

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2020

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Gabapentine en pregabaline: signalen van misbruik en ernstige ongewenste effecten

Met het toenemend gebruik in verschillende landen van pregabaline en gabapentine, rijzen er signalen van onder andere misbruik, ademhalingsdepressie en suïcidaal gedrag. Dit noopt tot voorzichtig voorschrijven van deze middelen, zeker bij patiënten met voorgeschiedenis van toxicomanie.

Misbruik van venlafaxine

Geneesmiddelenbewakingsorganisaties melden gevallen van misbruik van venlafaxine. Bij hoge doseringen zou het een amfetamine-achtig effect geven. Venlafaxine wordt afgeraden bij een voorgeschiedenis van middelenmisbruik.

Psoriasis van medicamenteuze oorsprong □

Als psoriasis optreedt of verergert, of als de behandeling ervan niet werkzaam is, moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden.

### ARTIKELS

Ondansetron afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap

Ondansetron wordt afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap omwille van een vermoeden van verhoogd risico van orofaciale misvormingen.

Reactie van de Belgian Menopause Society op het artikel “Hormonale substitutietherapie en verhoogd risico van invasieve borstkanker” verschenen in Folia november 2019

### GOED OM TE WETEN

Sporen van NDMA in metforminestalen buiten de EU – Persbericht van het EMA

**RECENTE INFORMATIE:** januari 2020

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- melatonine (Mélatonine Pharma Nord®)

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- doravirine (Pifeltro®▼) en doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil (Delstrigo®▼)

#### Schrappingen

- clobetason voor lokaal gebruik (Eumovate®)
- injecteerbare collagenasen (Xiapex®)
- Preparaten tegen hoest en verkoudheid

#### Langdurige onbeschikbaarheden

- cefadroxil siroop (Duracef®)
- seleniumsulfide (Selsun®)

#### Andere wijzigingen

- Medische noodprogramma's

## Deze maand in de Folia

Dit Folia-nummer is vooral gewijd aan ongewenste effecten van bepaalde geneesmiddelen.

De gevolgen van misbruik van pregabaline en gabapentine, en van venlafaxine in hoge dosis worden beschreven, net als de gevolgen van het *off-label* gebruik van ondansetron in het begin van de zwangerschap omwille van zwangerschapsbraken.

Daarnaast worden de belangrijkste geneesmiddelen beschreven die in verband zijn gebracht met optreden of verergeren van psoriasis, een aandoening met een complexe fysiopathologie. Het interval tussen het starten van het geneesmiddel en het optreden of verergeren van de psoriasis kan vrij lang zijn.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Gabapentine en pregabaline: signalen van misbruik en ernstige ongewenste effecten

- Er is groeiende bezorgdheid over misbruik van gabapentine en pregabaline.
  - Potentieel ernstige ongewenste effecten zoals ademhalingsdepressie en atriumfibrilleren zijn gesignaleerd.
  - Een grootschalige, niet-gerandomiseerde studie suggereert dat pregabaline, maar niet gabapentine, gepaard gaat met een verhoogd risico van suïcide en ander risicogedrag.
  - Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van gabapentine en pregabaline, zeker bij personen met een voorgeschiedenis van toxicomanie. De werkzaamheid van deze middelen bij chronische, niet-neuropathische pijn is niet bewezen.
- De anti-epileptica gabapentine en pregabaline zijn vergund voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn; voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds **vaker off-label gebruikt** bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is<sup>1-4</sup> (zie ook Folia februari 2018).
  - Informatie over de ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen bij het gebruik van pregabaline en gabapentine is terug te vinden in het BCFI-Repertorium.
  - Met het toenemend aantal voorschriften neemt ook het aantal meldingen toe van misbruik, en er zijn signalen van potentieel ernstige ongewenste effecten. Daarom dit artikel.

### Misbruik

- Het aantal meldingen van **misbruik** met de anti-epileptica pregabaline en gabapentine is sterk toegenomen<sup>5,6</sup>. Dit is voornamelijk zo in de Verenigde Staten (dat reeds jaren kampt met een problematiek van opioïdenverslaving), Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk.
- Van alle spontane meldingen over medicatiemisbruik tussen 2004 en 2015 bij *Eudravigilance*, de databank van het Europees Geneesmiddelenagentschap, had 6,6% betrekking op pregabaline en 4,8% op gabapentine<sup>7,8</sup>. Het Franse agentschap voor farmacovigilantie (ANSM) waarschuwde in 2016 voor het gevaar van misbruik bij het voorschrijven van pregabaline, in het bijzonder bij personen met een voorgeschiedenis van toxicomanie<sup>9</sup>. In het Verenigd Koninkrijk zijn pregabaline en gabapentine sedert april 2019 ingedeeld bij de “*controlled drugs*” (geneesmiddelen waarvoor de overheid strikte regels oplegt in verband met de productie, aflevering, bewaring, of het voorschrijven). In de Verenigde Staten is dit op federaal niveau (voorlopig) enkel het geval voor pregabaline, hoewel sommige staten ook gabapentine onderbrengen bij de “*controlled drugs*”<sup>2,10,11</sup>.
- Zowel gevallen van automutilatie (*intentional selfharm*) als recreatief gebruik (voor het euforiserend en kalmerend effect) komen voor<sup>6,7,12-17</sup>. Omdat pregabaline sneller opgenomen wordt (met piekconcentraties in het plasma binnen het uur) en een hogere potentie (effect per mg) en biologische beschikbaarheid heeft dan gabapentine, is er meer risico van misbruik bij inname van een hoge dosis<sup>6</sup>.
- Wanneer gabapentine of pregabaline vermeld worden als doodsoorzaak bij een overlijden, is er meestal sprake van gebruik samen met opioïden<sup>2,4,5,12,18,19</sup>.

