdere “Goed om te weten”-berichten op onze website, relevant en wensen we het toch te publiceren.
Warfarine is de best bestudeerde en wereldwijd meest gebruikte vitamine K-antagonist. Omschakelen naar de andere beschikbare vitamine K-antagonisten acenocoumarol (Sintrom®) of fenprocoumon (Marcoumar®) is niet eenvoudig, gezien onder andere de grote verschillen in halfwaardetijd; voor deze omschakeling bestaan geen goed onderbouwde richtlijnen of schema’s. In overleg met experten van de verschillende Belgische universiteiten stelt het BCFI in dit artikel concrete omschakelschema's voor.
Voor de meerderheid van de patiënten blijven de vitamine K-antagonisten een eerste keuze wanneer een anticoagulerende behandeling aangewezen is. Voor patiënten met mechanische hartkleppen of met matig tot ernstige mitralisklepstenose blijven vitamine K-antagonisten zelfs de enige optie. De nieuwe directe orale anticoagulantia vormen voor een aantal indicaties een even werkzaam, maar duurder alternatief. Hun veiligheid op lange termijn is nog niet gekend en ze zijn niet geschikt voor patiënten met mechanische hartkleppen.

De fabrikant van de enige specialiteit op basis van warfarine in België (Marevan®) meldt het voornemen om de commercialisering ervan om onduidelijke redenen stop te zetten vanaf 1 maart 2019. Het BCFI betreurt dat hiermee de enige specialiteit op basis van warfarine in België van de markt dreigt te verdwijnen.
Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist en wordt gebruikt in de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen (bij patiënten met voorkamerfibrillatie, hartklepprothesen en veneuze trombo-embolie). Ook volgens La Revue Prescrire[1] en in de Domus Medica-richtlijn “Orale anticoagulatietherapie”[2] is warfarine de vitamine K-antagonist van eerste keuze en het algoritme in de richtlijn is volledig opgesteld in functie van warfarine. Warfarine is wereldwijd de meest gebruikte vitamine K-antagonist. Het is een goedkoop geneesmiddel dat, ondanks zijn nauwe therapeutisch-toxische marge, de vele mogelijke interacties en de noodzaak van regelmatige INR-monitoring, door vele patiënten met grote tevredenheid en efficiënt wordt gebruikt. Omschakelen van deze patiënten op een ander anticoagulans, zal niet eenvoudig zijn.
Het BCFI en verschillende artsengroepen dringen er dan ook op aan om de beschikbaarheid van warfarine in België ook na 1 maart 2019 te garanderen. Onder andere in Frankrijk, Spanje en het Verenigd Koninkrijk blijven specialiteiten op basis van warfarine beschikbaar.
Na succesvolle onderhandelingen tussen FAGG, RIZIV en de fabrikant, heeft deze laatste besloten het geneesmiddel toch op de markt te houden.
Overigens wordt er vanuit Australië, waar verschillende specialiteiten op basis van warfarine beschikbaar zijn, gewaarschuwd dat zelfs het switchen tussen deze verschillende specialiteiten gepaard kan gaan met ontregeling van de INR.[3]

## Omschakelen van warfarine naar een andere vitamine K-antagonist

Als warfarine zou verdwijnen, blijven 2 andere vitamine K-antagonisten beschikbaar in België: acenocoumarol (Sintrom® 1 mg, niet deelbaar, en Sintrom® 4 mg, deelbaar in 4) en fenprocoumon (Marcoumar® 3 mg, deelbaar in 4). De halfwaardetijd van warfarine is gemiddeld 40 uur. Acenocoumarol heeft een kortere halfwaardetijd (8u), waardoor dosisverschillen (na aanpassing o.b.v. INR, maar ook bij te late of vergeten dosis) snel duidelijk worden en de INR vaak meer schommelt dan bij langer werkende

vitamine K-antagonisten. Fenprocoumon heeft dan weer een veel langere halfwaardetijd (140-160u), wat meestal leidt tot minder INR-schommelingen, maar ook een tragere reactie op dosisaanpassingen. Men kan geen wetenschappelijk gebaseerde aanbeveling doen over de keuze tussen acenocoumarol en fenprocoumon. Er zijn geen goed onderbouwde richtlijnen voor het omschakelen van warfarine naar een andere vitamine K-antagonist. Op basis van een kleine Nederlandse studie4 worden wel conversiefactoren voorgesteld voor stabiele onderhoudsdosissen van verschillende vitamine K-antagonisten. Voor de omschakeling van warfarine naar fenprocoumon berekende men een conversiefactor van 0,41; voor de omschakeling van warfarine naar acenocoumarol berekende men een conversiefactor van 0,53.

