

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2021

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### GOED OM TE WETEN

Gebruik van gliflozinen bij hartfalen of nierlijden buiten de indicatie diabetes

In 3 recent gepubliceerde studies wordt een voordeel op cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit van gliflozinen ten opzichte van placebo aangetoond bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie enerzijds en patiënten met chronische nierinsufficiëntie anderzijds, al dan niet in aanwezigheid van diabetes. Verder onderzoek is nodig om de plaats van de gliflozinen te bepalen in deze indicaties bij patiënten zonder diabetes.

Hormonale substitutietherapie: nested case-control onderzoek bevestigt een licht verhoogd risico op borstkanker

De resultaten van een *nested case-control* onderzoek over hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen bevestigen dat er een verhoogd risico op borstkanker is met oestroprogestagene associaties en een zeer licht verhoogd risico met oestrogeen-alleen, maar geen verhoogd risico met vaginaal toegediende oestrogenen.

COVID-19: tweede m-RNA vaccin: studieresultaten en “voorwaardelijke vergunning” door het EMA

COVID-19: KCE-beslissingsboom voor de thuiszorg van patiënten met ernstige COVID-19 in geval van verzadiging van de ziekenhuizen

### 80+

Post-myocardinfarct en hartfalen met gedaalde ejectiefractie: aanpassingen in het Formularium Ouderenzorg.

### AUDITORIUM

Auditorium: accreditering ziekenhuisapothekers goedgekeurd

Een nieuwe MedicatieQuiz – Nieuwjaar 2021

**RECENTE INFORMATIE:** januari 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen



#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- Vaccin tegen COVID-19 (Comirnaty®▼)
- Vinceel®



#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- brolucizumab (Beovu®▼)
- filgotinib (Jyseleca®▼)



#### Nieuwigheden in de oncologie

- lorlatinib (Lorviqua® ▼)



#### Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- lesinurad (Zurampic®)
- Oestrogenen + bazedoxifeen (Duavive®)
- ocriplasmine (Jetrea®)
- inosine-pranobex (Isoprinosine®)

#### Andere wijzigingen

- Ranitidine: schorsing van de vergunning
- Direct Healthcare Professional Communications

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

## **GENEESMIDDELENBEWAKING**

### **Interactie citalopram en omeprazol: risico van plotse dood?**

Een observationele studie suggereert een toename van het risico van plotse dood bij gelijktijdig gebruik van citalopram en omeprazol. Wat betekenen deze resultaten?

## Deze maand in de Folia

In cardiovasculaire veiligheidsstudies met gliflozinen, inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2), waren er aanwijzingen voor beschermende effecten van deze geneesmiddelen op de cardiale en renale functies bij patiënten met diabetes. Recente studies wijzen ook op een gunstig effect van dapagliflozine en empagliflozine bij patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie zonder diabetes. Er werd ook een voordeel van dapagliflozine aangetoond bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken albuminurie zonder diabetes. Hoewel er nog vragen zijn over de methodologie en de duur van de studies, kunnen bepaalde gliflozinen een plaats hebben in de tweedelijnsbehandeling van hartfalen, en misschien van nierinsufficiëntie, buiten de indicatie diabetes.

Verschillende recente publicaties bespreken het risico van borstkanker bij gebruik van hormonale substitutietherapie (HST). Een nieuwe case-control studie bevestigt een licht verhoogd risico van borstkanker met oestroprogestagene associaties bij postmenopauzale vrouwen.

Inzake de behandeling van COVID-19 wordt de actualiteit gedomineerd door de komst van de vaccins. We bespreken de gegevens over het tweede vaccin met messenger-RNA, het mRNA-1273 vaccin van Moderna Biotech.

Goed om te weten

## Gebruik van gliflozinen bij hartfalen of nierlijden buiten de indicatie diabetes

In cardiovasculaire veiligheidsstudies bij patiënten met diabetes, waren er voor bepaalde gliflozinen aanwijzingen voor cardiovasculaire en renale voordelen. De vraag rijst of deze geneesmiddelen ook een gunstig effect kunnen hebben bij patiënten met hartfalen of chronische nierinsufficiëntie zonder diabetes.