### Andere, potentieel ernstige ongewenste effecten

- Overheden van verschillende landen en het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA waarschuwen voor het risico van **ernstige ademhalingsdepressie** bij gebruik van gabapentine en pregabaline<sup>10,19-22</sup>. Dit risico neemt toe bij patiënten met een respiratoire of neurologische aandoening, bij nierinsufficiëntie, bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die de ademhaling onderdrukken (voornamelijk opioïden, benzodiazepines en alcohol), en bij ouderen. Dosisaanpassing kan nodig zijn bij deze patiënten<sup>19,20,22</sup>.
- Europese farmacovigilantiegegevens maken melding van **voorkamerfibrilleren** met gabapentine en

pregabaline en van **parkinsonisme** met pregabaline<sup>23,24</sup>.

## Suïcidaal gedrag

- In 2008 waarschuwde de FDA dat alle anti-epileptica bij langdurig gebruik suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag kunnen veroorzaken. In een meta-analyse van placebogecontroleerde RCT's bleek het risico twee keer zo hoog met anti-epileptica (0,43%) als met placebo (0,22%)<sup>25-27</sup>.
- Een grootschalige Zweedse **cohortstudie** gepubliceerd in de BMJ van april 2019<sup>28</sup>, onderzocht of er een verband is tussen het voorschrijven van de anti-epileptica gabapentine en pregabaline ("gabapentinoïden") en bepaald risicogedrag. De patiënten dienden als hun eigen controle: periodes met een voorschrift werden vergeleken met periodes zonder voorschrift. De auteurs stelden een toename vast van suïcidaal gedrag of overlijden door suïcide, van niet-intentionele overdosis, van verwondingen, en van verkeersongevallen en -veroordelingen in periodes met een voorschrift. Het risico was meest uitgesproken bij adolescenten en jongvolwassenen en was afwezig bij ouderen. Een analyse volgens type medicatie kon alleen voor pregabaline een verhoogd risico aantonen<sup>28-31</sup>. Personen met epilepsie en personen met een psychiatrische stoornis toonden daarentegen *minder* kans op risicogedrag in periodes waarin ze een gabapentinoïd voorgeschreven kregen. Een uitzondering was het eindpunt 'suïcidaal gedrag en overlijden door suïcide' bij personen met epilepsie, waar het risico even hoog lag in periodes mét medicatie als in periodes zonder medicatie.
- Zoals bij elke epidemiologische studie kan **niet met zekerheid een causaal verband** afgeleid worden uit de resultaten. Een risico van 'confounding by indication' (de aandoening waarvoor het geneesmiddel voorgeschreven wordt, beïnvloedt op haar beurt het risico) blijft mogelijk, omdat de ernst van de aandoening kan fluctueren over de tijd. De studie houdt ook geen rekening met gelijktijdig gebruik van andere medicatie, een belangrijke 'confounder'<sup>31</sup>
- Een artikel in *La Revue Prescrire* van december 2019 bespreekt alle **meldingen van suïcidaal gedrag met pregabaline** die de voorbije 30 jaar verzameld zijn door *Eudravigilance* en de *Base Nationale de Pharmacovigilance* in Frankrijk<sup>32,33</sup>. Er waren in totaal 1.616 meldingen (1.593 voor Europa en 23 voor Frankrijk) en meestal was pregabaline het enige verdachte geneesmiddel (n=1.408). Tien procent van de meldingen betrof een suïcidepoging en 8% een gewelddadige suïcide. De problemen ontstonden ongeveer een maand na de opstart van pregabaline en in ca. 30% van de gevallen verdwenen ze na het stopzetten van de behandeling. Bij ongeveer de helft van de patiënten werd pregabaline voorgeschreven voor neuropathische pijn. De opgegeven dagdosis bedroeg mediaan 150 mg, wat eerder aan de lage kant is. Bij ruim één op drie patiënten werd een depressie of andere psychiatrische stoornis vermeld als bijkomende risicofactor.
- Gabapentine en pregabaline worden in de internationale literatuur vaak onder de noemer "**gabapentinoïden**" geplaatst en als onderling inwisselbaar beschouwd. Hun werkingsmechanisme is verwant en de halfwaardetijd (ca. 6 uur) vergelijkbaar. Beide middelen geven vaak dosis-gerelateerde duizeligheid, slaperigheid en evenwichtsstoornissen. Verschillen tussen pregabaline en gabapentine op het vlak van suïcide en andere risicogedrag zijn mogelijk te verklaren door de gekende verschillen in farmacodynamiek en farmacokinetiek. Bijkomend onderzoek is nodig om dit te bevestigen.
- Artsen kunnen misbruik van pregabaline of gabapentine steeds melden aan het FAGG via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) (geen login nodig).