In deze studie[4] werden 37 patiënten met een nieuwe indicatie voor orale anticoagulatie opgestart op warfarine en na 6 maanden omgeschakeld naar fenprocoumon en 83 patiënten reeds onder behandeling met acenocoumarol werden gerandomiseerd naar omschakelen naar fenprocoumon of warfarine; na 6 maanden werden de patiënten onder warfarinebehandeling omgeschakeld naar fenprocoumon (of terug naar acenocoumarol op uitdrukkelijke wens van de patiënt). Hoe de omschakeling van de ene naar de andere vitamine K-antagonist praktisch werd uitgevoerd, wordt in het studieprotocol niet duidelijk beschreven.
De stabiele onderhoudsdosis werd berekend als het gemiddelde van de dosissen die leidden tot 3 opeenvolgende INR-bepalingen binnen de therapeutische range (met een minimum tussentijd van 1 week en na wash-out van 4 weken). Op basis van deze stabiele onderhoudsdosissen werden dan conversiefactoren berekend voor de overgang van de ene vitamine K-antagonist naar de andere. Voor het *omschakelen van warfarine naar fenprocoumon* berekende men op basis van 58 transities een conversiefactor van 0,41 [95%BI: 0,39-0,43] (dit wil zeggen: de nieuwe onderhoudsdosis fenprocoumon in mg = 0,41 * de vroegere onderhoudsdosis warfarine in mg). Voor de *omschakeling van warfarine naar acenocoumarol* berekende men op basis van 21 transities een conversiefactor van 0,53 [95%BI: 0,50-0,56] (dit wil zeggen: de nieuwe onderhoudsdosis acenocoumarol in mg = 0,53 * de vroegere onderhoudsdosis warfarine in mg).

De omschakeling zal onder nauwe INR-monitoring (om de 3-4 dagen) doorgevoerd moeten worden. Onvermijdelijk zullen zich hierbij problemen voordoen en zullen er fouten gemaakt worden.

De *Federatie van Nederlandse Trombosediensten* schreef op basis van bovenstaande conversiefactoren een leidraad (niet als richtlijn te beschouwen bij gebrek aan gegevens uit klinische studies)[5] voor omschakeling tussen verschillende vitamine K-antagonisten. Voor omschakelen van warfarine naar andere vitamine K-antagonisten wordt hierin geen concreet schema opgesteld, gezien warfarine niet geregistreerd is in Nederland. Rekening houdend met de halfwaardetijd van de verschillende vitamine K-antagonisten komen we, na overleg met experten van de verschillende Belgische universiteiten, tot onderstaande schema's voor de omschakeling van warfarine naar fenprocoumon of acenocoumarol. Deze berusten louter op expert opinion.

### Omschakelen van warfarine naar fenprocoumon (Marcoumar®)

- Bepaal de INR de dag vóór omschakeling en bereken de te verwachten onderhoudsdosis fenprocoumon, bij voorkeur op weekbasis (om zo tot een weekschema te komen waarbij de toediening van kwartjes van tabletten fenprocoumon vermeden wordt).
- De meeste door ons geraadpleegde experten raden het gebruik van een ladingsdosis fenprocoumon de eerste 2 dagen van omschakelen aan.
- Op basis van de INR-waarde vóór omschakeling en het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van de patiënt, kan dit schema aangepast worden. In geval van hoge INR vóór omschakeling en/of hoog bloedingsrisico kan de ladingsdosis verminderd worden of zelfs achterwege gelaten worden. In geval van lage INR vóór omschakeling en/of hoog tromboserisico, is de ladingsdosis zeker aangewezen.
- Een eerste INR-controle wordt best uitgevoerd op dag 3 of 4. Vanaf dan kan de dosis fenprocoumon aangepast worden op geleide van de INR; hou rekening met de lange halfwaardetijd van fenprocoumon en dus tragere reactie op dosisaanpassingen.

### Omschakelen van warfarine naar acenocoumarol (Sintrom®)

- Bepaal de INR de dag vóór omschakeling en bereken de te verwachten onderhoudsdosis acenocoumarol, eventueel op weekbasis.
- De eerste 2 dagen wordt acenocoumarol aan de helft van de berekende dosis gegeven.
- Op basis van de INR-waarde vóór omschakeling en het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van de patiënt, kan dit schema aangepast worden. In geval van hoge INR vóór omschakeling en/of hoog bloedingsrisico kan de dosis acenocoumarol trager opgebouwd worden.
- Een eerste INR-controle wordt best uitgevoerd op dag 3. Vanaf dan kan de dosis acenocoumarol aangepast worden op geleide van de INR; hou rekening met de korte halfwaardetijd van fenprocoumon en dus snellere reactie op dosisaanpassingen.

### Tijdelijk gebruik van heparines met laag moleculair gewicht: te vermijden

Tijdelijk gebruik van heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) gedurende enkele dagen wordt gezien als een optie bij hoog tromboserisico[5], maar dient volgens de door ons geraadpleegde experten zoveel mogelijk vermeden te worden. Enkel bij patiënten met sterk verhoogd tromboserisico en dus strikte indicatie voor orale anticoagulatie kunnen LMWH's in geval van een gedocumenteerde subtherapeutische INR gedurende enkele dagen ingeschakeld worden tot de INR zich weer in de therapeutische range bevindt.