## Referenties

- 1 Tracy DK. Gabapentinoids linked to new risks, including suicidal behaviour. *BMJ* 2019;365:l4021. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189536>.
- 2 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA internal medicine* 2019. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30907944>.
- 3 Feron J. Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen? *Minerva* 2019;17:117-20.
- 4 Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, et al. Update on medical overuse. *JAMA Internal Medicine* 2018;179:240-6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498374>.
- 5 Goodman C, Brett A. Gabapentin and pregabalin for pain – Is increased prescribing a cause for concern? *New England Journal*

- of Medicine 2017;377:411-4. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767350>.
- 6** Anonymous. Potential for abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. Drug and Therapeutics Bulletin 2017;55:26.
- 7** Wells C, Adcock L. Abuse and misuse of gabapentin: clinical evidence, safety, and guidelines. CADTH Rapid Response Report 2018, October 19, 2017.
- 8** Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS drugs 2016;30:647-54. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312320>.
- 9** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information. ANSM 2016, 30/06/2016. url: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>.
- 10** Therapeutics Initiative. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? Therapeutics Letter 2019;117, January. url: <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/02/117.pdf>.
- 11** Davies K. Handling of gabapentin and pregabalin as Schedule 3 Controlled Drugs in health and justice commissioned services: letter from Kate Davies. NHS England 2019, January 2019. url: <https://www.england.nhs.uk/publication/handling-of-gabapentin-and-pregabalin-as-schedule-3-controlled-drugs-in-health-and-justice-commissioned-services/>.
- 12** Anonymous. Review of Gabapentin. Worst Pills Best Pills 2018, 16-3-2018.
- 13** Anonymous. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. NHS 2014, December 2014.
- 14** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. La Revue Prescrire;32:116-8.
- 15** Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. BMJ 2013;347:f6747. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24212252>.
- 16** Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, et al. Substance misuse of gabapentin. Br J Gen Pract 2012;62:406-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22867659>.
- 17** Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. Addiction 2016;111:1160-74, 2016/01/01/. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421>.
- 18** Young K. Greater risk for opioid-related death in patients coprescribed pregabalin. Physician's First Watch 2018, August 21. url: <https://www.jwatch.org/fw114494/2018/08/21/greater-risk-opioid-related-death-patients-coprescribed>.
- 19** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : des morts notifiées. La Revue Prescrire 2018;38:830.
- 20** Anonymous. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. Drug and Therapeutics Bulletin 2018;56:3-4, 2018/01/01/. url: <http://dtb.bmj.com/content/dtb/56/1/3.2.full.pdf>.
- 21** EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of meeting on 14-17 January 2019. European Medicines Agency 2019, 14 February 2019. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf).
- 22** EMA. PRAC recommendations on signals - Adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting. European Medicines Agency 2017, 22 June 2017. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting_en.pdf).
- 23** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : fibrillations auriculaires ? La Revue Prescrire 2019;39:107.
- 24** Rédaction Prescrire. Prégabaline : syndromes parkinsoniens? La Revue Prescrire 2018;38:264.
- 25** Bijl D. Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit. Geneesmiddelenbulletin 2015;49:64-70.
- 26** Rédaction Prescrire. Gabapentine : risque suicidaire ? La Revue Prescrire 2005;25:589.
- 27** Bijl D. Anti-épileptica en het risico op suïcide, suïcidepoging en gewelddadige dood. Geneesmiddelenbulletin 2010;44:82-3.
- 28** Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019;365:l2147. url: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l2147.full.pdf>.
- 29** Roy-Byrne P. Gabapentinoid medications might not be as benign as you think. NEJM Journal Watch 2019, July 2. url: <https://www.jwatch.org/na49346/2019/07/02/gabapentinoid-medications-might-not-be-benign-you-think>.
- 30** Elia J. Pregabalin associated with suicidality, other adverse outcomes, among the young. Physicians First Watch 2019, June 13. url: <https://www.jwatch.org/fw115513/2019/06/13/pregabalin-associated-with-suicidality-other-adverse>.
- 31** NICE. Gabapentin and pregabalin associated with increased risks of suicidal behaviour, injuries, unintentional overdose, and road traffic incidents. NICE Medicines Evidence Commentary 2019, October.
- 32** Rédaction Prescrire. Prégabaline : suicides. La Revue Prescrire 2019;39:911.
- 33** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de s. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807. ANSM 2018, 16 Octobre 2018.

## Ondansetron afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap

**Ondansetron** is een anti-emeticum dat gebruikt wordt ter preventie en behandeling van nausea en braken, postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie. Het wordt soms ook off-label (d.w.z. in een indicatie die niet vermeld wordt in de SKP) gebruikt bij ernstige vormen van braken tijdens de zwangerschap (*hyperemesis gravidarum*).

In juli 2019 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een advies uitgebracht over het gebruik van ondansetron tijdens de zwangerschap. Het EMA concludeert dat er met ondansetron een vermoeden bestaat van verhoogd risico van orofaciale misvormingen. De gegevens over een verhoogd risico van hartafwijkingen zijn tegenstrijdig, maar een dergelijk risico is niet uitgesloten. Als gevolg hiervan zal de SKP van ondansetron aangepast worden en zal die vermelden dat ondansetron niet gebruikt mag worden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.<sup>1</sup>

### Context

Dit advies is hoofdzakelijk gebaseerd op een in 2018 gepubliceerde studie bij 1,8 miljoen zwangere vrouwen. Deze studie toonde per 10.000 vrouwen blootgesteld aan ondansetron, 3 extra gevallen van orofaciale misvormingen (voornamelijk gespleten gehemelten). Het risico van hartafwijkingen of enige andere misvorming lijkt volgens die studie niet te zijn toegenomen.<sup>2,3</sup>

Ondansetron in hoge intraveneuze doses, is in verband gebracht met QT-verlenging [zie Folia november 2012], en in dat verband is voorzichtigheid geboden bij vrouwen met dehydratie en elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie).

De andere 5HT<sub>3</sub>-antagonisten (granisetron, palonosetron, tropisetron) waren niet opgenomen in de analyse door het EMA. Gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn voor deze middelen afwezig of zeer beperkt, en er kan dus geen uitspraak gedaan worden over eventuele risico's.

In een van de volgende nummers van de Folia verschijnt een artikel over de aanpak van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap.

### Specifieke bronnen

- 1 New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 2019 : p4. EMA/PRAC/347724/2019
- 2 Huybrechts, Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring JAMA. 2018;320(23):2429-2437. doi: 10.1001/jama.2018.18307
- 3 Haas D.M. Helping Pregnant Women and Clinicians Understand the Risk of Ondansetron for Nausea and Vomiting During Pregnancy. JAMA, 2018;320: 2425-26. DOI: 10.1001/jama.2018.19328
- 4 Huybrechts, Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations : A population-based cohort study previously JAMA. 2019 doi: 10.1001/jama.2019.18587
- 5 N Engl J Med 2013; 368: 814-23 (doi:10.1056/NEJMoa1211035)
- 6 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (10e editie, online versie).
- 7 Rédaction Prescrire. Ondansétron et grossesse, un doute sur des malformations cardiaques. Rev Prescrire 2016;36(387) :25-26

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Misbruik van venlafaxine

In februari 2019 waarschuwde *La Revue Prescrire* voor het misbruik van het antidepressivum venlafaxine, een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer of SNRI<sup>1</sup>. In de geneesmiddelenbewakingsdatabank van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zijn er tussen 2005 en 2016 een 13-tal gevallen van misbruik opgenomen. In de Verenigde Staten telde men in het *National Poison Data System* (NPDS) tussen 2000 en 2016 misbruik bij ongeveer 1 op 100 venlafaxine-gebruikers<sup>2</sup>. In erg hoge dosissen (bij de meldingen betrof het 5 tot meer dan 10 maal de maximale dagelijkse dosis van 375 mg) zou venlafaxine een *amfetamine-achtig stimulerend effect* hebben dat bij sommige personen afhankelijkheid veroorzaakt. Het stimulerend effect van hoge dosissen ontstaat vermoedelijk doordat, naast het remmen van de heropname van noradrenaline en serotonine, ook de heropname van dopamine wordt geremd. In de beschreven casussen werden tabletten of gelules vermalen en via sublinguale, intranasale of intraveneuze weg toegediend, om zo snel mogelijk het stimulerende effect te bereiken. Dit is niet zonder risico, want in hogere dosis of bij overdosering kan venlafaxine gepaard gaan met potentieel zeer ernstige ongewenste effecten: thoracale pijn, hypertensie, verlenging van het QT-interval, tachycardie en agitatie, maar ook bradycardie, hypotensie, spierzwakte met een verhoogd risico op vallen, slaperigheid, duizeligheid, convulsies, coma en zelfs overlijden<sup>1,2,3</sup>. Vaak gaat het misbruik gepaard met afhankelijkheid van andere middelen, zoals opioïden, cannabis, cocaïne en midazolam. Het lijkt dan ook aangewezen uiterst voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van venlafaxine bij een voorgeschiedenis van middelenmisbruik.