## Omschakelen van warfarine naar een DOAC

Voor heel wat indicaties (behandeling DVT, preventie trombo-embolische processen bij VKF) vormen de directe orale anticoagulantia (DOAC's) een even werkzaam en veilig (toch op korte en middellange termijn), maar duurder (zowel voor de patiënt als voor de ziekteverzekering) alternatief. Voor patiënten die anticoagulantia nemen omwille van een mechanische hartklep zijn de DOAC's echter gecontra-indiceerd. Er zijn geen studies met de DOAC's uitgevoerd bij patiënten met een indicatie voor orale anticoagulatie omwille van een mitralisklepstenose. Voor deze twee groepen patiënten blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. De veiligheid van de DOAC's op lange termijn is nog niet gekend, het effect ervan op de bloedstolling is niet met standaard laboratoriumtesten te monitoren en niet voor al deze middelen is een antidoot beschikbaar. Voor patiënten die een nieuwe anticoagulerende behandeling starten, blijven vitamine K-antagonisten daarom bij veel patiënten een goede eerste keuze (zie Folia januari 2017). Het BCFI is van mening dat er onvoldoende argumenten zijn om patiënten die goed geregeld zijn met een vitamine K-antagonist om te schakelen naar een DOAC.
Indien toch beslist wordt om te schakelen naar een DOAC, wordt warfarine gestopt en de DOAC opgestart van zodra de INR lager is dan 2,0[5,6], hoewel de SKP's van edoxaban (2,5) en rivaroxaban (3,0) hogere INR-waarden vermelden.

<table>
<tr><td colspan="5">Omschakelen van warfarine (Marevan®) naar andere orale anticoagulantia</td></tr>
<tr><td colspan="5">A. Warfarine naar andere vitamine K-antagonist*</td></tr>
<tr><td colspan="5">A.1. Warfarine (Marevan®) naar fenprocoumon (Marcoumar®)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Bereken de vermoedelijke onderhoudsdosis fenprocoumon in mg<br>(= onderhoudsdosis warfarine in mg x 0,4)</td></tr>
<tr><td>Dag 0: Laatste dosis warfarine<br><br><br><br>INR-bepaling</td><td>Dag 1:<br>Fenprocoumon:<br>dubbel** van berekende onderhoudsdosis<br><br>+<br><br>STOP warfarine</td><td>Dag 2:<br>Fenprocoumon:<br>dubbel** van berekende onderhoudsdosis</td><td>Dag 3:<br>Fenprocoumon:<br>berekende onderhoudsdosis<br><br><br><br>INR-bepaling</td><td>Dag 4:<br>Fenprocoumon:<br>berekende onderhoudsdosis<br><br><br><br>dosisaanpassing i.f.v. INR</td></tr>
<tr><td colspan="5">A.2. Warfarine (Marevan®) naar acenocoumarol (Sintrom®)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Bereken de vermoedelijke onderhoudsdosis acenocoumarol in mg<br>(= onderhoudsdosis warfarine in mg x 0,5)</td></tr>
</table>

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Dag 0: Laatste dosis warfarine<br><br>INR-bepaling | Dag 1: Acenocoumarol: helft*** van de berekende onderhoudsdosis<br>+<br>STOP warfarine | Dag 2: Acenocoumarol: helft*** van de berekende onderhoudsdosis | Dag 3: Acenocoumarol berekende onderhoudsdosis<br><br>INR-bepaling | Dag 4: Acenocoumarol berekende onderhoudsdosis<br><br>dosisaanpassing i.f.v. INR |
| **B. Warfarine (Marevan®) naar DOAC ( Eliquis®, Lixiana®, Pradaxa®, Xarelto®)** | | | | |
| STOP warfarine en bepaal INR elke dag tot INR < 2,0<br>START DOAC als INR < 2,0 | | | | |
| * LMWH-bridging (tijdelijke overschakeling naar laagmoleculaire heparine) te vermijden: enkel te overwegen in uitzonderlijke gevallen bij patiënten met heel hoog tromboserisico en subtherapeutische INR.<br>** Dit doseringsadvies is verder aan te passen aan een recente INR en aan het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van elke patiënt :<br>- Bij *start-INR hoog en/of hoog bloedingsrisico*(bv antecedenten van bloeding): overweeg lagere of geen ladingsdosis of slechts ladingsdosis op dag 1<br>- Bij *start-INR laag en/of hoog tromboserisico*(bv mechanische hartkleppen): ladingsdosis op dag 1 en 2 zeker aan te raden.<br>*** Dit doseringsadvies is verder aan te passen aan een recente INR en aan het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van elke patiënt:<br>- Bij *start-INR hoog en/of hoog bloedingsrisico*(bv antecedenten van bloeding): overweeg tragere opbouw van acenocoumarol. | | | | |

## Specifieke bronnen

**1** Prescrire Redaction. Choisir la warfarine! Rev Prescrire 2013; 33: 197.

**2** Domus Medica. Orale anticoagulatietherapie voor de huisarts. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering, 2010. Via: https://domusmedica.be/richtlijnen/orale-anticoagulatietherapie

**3** Graudins L, Chen F, Hopper I, Tideman PA, Trimaco R et al. Warfarin brands. Aust Prescr. 2015; 38: 150-51. doi: 10.18773/austprescr.2015.062

**4** van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. Thromb Res. 2008; 123: 225-30. doi: 10.1016/j.thromres.2008.01.020

**5** Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Omschakelen van de ene vitamine K-antagonist naar de andere. In: De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist. Versie december 2018; p. 148-155. Via: https://www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren

**6** The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Via: https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation.