### Algemene bronnen

- 1 La Revue Prescrire. Venlafaxine: abus et toxicomanies. Février 2019 , 39 (424) : p. 113.
- 2 Leonard JB et al. Characterization of intentional-abuse venlafaxine exposures reported to poison control centers in the United States. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2019;45(4):421-426. DOI: 10.1080/00952990.2019.1599382
- 3 Martindale. The complete drug reference. Venlafaxine hydrochloride. Geraadpleegd op 6 september 2019.
- 4 Farmacotherapeutisch Kompas (FTK). Venlafaxine. Geraadpleegd op 6 september 2019.

## Reactie van de Belgian Menopause Society op het artikel “Hormonale substitutietherapie en verhoogd risico van invasieve borstkanker” verschenen in Folia november 2019

In de Folia van november 2019 bespreken we een meta-analyse, verschenen in *The Lancet*, over het risico van borstkanker bij vrouwen op hormonale substitutietherapie (HST).

De *Belgian Menopause Society* (BMS) heeft in een brief aan de BCFI-redactie (zie ‘+ meer info’) een aantal bezwaren en kritische bedenkingen geuit.

De belangrijkste discussiepunten zijn de volgende.

- In deze meta-analyse wegen de resultaten van de *Million Women Study*, een zeer grote observationele studie, zeer sterk door.
- In de meta-analyse wegen de resultaten van de gerandomiseerde studies zoals de *Women’s Health Initiative* (WHI) met enkel oestrogenen, en studies met tibolon, te weinig door in het geheel van geïnccludeerde studies; ook een aantal observationele studies die geen toename van het risico van borstkanker tonen, worden niet geïnccludeerd.
- De HST-producten toegepast in de geïnccludeerde studies zijn niet meer diegene die vandaag in België gebruikt worden in het kader van HST.
- Globaal is de zorg van de BMS dat vrouwen die wel degelijk baat hebben van HST, door onze publicatie afgeschrikt worden en hierdoor inboeten op hun levenskwaliteit.

Overigens is de BMS het wel eens met onze stelling dat het voorschrijven van HST dient te gebeuren volgens indicatie (aanwezigheid van matig ernstige tot ernstige menopauzale klachten) en in overleg met de patiënte.

De BCFI-redactie selecteerde deze meta-analyse omdat ze aansluit bij een reële bezorgdheid die leeft bij het grote publiek en de medische wereld. Het feit dat de meta-analyse gepubliceerd werd in een toptijdschrift en door een groep met grote expertise zonder bekende belangenconflicten, steunde ons hierbij.

Het doel van de meta-analyse was vooral de langetermijneffecten van HST proberen te objectiveren, d.w.z. de effecten bij gebruik gedurende meerdere jaren, maar ook de effecten in de jaren na stoppen van de HST (risicoberekening gebeurde over een periode van 20 jaar). Gerandomiseerde studies zijn hiervoor niet het meest geschikt. Gerandomiseerde studies leveren de beste evidentie over werkzaamheid, maar hun belangrijkste zwaktes zijn hun relatief korte duur, de vaak geselecteerde patiëntenpopulatie en beperkte patiëntenaantallen. Om langtermijn ongewenste effecten, zeldzame ongewenste effecten en gebruik in *real life*-omstandigheden te bestuderen wordt beroep gedaan op observationele studies zoals de *Million Women Study*. Ook opvolgstudies van gerandomiseerde studies (patiënten uit de WHI-studie werden bijvoorbeeld nog opgevolgd na afsluiten van de studie) moeten beschouwd worden als observationele studies, en kregen in de meta-analyse logischerwijs geen groter gewicht. Observationele studies hebben uiteraard specifieke potentiële zwaktes (risico van *bias* en versturende variabelen). Groeperen van studies in een meta-analyse kan dan ook interessant zijn: geven de verschillende studies analoge signalen?

Zoals we aangeven in ons Folia-artikel geeft de meta-analyse twee belangrijke boodschappen, een positieve en een minder positieve. De positieve boodschap is dat er bij vaginaal gebruik van oestrogenen geen signaal is van een verhoogd kankerrisico. Ook kortetermijngebruik (minder dan 1 jaar) van HST (oraal of transdermaal) geeft geen verhoogd kankerrisico. De minder positieve boodschap is dat langetermijngebruik van HST (oraal of transdermaal), zeker bij gebruik gedurende 5 jaar of meer, een lichte stijging geeft van invasieve borstkankers. De cijfers staan in ons artikel en kunnen met de patiënte besproken worden.

De boodschap van ons Folia-artikel is niet dat HST in alle gevallen te mijden is: HST blijft de meest



efficiënte aanpak van de menopauzale klachten wanneer ze interfereren met de levenskwaliteit. Regelmatige herevaluatie van de klachten en van de risico-batenverhouding is aan de orde. Langetermijntoediening van HST (gedurende 5 à 10 jaar) bij bepaalde risicogroepen voor andere doeleinden, zoals osteoporosepreventie, is van een heel andere orde. Zeker bij dit langetermijngebruik moeten de mogelijke voordelen goed afgewogen worden ten opzichte van de mogelijke risico's, in samenspraak met de patiënte.