Goed om te weten

## Versoepeling van de vergoedingsvoorwaarden van de direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen sinds 1 januari 2019

Sinds 1 januari 2019 worden de specialiteiten op basis van direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen (Harvoni®, Sovaldi®, Epclusa®, Vosevi®, Maviret®, Zepatier®: zie hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium) terugbetaald voor alle hepatitis C-patiënten, ook voor de dragers zonder leverschade. [1] Tevoren werden ze enkel terugbetaald bij (1) hepatitis C-patiënten met matige of ernstige leverfibrose en (2) hepatitis C-patiënten ongeacht hun stadium van leverfibrose maar met ook risicofactoren van ziekteprogressie (bv. co-infectie met HIV of hepatitis B).

### Commentaar van het BCFI

De direct werkende orale antivirale middelen zijn zeker een vooruitgang in de behandeling van hepatitis C. Hun reeds bewezen gunstige effecten in termen van *sustained virological response* op 12 weken (SVR12, d.w.z. afwezigheid van het virus in het bloed op 12 weken na het einde van de behandeling) moeten echter aangevuld worden met langetermijngegevens over risico van heropflakkering van de infectie en over morbiditeit en mortaliteit [zie Folia september 2014 en november 2017, en Repertorium hoofdstuk 11.4.5.]. De kostprijs van een behandeling tegen hepatitis C is in hoge-inkomstlanden zoals België, zeer hoog (berekende kostprijs van een behandeling van 12 weken met Harvoni®: ongeveer € 55.000), hoewel een behandeling aan een veel lagere kostprijs geen onbereikbare optie is [zie daaromtrent Folia september 2018]. Gezien de vertrouwelijke prijsafspraken tussen de overheid en de farmaceutische bedrijven is de reële prijs betaald door het RIZIV niet gekend, en dit is nog steeds zo. De uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden zijn in overeenstemming met de meest recente aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (2018)[2] om alle hepatitis C-patiënten te behandelen onafhankelijk van het ziektestadium, maar dit betekent ook dat vele hepatitis C-dragers die gedurende tientallen jaren niet evolutief zouden zijn en geen leverschade zouden ontwikkelen, zullen worden behandeld met deze, op dit ogenblik zeer dure, geneesmiddelen.
De hoge kostprijs van vele nieuwe geneesmiddelen maakt het voor beleidsmakers steeds moeilijker om medische behoeften en budgettaire mogelijkheden in evenwicht te houden. Het is belangrijk dat bij beslissingen over terugbetaling van (dure) geneesmiddelen rekening gehouden wordt met de winst voor de patiënt aangezien er van de gemeenschap een grote solidariteit wordt gevraagd.

### Specifieke bronnen

**1** https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/antivirale-hepatitisc-terugbetalingsvoorwaarden_20190101.aspx

**2** WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July 2018. Sur https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/

## Recente informatie januari 2019

**Nieuwigheden in de eerste lijn**
- tramadol + dexketoprofen

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
- bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide
- dolutegravir + rilpivirine

**Schrappingen**
- aciclovir voor oftalmologisch gebruik
- codeïne siroop zonder suiker
- daclatasvir
- erythromycine granulaat (zakjes)
- glycine max

**Andere wijzigingen**
- denosumab
- direct werkende antivirale hepatitis C-geneesmiddelen

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

## Nieuwigheden in de eerste lijn

### tramadol + dexketoprofen

**Advies van het BCFI** Een dergelijke vaste associatie (**Skudexa®**, hoofdstuk 8.3.2.) is af te raden. Men kan tramadol moeilijk titreren en de halfwaardetijd van de twee bestanddelen is sterk verschillend. Indien een NSAID aangewezen is, is dexketoprofen geen eerste keuze.

Een nieuwe associatie "tramadol 75 mg + dexketoprofen 25 mg" is gecommercialiseerd.

**Indicaties in de SKP.** Symptomatische behandeling gedurende korte termijn van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen wanneer een combinatie van tramadol en dexketoprofen noodzakelijk wordt geacht.

**Doeltreffendheid.** Er zijn geen studies uitgevoerd in de ambulante praktijk. De associatie werd vergeleken met beide bestanddelen in monotherapie in twee klinische studies in de postoperatieve setting. Het effect op bepaalde eindpunten met betrekking tot pijn was gunstiger voor de associatie dan voor de twee bestanddelen in monotherapie, maar de associatie gaf geen betere globale patiënttevredenheid.

De associatie tramadol + dexketoprofen werd geëvalueerd in twee klinische studies bij 606 patiënten na abdominale hysterectomie, en bij 641 patiënten na heupprothese. Het primaire eindpunt was de gewogen som van de verschilwaarden van de pijnintensteit over een interval van 8 uur ($SPID_8$), gemeten met een visuele analoge schaal. Hoe hoger de score, hoe hoger de pijnstilling. De associatie was doeltreffender dan dexketoprofen 25 mg of dan tramadol 100 mg (hogere dosis dan in de associatie): gemiddelde $SPID_8$ 242, 185 en 157 ($p < 0,001$). Daarentegen bleek de associatie niet doeltreffender voor wat betreft de algemene patiënttevredenheid.[1]

De associatie tramadol + dexketoprofen werd ook vergeleken met de vaste associatie tramadol + paracetamol, met bewezen superioriteit wat betreft pijnverlichting, maar met moeilijk te interpreteren resultaten door de afwezigheid van een gevalideerde drempelwaarde voor het gebruikte eindpunt.