Goed om te weten

## Sporen van NDMA in metforminestalen buiten de EU – Persbericht van het EMA

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent een persbericht gepubliceerd naar aanleiding van de detectie van kleine hoeveelheden N-nitrosodimethylamine (NDMA) in enkele loten van metforminespecialiteiten buiten de Europese Unie (EU). Een persbericht daarover is ook te vinden op de website van het FAGG. De hoeveelheid NDMA (potentieel carcinogeen) gevonden in de stalen, is zeer laag en waarschijnlijk lager dan die aanwezig in bepaalde voedingsmiddelen of water.

**Op dit moment raadt het EMA af dat patiënten hun metforminebehandeling zouden stoppen, omdat de negatieve gevolgen van stoppen van de behandeling (inadequate glykemieregeling) veel groter zijn dan de risico's verbonden aan de lage NDMA-waarden die in de stalen gevonden zijn.**

We hebben reeds gepubliceerd over de aanwezigheid van NDMA in stalen van sartanen en ranitidine, en over de vraag van het EMA om alle geneesmiddelen in de EU te controleren op de aanwezigheid van NDMA [zie Goed om te weten-bericht van 17/09/2019 en Folia november 2019]. Ter herinnering: men neemt aan dat nitrosamines kunnen gevormd worden tijdens het productieproces, onder bepaalde omstandigheden en bij gebruik van bepaalde oplosmiddelen, reagentia en andere hulpstoffen. Voor meer informatie hierover, zie een document van het EMA daarover. Een analyse van stalen van metforminespecialiteiten in de EU is lopende, en de resultaten zullen bekend gemaakt worden van zodra beschikbaar. We houden u op de hoogte.

### Algemene bronnen

1 6 december 2019. EMA update on metformin diabetes medicines. EMA/660975/2019

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines>

2 10 december 2019. Diabetesgeneesmiddelen met metformine: sporen van een nitrosamineonzuiverheid gedetecteerd:

[https://www.fagg.be/nl/news/diabetesgeneesmiddelen\\_met\\_metformine\\_sporen\\_van\\_een\\_nitrosamineonzuiverheid\\_gedetected](https://www.fagg.be/nl/news/diabetesgeneesmiddelen_met_metformine_sporen_van_een_nitrosamineonzuiverheid_gedetected)

3 19 september 2019. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. EMA/189634/2019.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf)

## Recente informatie januari 2020

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- melatonine

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- doravirine et doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil

### Schrappingen

- clobetason voor lokaal gebruik
- injecteerbare collagenasen
- samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid

### Langdurige onbeschikbaarheden

- cefadroxil siroop
- seleniumsulfide

### Andere wijzigingen

- Medische noodprogramma's

▼: 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

#### melatonine (Mélatonine Pharma Nord®)

**Plaatsbepaling:** een nieuwe specialiteit op basis van **melatonine met normale vrijstelling** (Mélatonine Pharma Nord®, hoofdstuk 10.1.3) heeft als indicatie de kortetermijnbehandeling van *jetlag* bij volwassenen. Er bestond al een specialiteit op basis van melatonine met verlengde afgifte met enkel "slapeloosheid" als indicatie.

**Het BCFI is van oordeel** dat melatonine in deze nieuwe indicatie symptomen lijkt te verbeteren die verband houden met *jetlag* (vermoeidheid en rusteloosheid), maar niet de slaap. Hoewel de meest voorkomende ongewenste effecten van melatonine mild zijn, zijn andere mogelijk ernstiger. Het risico op geneesmiddeleninteracties is groot.

#### Werkzaamheid

- Melatonine lijkt symptomen te verbeteren die verband houden met *jetlag* (vermoeidheid en rusteloosheid), maar niet de slaap.
- Er bestaat geen vergelijkende studie met andere medicatie voorgesteld bij *jetlag*.

#### Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten (1-10%) zijn hoofdpijn en slaperigheid (zie ook Folia april 2019).
- Melatonine kan de frequentie van de aanvallen verhogen bij patiënten met convulsies. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een auto-immuunziekte, aangezien exacerbaties beschreven zijn na het innemen van melatonine.
- Op dit moment zijn er geen gegevens over een mogelijk risico op gewenning of afhankelijkheid.
- Met melatonine zijn verschillende geneesmiddeleninteracties mogelijk. Het is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3).
- De combinatie met andere hypnotica kan hun sederende en ongewenste effecten vergroten. In één studie was er een verhoogd risico van slaperigheid in de ochtend, misselijkheid, verwarring en verminderde activiteit wanneer melatonine gecombineerd werd met zolpidem, vergeleken met zolpidem alleen.
- Melatonine moet na aankomst op de bestemming worden ingenomen op het gewoonlijke uur van slapengaan (niet voor 20u en niet na 4u, lokale tijd) en op afstand van de maaltijd: minstens 2u voor

of na de maaltijd, 3u bij diabetespatiënten.<sup>1,2,3</sup>

**Dosering** 1 tablet per dag gedurende maximum 5 dagen

**Kostprijs** 20€ voor 30 tabletten, niet terugbetaald op 1 januari 2020

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### doravirine (Pifeltro<sup>®</sup>▼) en doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil (Delstrigo<sup>®</sup>▼)