Deze associatie werd vergeleken met tramadol + paracetamol bij patiënten na tandextractie (n=653), in een non-inferioriteitsstudie. Het primaire eindpunt was de pijnverlichting tijdens de 6 uur na toediening van het geneesmiddel ($TOTPAR_6$), beoordeeld met behulp van de Verbal Rating Scale (VRS). Non-inferioriteit, en nadien superioriteit, van de associatie tramadol + dexketoprofen ten opzichte van tramadol + paracetamol werden aangetoond: 13 versus 9 punten, verschil van 4 punten (95%-BI 2,6-5,2; p < 0,0001).[2]

**Eliminatie.** De twee bestanddelen hebben een zeer verschillende halfwaardetijd: 1,65 uur voor dexketoprofen, 6 uur voor tramadol (langer bij ouderen).

**Veiligheid.** In de drie klinische studies waren de meest frequente ongewenste effecten gastro-intestinale stoornissen, slaperigheid en duizeligheid. De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen en interacties zijn deze van de twee bestanddelen (zie hoofdstuk 9.1. NSAID's en hoofdstuk 8.3. Opioïden). Bij ouderen is er een verhoging van het risico van gastro-intestinale bloedingen en van nier- en hartfalen door dexketoprofen, en van obstipatie, verwardheid en sedatie door tramadol. Bij gebruik van opioïden kan afhankelijkheid optreden. Het is ook mogelijk dat de patiënt zich niet bewust is van de samenstelling van deze vaste associatie, en bijkomend nog een NSAID neemt.[1-5]

**Prijs.** € 9,76 voor 15 tabletten, niet terugbetaald.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### vaste associatie bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide

**Advies van het BCFI** De associatie bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (**Biktarvy®▼**, hoofdstuk 11.4.3.6.) is een therapeutische optie voor volwassenen met HIV-1-infectie die niet eerder een antiretrovirale behandeling kregen of die virologisch gecontroleerd zijn met een andere antiretrovirale behandeling.

Bictegravir is een nieuw antiretroviraal middel (integrase-inhibitor) dat gebruikt wordt in vaste associatie met emtricitabine + tenofovir alafenamide (reverse-transcriptaseremmers).

**Indicatie volgens de SKP.** Deze associatie heeft als indicatie de behandeling van volwassenen met HIV-1-infectie zonder huidige of eerdere bewijzen van resistentie tegen de klasse van de integrase-inhibitoren, emtricitabine of tenofovir.

**Doeltreffendheid.** Biktarvy® is bij patiënten de niet eerder werden behandeld en bij virologisch gecontroleerde patiënten niet inferieur aan andere antiretrovirale behandelingen om een virale lading van minder dan 50 kopieën/ml (aantal kopieën van HIV-RNA/ml plasma) te bereiken of te behouden.

**Veiligheid.** De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn hoofdpijn, diarree, nausea, moeheid en abnormale dromen (zie ook emtricitabine hoofdstuk 11.4.3.1.1 en tenofovir alafenamide hoofdstuk 11.4.3.1.2). De creatinine- en bilirubineserumconcentraties kunnen licht stijgen.
Biktarvy® is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie.
Bictegravir is een substraat van CYP3A4 en gelijktijdig gebruik van een krachtige inductor van CYP3A4 kan de doeltreffendheid van bictegravir verminderen en resistentie uitlokken. Gelijktijdige behandeling met sint-janskruid of met rifampicine is daarom gecontra-indiceerd. Bictegravir is ook, net als tenofovir, een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).
Zoals voor de andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden bij co-infectie met het hepatitis B- of C-virus en bij leverfunctiestoornissen. Tijdens de behandeling is het raadzaam om het gewicht en de lipiden- en glucosesparameters op te volgen, en waakzaam te zijn voor optreden van een eventueel immuunreactiveringssyndroom, van osteonecrose of van niertoxiciteit.

- Het immuunreactiveringssyndroom is een geheel van klinische inflammatoire symptomen die enkele weken na de start van een antiretrovirale behandeling kunnen optreden bij sterk immuungedeprimeerde HIV-patiënten. Meerdere klinische manifestaties zijn mogelijk: paradoxale verslechtering van een opportunistische infectie tijdens de behandeling, een latente infectie gedemaskeerd door de behandeling, of optreden van inflammatoire of auto-immune aandoeningen.[6]
- Osteonecrose is vastgesteld bij patiënten met gevorderde HIV-infectie en/of langdurig blootgesteld aan een antiretrovirale behandeling. Bijkomende risicofactoren zijn onder andere het gebruik van corticosteroïden en alcoholisme.

Het is niet uitgesloten dat Biktarvy® hematologische, metabole of neurologische stoornissen kan veroorzaken bij kinderen die in utero zijn blootgesteld.
Biktarvy® mag niet samen genomen worden met antacida die magnesium, aluminium of calcium bevatten (interval van enkele uren).[7-9]

**Dosering.** Eén tablet per dag.

**Kostprijs.** De prijs bedraagt € 907,70 voor één maand behandeling, terugbetaling in categorie a (hoofdstuk IV, a priori).