**Doravirine** is een nieuw antiretroviraal middel van de klasse van de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI), geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van HIV-1. Het is verkrijgbaar als monopreparaat (Pifeltro<sup>®</sup>▼, hoofdstuk 11.4.3.1.3) of in combinatie met lamivudine en tenofovir disoproxil (Delstrigo<sup>®</sup>▼<sup>†</sup>, hoofdstuk 11.4.3.1.4.).

#### Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten (1-10%) zijn: slaapstoornissen, depressie, hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, maagdarfstoornissen, huiduitslag, vermoeidheid.
- Net als bij andere antiretrovirale middelen is een immuunreacteringsyndroom mogelijk (zie Folia februari 2019).
- Doravirine is een substraat van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met andere potente inductoren van CYP3A4 is gecontra-indiceerd (onder andere sint-janskruid, carbamazepine, fenytoïne, zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Wat de combinatie Delstrigo<sup>®</sup> betreft, zijn de ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties ook die van lamivudine en tenofovir disoproxil. De combinatie wordt afgeraden bij matige nierinsufficiëntie (<sup>†</sup>).<sup>4,5</sup>

**Dosering** Pifeltro<sup>®</sup> of Delstrigo<sup>®</sup>: 1 tablet per dag

#### Kostprijs

- Pifeltro<sup>®</sup> 335€ voor een behandeling van een maand, terugbetaald in<sup>†</sup>
- Delstrigo<sup>®</sup> 524€ voor een behandeling van een maand, terugbetaald in<sup>†</sup>

## Schrapingen

### clobetason voor lokaal gebruik (Eumovate<sup>®</sup>)

**Clobetason voor lokaal gebruik (Eumovate<sup>®</sup>, hoofdstuk 15.2.3)** is uit de markt genomen. Andere matig sterke corticosteroiden zijn beschikbaar voor de lokale behandeling van inflammatoire of proliferatieve huidaandoeningen. **Het BCFI herinnert eraan** dat hoe sterker het corticosteroid is, hoe korter de behandelingsduur moet zijn. Het gebruik van sterke corticosteroiden op het aangezicht en bij jonge kinderen moet vermeden worden.

### injecteerbare collagenasen (Xiapex<sup>®</sup>)

**Injecteerbare collagenasen (Xiapex<sup>®</sup>, hoofdstuk 9.6)** zijn uit de markt genomen. Ze werden aangeboden als lokale injecties voor de behandeling van de ziekte van Dupuytren en bij de ziekte van Peyronie.

### Preparaten tegen hoest en verkoudheid

Sinds 1 januari 2020 zijn samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid (hoofdstuk 4.2.3.) uit de markt genomen. Het gaat om de volgende officinale bereidingen en specialiteiten: **Acatar<sup>®</sup>, Broncho-Pectoralis Pholcodine<sup>®</sup>, Inalpin<sup>®</sup>, Baume pulmonaire<sup>®</sup>, Noscaflex Expectorans<sup>®</sup> en Toplexil<sup>®</sup>** (zie ook

Goed om te weten van 17 december 2019 en het persbericht van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

## Langdurige onbeschikbaarheden

### cefadroxil siroop (Duracef®)

**Duracef® siroop** (hoofdstuk 11.1.1.2.1) is sinds januari 2020 "voor lange tijd onbeschikbaar". Er is dus geen cefadroxil in siroop meer beschikbaar, en er is geen andere vorm geschikt voor kinderen. Volgens de nieuwe richtlijnen van BAPCOC voor de aanpak van infecties in de ambulante zorg (editie 2019) wordt cefadroxil in volgende gevallen voorgesteld bij kinderen: (1) als eerste keuze wanneer bij acute keelpijn een antibacteriële behandeling noodzakelijk is; amoxicilline kan als alternatief gebruikt worden, en (2) als tweede keuze wanneer bij impetigo een orale antibacteriële behandeling noodzakelijk is; in deze indicatie is flucloxacilline de eerste keuze.

### seleniumsulfide (Selsun®)

**Seleniumsulfide shampoo (Selsun®)**, hoofdstuk 15.1.3) is onbeschikbaar tot augustus 2020. Deze specialiteit wordt voorgesteld voor de behandeling van seborroe van de behaarde hoofdhuid en pityriasis versicolor. Ketoconazol shampoo is een alternatief.