### dolutegravir + rilpivirine

**Advies van het BCFI** De associatie dolutegravir + rilpivirine (**Juluca®**, ▼hoofdstuk 11.4.3.6.) is een therapeutische optie bij patiënten met HIV-1-infectie die virologisch gecontroleerd zijn, en die wensen over te schakelen van tritherapie naar bitherapie, met name om de behandeling te vereenvoudigen, de tolerantie te verbeteren of de kostprijs te verminderen.

Dolutegravir (integrase-inhibitor) en rilpivirine (non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer), die reeds beschikbaar waren als monospecialiteiten, zijn nu als vaste associatie gecommercialiseerd.

**Indicatie volgens de SKP.** Juluca® heeft als indicatie de behandeling van HIV-1-infectie bij volwassenen die virologisch gecontroleerd zijn onder stabiele antiretrovirale behandeling gedurende ten minste zes maanden, zonder antecedenten van virologisch falen en zonder bekende of vermoede resistentie tegen non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers of integrase-inhibitoren.

**Doeltreffendheid.** De associatie dolutegravir + rilpivirine is niet minder doeltreffend gebleken dan een standaard tritherapie bij patiënten zonder antecedenten van virologisch falen, zonder bekende resistentie tegen antiretrovirale middelen en met stabiele virologische status.

**Veiligheid** De voornaamste ongewenste effecten zijn diarree en hoofdpijn (zie ook dolutegravir in hoofdstuk 11.4.3.5. en rilpivirine in hoofdstuk 11.4.3.1.3.).
Beide bestanddelen zijn substraten van CYP3A4, en dolutegravir is ook een substraat van P-gp.
Gelijktijdige toediening met bepaalde anti-epileptica, rifampicine of sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van een geneesmiddel dat het risico van *torsades de pointes* verhoogt.
Zoals met andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden in geval van co-infectie met hepatitis B- of C-virus. Immuunreactiveringssyndroom of osteonecrose zijn mogelijk (zie hoger, Biktarvy®).
Juluca® mag niet samen met $H_2$-antihistaminica, antacida, ijzersupplementen, calcium of multivitaminen worden ingenomen (interval van 6 à 12 uur vóór of 4 uur na inname van Juluca®). Gelijktijdige toediening met PPI's is gecontra-indiceerd.
Juluca® kan de plasmaconcentraties van metformine verhogen; een doseringsaanpassing van metformine is meestal noodzakelijk bij starten en stoppen van de behandeling.
Gebruik tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.[10,11]

**Dosering** Eén tablet per dag

**Kostprijs** De kostprijs bedraagt € 874,29 voor één maand behandeling, terugbetaling in categorie a (hoofdstuk IV, a priori).

## Schrappingen

### aciclovir oftalmologische zalf

Aciclovir oogzalf (**Zovirax®**, hoofdstuk 16.1.3.) is uit de markt genomen. Eén antiviraal middel voor oftalmologisch gebruik blijft beschikbaar: ganciclovir. Antivirale middelen in oogzalf worden aanbevolen bij een acute opstoot van keratitis door *Herpes simplex*. Ze worden ook gebruikt bij bewezen oftalmische zona, maar evidentie in verband met de doeltreffendheid ontbreekt; bij oftalmische zona is orale toediening van antivirale middelen te verkiezen [zie Transparantiefiche Zona, rubriek Oftalmische zona].

### codeïnesiroop zonder suiker

De specialiteit Toux-San Codeïne® (**Toux-San Codeine®**, hoofdstuk 4.2.1.) zonder suiker is uit de markt genomen. Het was de enige beschikbare suikervrije siroop op basis van codeïne. Antitussiva worden niet aanbevolen bij hoest omwille van twijfel over hun doeltreffendheid en omwille van hun ongewenste effecten. Codeïne is gecontra-indiceerd tot de leeftijd van 12 jaar en tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. De ongewenste effecten en contra-indicaties van codeïne zijn deze van de morfinederivaten, en misbruik is mogelijk.

### daclatasvir

Daclatasvir (**Daklinza®**, hoofdstuk 11.4.5.) is uit de markt genomen. Het werd gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis C. Voor meer info in verband met de behandelingen van hepatitis C, zie ook Folia september 2014 en november 2017 en verder in dit artikel i.v.m. de terugbetaling.

### erythromycine granulaat (zakjes)

Erythromycine onder vorm van granulaat (zakjes, voor suspensie) (**Erythroforte®**, hoofdstuk 11.1.2.1.) is uit de markt genomen. De siroop is de enige nog beschikbare orale vorm. De plaats van erythromycine is sinds de komst van de neomacroliden verminderd: de neomacroliden hebben een gelijkaardig antibacterieel spectrum, een betere resorptie na orale toediening en minder gastro-intestinale ongewenste effecten. Het BCFI herinnert er echter aan dat de macroliden in het algemeen geen eerstekeuze-antibiotica zijn, gezien de hoge resistentie [zie hoofdstuk 11.1.2. in het Repertorium]. Het gebruik van erythromycine als gastroprokineticum is eveneens afgeraden om dezelfde redenen [zie Folia april 2001].

### glycine max

Het extract van glycine max (**Gynosoya®**, hoofdstuk 6.3.1.4.) is uit de markt genomen. Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel gecommercialiseerd. Fyto-oestrogenen worden gebruikt voor de symptomatische behandeling van perimenopauzale klachten. Ze hebben geen invloed op de botdensiteit. In geval van invaliderende symptomen zijn oestrogenen gedurende een zo kort mogelijke periode de eerste keuze als medicamenteuze behandeling. Ze moeten geassocieerd worden aan een progestageen wanneer de uterus nog ter plaatse is [zie ook hoofdstuk 6.3. in het Repertorium].

## Andere wijzigingen

### denosumab (Prolia®): nieuwe indicatie

Denosumab (Prolia®, hoofdstuk 9.5.5.) is een monoklonaal antilichaam gebruikt voor de behandeling van osteoporose. Denosumab heeft nu ook als indicatie de behandeling van botverlies geassocieerd aan langdurig gebruik van systemische corticosteroïden bij volwassenen met hoog fractuurrisico. In een studie verhoogde denosumab de botmineraaldichtheid (BMD) meer dan risedronaat. De studie liet echter niet toe na te gaan of denosumab werkzamer was in termen van fractuurpreventie, nochtans de belangrijkste klinische vraag.

Denosumab werd vergeleken met risedronaat bij 795 patiënten tussen 20 en 94 jaar (70% vrouwen), die reeds minstens 3 maanden ≥ 7,5mg prednisolon of een equivalent ervan innamen, of die deze behandeling startten. Het primaire eindpunt was de botmineraaldichtheid (BMD). De behandeling werd twee jaar toegediend, en geassocieerd met minimaal 1000 mg calcium en minimaal 800 IE vitamine D per dag. Zowel in de groep die het corticosteroïd verder nam als in de groep die het corticosteroïd startte, was na 1 jaar en na 2 jaar de toename van de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom hoger met denosumab dan met risedronaat. De studie was niet opgezet om het optreden van fracturen te evalueren.[12]

De risico-batenverhouding van denosumab in zijn verschillende indicaties is niet duidelijk. Vergelijkende studies tussen denosumab en bisfosfonaten met fractuurpreventie als primair eindpunt ontbreken. Er zijn mogelijk ernstige ongewenste effecten [zie ook Folia januari 2017 en de Transparantiefiche Osteoporose ].

### direct werkende antivirale hepatitis C-geneesmiddelen: wijziging van de terugbetaling

Sinds 1 januari 2019 zijn de vergoedingsvoorwaarden van de specialiteiten op basis van direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen versoepeld [zie "Goed om te weten" in dit nummer van de Folia]. Het gaat om de specialiteiten Harvoni®, Sovaldi®, Epclusa®, Vosevi®, Maviret® en Zepatier®: zie hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium).

## Bronnen


**1** Commission de la transparence, HAS, Skudexum, juni 2016.

**2** Commission de la transparence, HAS, Skudexum, februari 2018.

**3** Skudexa, SKP

**4** Dexkétoprofène + tramadol (Skudexum®) et douleurs aiguës, La Revue Prescrire, 2017 tome 37, n°409, 811-812

**5** What place is there for tramadol/dexketoprofen ? DTB vol 56, N°6, June 2018

**6** 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.

**7** Biktarvy®, SKP

**8** La Lettre Médicale, volume 42 (ML 1553), n°11

**9** https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/

**10** Juluca®, SKP

**11** Med Lett Drugs Ther. 2018 Dec 3;60(1561):e202-204

**12** Prolia®, SKP

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

# Retinoïden: nieuwe waarschuwingen van het EMA om blootstelling in utero te vermijden

Het is goed gekend dat de retinoïden sterk teratogeen zijn. Bij orale toediening van retinoïden (isotretinoïne, acitretine, bexaroteen, tretinoïne) is er bij gebruik in het 1ste zwangerschapstrimester een verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen thv het centrale zenuwstelsel; ongeveer 1 op 3 zwangerschappen met blootstelling aan een oraal toegediend retinoïd eindigen in een spontane abortus. De vaststelling dat zwangere vrouwen nog steeds worden blootgesteld aan orale retinoïden, en dat de voorzorgmaatregelen in het voor isotretinoïne reeds bestaande "zwangerschapspreventieprogramma" (*Pregnancy Prevention Program* of PPP) onvoldoende gekend zijn bij gezondheidswerkers en patiënten, was voor het Europees Geneesmiddelenbureau EMA aanleiding om de noodzaak voor eventuele bijkomende maatregelen te evalueren.

- Wanneer de SKP en bijsluiter niet voldoende worden geacht om een zo veilig mogelijk gebruik van een geneesmiddel te garanderen, kan het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) bijkomende risicobeperkende activiteiten eisen. Een **zwangerschapspreventieprogramma (*pregnancy prevention programme* of PPP)** voor teratogene geneesmiddelen is een van dergelijke activiteiten, en bestaat uit documenten waarin de voorwaarden worden beschreven voor het voorschrijven en afleveren van het teratogene geneesmiddel, en uit bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden.[1]
- Ook studies uitgevoerd in België wijzen er op dat het PPP voor isotretinoïne te weinig wordt gevolgd, met name wat de aanbevelingen voor anticonceptie betreft.[2,3]

**De conclusies van het EMA zijn de volgende.[4]**

## Alle orale retinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en een nieuw zwangerschapspreventieprogramma (PPP) is van toepassing voor isotretinoïne en acitretine

Het EMA bevestigt dat **oraal gebruikte retinoïden** gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap.