## Andere wijzigingen

### Medische noodprogramma's

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Goed om te weten van 6/11/2019.
- Nivolumab (Opdivo®▼, hoofdstuk 13.6) en trastuzumab emtansine (Kadcyla®▼, hoofdstuk 13.6) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) 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 (Opdivo® en Kadcyla®).

## Specifieke bronnen

- 1 Mélatonine Pharma Nord®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 2 Mélatonine et les troubles du sommeil : pas mieux qu'un placebo. La Revue Prescrire, juillet-août 2006, 26 (274) ; 526
- 3 Melatonin : Safe, but Ineffective for Some Sleep Disorders. NEJM JWatch, April 2006
- 4 Pifeltro®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 5 Delstrigo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, voor het laatst geraadpleegd op 6 januari 2020

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Psoriasis van medicamenteuze oorsprong □

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte. Plaque psoriasis is de meest voorkomende vorm. Ernstigere vormen zoals *arthritis psoriatica*, *psoriasis pustulosa* en *psoriasis erythrodermica* kunnen ook optreden, maar zijn zeldzamer [zie ook Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019)]. Psoriasis heeft geen bekende oorzaak. Genetische, immunologische, infectieuze, psychologische en omgevingsfactoren zijn genoemd. Bepaalde geneesmiddelen kunnen ook de oorzaak zijn van psoriasis.

**La Revue Prescrire<sup>1</sup> heeft recent de geneesmiddelen opgelijst die in verband zijn gebracht met optreden of verergeren van psoriasis.** Onderstaande **tabel** geeft een overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen daaromtrent. De gegevens zijn voornamelijk afkomstig van case-reports, waarbij de causaliteit werd ingeschat op basis van een "dechallenge" (psoriasis verdwenen na het stoppen van het geneesmiddel) en een eventuele positieve "rechallenge" (opnieuw optreden in geval van herstarten van het verdachte geneesmiddel).

**Het oorzakelijk verband** tussen de inname van een geneesmiddel en psoriasis is soms moeilijk vast te stellen, omdat het klinisch beeld van psoriasis van medicamenteuze oorsprong gelijkaardig is aan psoriasis van niet-medicamenteuze oorsprong, en psoriasis soms lang na de start van de behandeling kan optreden (van enkele weken tot enkele jaren).

**De stopzetting van het verantwoordelijke geneesmiddel** maakt in het algemeen een verbetering of het verdwijnen van de psoriasis mogelijk, maar dit duurt soms lang. Soms is een lokale of systemische behandeling van de psoriasis noodzakelijk.

Wanneer geconfronteerd met een niet-doeltreffende behandeling van psoriasis, moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden. Vaak is de behandeling van de psoriasis immers weinig of niet werkzaam zolang het verantwoordelijke geneesmiddel wordt voortgezet.

**In de praktijk.** Als psoriasis optreedt of verergert, of als de behandeling ervan niet werkzaam is, moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden. De noodzaak om het verdachte geneesmiddel te stoppen moet geëvalueerd worden in functie van het veroorzaakte ongemak, de risico-batenverhouding van het geneesmiddel en de beschikbare alternatieven. Er moet ook rekening gehouden worden met de soms lange termijn om een verbetering van psoriasis te bekomen.

### Tabel. De belangrijkste geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met optreden of verergeren van psoriasis (niet-exhaustieve lijst)<sup>1</sup>

- Antihypertensiva:
  - $\beta$ -blokkers (inclusief oculaire vorm; termijn van optreden soms lang, tot 12 maanden na de start van het geneesmiddel)
  - ACE-inhibitoren (gemiddelde termijn van optreden: 6 weken na de start van het geneesmiddel)
  - sartanen (meestal in het eerste jaar van de behandeling)
  - calciumantagonisten
- Lithium (termijn van verschillende maanden), bupropion
- Geneesmiddelen bij infecties: terbinafine, tetracyclines, voriconazol
- Immunomodulatoren: TNF-remmers [zie Folia juli 2019; termijn van optreden tussen enkele weken en enkele jaren na de start van het geneesmiddel, meestal in het eerste jaar van de behandeling], abatacept, interferonen\*, leflunomide, ustekinumab
- Diverse antitumorale middelen: avelumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, thalidomide, imiquimod, tyrosinekinaseremmers zoals imatinib

\* volgens de standaardwerken Martindale (online versie) en Meyler's Side Effects of Drugs (editie 16) zijn gevallen van (exacerbatie van) psoriasis gemeld met de verschillende interferonen (interferon alfa, beta en gamma). Het risico lijkt het best gedocumenteerd voor interferon alfa.

**Nota:** abrupt stoppen van een corticosteroïd systemisch of lokaal kan leiden tot exacerbaties van psoriasis door een rebound-effect, in het bijzonder van *psoriasis erythrodermica* of gegeneraliseerde *psoriasis pustulosa*.

## Specifieke bronnen

1 Psoriasis d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2019; 39: 745-9

### 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.