### Isotretinoïne en acitretine

Daarenboven mogen **isotretinoïne** en **acitretine** niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van een **PPP**. Het vroegere PPP van isotretinoïne is herzien, en voor acitretine is dus nu ook een PPP van toepassing.

- De PPP's moeten er toe leiden dat de patiëntes het teratogene risico en het belang van anticonceptie ten volle begrijpen. Een risk acknowledgement form dient samen met de patiënte te worden overlopen, en door de patiënte te worden ondertekend. Er wordt een exemplaar bewaard in het medisch dossier en een exemplaar aan de patiënte meegegeven. De formulieren zijn in principe vanaf eind februari 2019 elektronisch beschikbaar (via symbool ▼ ter hoogte van de specialiteiten op de BCFI-website): zie Repertorium hoofdstuk 15.5.5. (Isotretinoïne) en hoofdstuk 15.7.4. (Acitretine).
- De voorwaarden van het PPP houden onder andere in:
  - een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt;
  - de vereisten inzake zwangerschapstests: vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling (bij voorkeur maandelijks) en na de behandeling (voor isotretinoïne: één test, 1 maand na stoppen; voor acitretine: een test om de 1 à 3 maanden gedurende een periode van drie jaar na stoppen);
  - de vereisten inzake anticonceptie: tenminste 1 maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling, en gedurende één maand (isotretinoïne) of gedurende 3 jaar (acitretine) na stoppen.

- Qua anticonceptie worden ofwel tenminste één zeer effectieve anticonceptiemethode (d.w.z. een “gebruiker-onafhankelijke” methode, met name een IUD of implantaat), ofwel twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden aanbevolen.
- Met acitretine is de vereiste periode van anticonceptie na stoppen (3 jaar) zo lang omdat acitretine kan omgezet worden in etretinaat, een nog teratogenere stof met zeer lange halfwaardetijd. de omzetting van acitretine in etretinaat is meer uitgesproken bij inname van alcohol [zie Folia maart 2017].

- Herzien educatief materiaal voor artsen en patiënten zal in principe eind februari 2019 ter beschikking worden gesteld (te consulteren via symbool ▼ ter hoogte van de specialiteiten op de BCFI-website): zie Repertorium hoofdstuk 15.5.5. (Isotretinoïne) en hoofdstuk 15.7.4. (Acitretine). Een “*patient alert card*” zal door de apotheker samen met de patiënte kunnen overlopen worden bij het afleveren van het geneesmiddel.
- Een waarschuwing (verbodspictogram + tekstuele waarschuwing) betreffende het teratogene risico zal worden aangebracht op de buitenverpakking van de specialiteiten op basis van isotretinoïne en acitretine: er is voorzien dat dit in de loop van 2019 zal gebeuren.
- Het is aanbevolen om bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een specialiteit op basis van isotretinoïne of acitretine slechts per periode van één maand voor te schrijven.

### Bexaroteen en tretinoïne

Voor bexaroteen en tretinoïne worden, gezien hun specifieke indicaties (oncologie), geen bijkomende maatregelen opgelegd, bovenop de reeds bestaande voorwaarden qua anticonceptie en zwangerschapstests in de SKP.

### Adapaleen en tretinoïne lokaal toegepast

Het EMA bevestigt dat de lokaal toegepaste retinoïden adapaleen en tretinoïne niet gebruikt mogen worden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die plannen zwanger te worden. Dit is een voorzichtigheidsmaatregel: het risico voor de foetus is waarschijnlijk gering gezien de zeer beperkte resorptie. Ook voor deze middelen werden geen bijkomende maatregelen opgelegd.

## Nota: neuropsychiatrische ongewenste effecten

Het EMA evalueerde ook de signalen van neuropsychiatrische ongewenste effecten met retinoïden.

- Neuropsychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie, angst, stemmingsstoornissen, (poging van) zelfdoding) zijn gerapporteerd tijdens behandeling met orale retinoïden. Het is volgens het EMA op dit ogenblik niet mogelijk om te bepalen of er een causaal verband is omwille van de beperkingen van de gegevens (spontane meldingen, observationele studies). Toch werd beslist om in de SKP’s en bijsluiters van de orale retinoïden een waarschuwing hieromtrent op te nemen. In het bijzonder bij patiënten met antecedenten van depressie wordt voorzichtigheid geboden.
- Voor de lokaal toegepaste retinoïden zijn er, op basis van zeer beperkte gegevens, geen aanwijzingen van een risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten.

## Specifieke bronnen

**1** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf

**2** Lelubre M, Hamdani J, Senterre C et al. Evaluation of compliance with isotretinoin PPP recommendations and exploration of reasons for non-compliance : Survey among French-speaking health care professionals and patients in Belgium. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018:27;668-73 (doi: 10.1002/pds.4441)

**3** Biset N, Lelubre M, Senterre C et al. Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian community pharmacies by using pharmacy refill data. Patient Prefer Adherence 2018:12:153-61

**4** EMA. Retinoid-containing medicinal products. Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products. PRAC assessment report via https://www.ema.europa.eu/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf

**Colofon**

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

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

**Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

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

**Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.