Cardiovasculaire voordelen werden onderzocht in twee studies bij patiënten met symptomatisch **hartfalen met gedaalde ejectiefractie** ondanks een basistherapie volgens de richtlijnen, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2. Deze studies toonden ten opzichte van placebo een voordeel van het toevoegen van respectievelijk **dapagliflozine** en **empagliflozine** op een samengesteld eindpunt van hospitalisaties wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. De Amerikaanse en Europese Geneesmiddelenautoriteiten keurden de indicatie “hartfalen met gedaalde ejectiefractie” reeds goed voor dapagliflozine. De plaats van de gliflozinen in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden, ook ten opzichte van de andere tweedelijnsbehandelingen.

Renale voordelen werden onderzocht in één studie bij patiënten met **chronische nierinsufficiëntie** en belangrijke albuminurie, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2. Deze studie toont een voordeel ten opzichte van placebo van het toevoegen van **dapagliflozine** aan een behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen op een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale mortaliteit. De vroegtijdige stopzetting van de studie en het feit dat patiënten zonder diabetes slechts een derde van de studiepopulatie uitmaakten, bemoeilijken de interpretatie van de studieresultaten, zeker voor de subgroep zonder diabetes.

Bij het uitbreiden van de indicaties van de gliflozinen naar patiënten zonder diabetes, moet zeker rekening gehouden worden met de zeldzame doch ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met deze moleculen (amputaties, diabetische ketoacidose, gangreen van Fournier).

De cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) bij patiënten met diabetes wezen op een mogelijk cardiovasculair voordeel van deze geneesmiddelen, dat vooral veroorzaakt werd door een gunstig effect op het aantal hospitalisaties ten gevolge van hartfalen, maar niet door een afname van het aantal ischemische events (zie Folia mei 2019). Deze cardiovasculaire veiligheidsstudies wezen ook op een mogelijk renaal voordeel van de gliflozinen (zie Folia mei 2019), wat later in één studie met specifieke renale eindpunten werd bevestigd voor canagliflozine (zie Folia oktober 2019). De vraag wordt gesteld of dit gunstige effect op hartfalen en de nierfunctie zich eveneens voordoet bij patiënten zonder diabetes. Het voorbije jaar werden verschillende studies gepubliceerd die de plaats van de gliflozinen onderzochten bij patiënten met hartfalen en patiënten met chronische nierinsufficiëntie, al dan niet met diabetes.

### Gliflozinen bij hartfalen

De werkzaamheid van de gliflozinen bij patiënten met hartfalen (al dan niet in aanwezigheid van diabetes) werd onderzocht in 2 studies: de DAPA-HF-studie<sup>1</sup> met dapagliflozine (2019) en de EMPEROR-Reduced-studie<sup>2</sup> met empagliflozine (2020). Deze studies onderzochten de meerwaarde ten opzichte van placebo van het toevoegen van een gliflozine aan de klassieke behandeling van patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie ( $\leq 40\%$ ) en met hartfalensymptomen NYHA-klasse II tot IV. De vooraf bestaande behandeling volgde de richtlijnen en bestond uit een medicamenteuze behandeling (met een  $\beta$ -blokker en een ACE-inhibitor of sartaan, een diureticum en in de meeste gevallen ook een aldosteronantagonist) en zo nodig de implantatie van een defibrillator of pacemaker. Beide studies includeerden zowel patiënten met als zonder diabetes; in beide studies had ongeveer de helft van de patiënten diabetes.

Beide studies tonen ten opzichte van placebo een significant voordeel van het toevoegen van een

gliflozine op een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties ten gevolge van hartfalen. De absolute winst bedraagt ongeveer 5% na een studieduur van ongeveer anderhalf jaar, wat over deze studieduur een number needed to treat (NNT) van rond de 20 geeft. In vooraf gespecificeerde subgroep analyses werden deze effecten zowel aangetoond bij de patiënten met diabetes als bij de patiënten zonder diabetes. In de DAPA-HF-studie was er ook op beide componenten van het primaire eindpunt en op de globale mortaliteit een voordeel voor dapagliflozine ten opzichte van placebo. In de EMPEROR-Reduced-studie was er enkel een voordeel voor empagliflozine op het aantal hospitalisaties ten gevolge van hartfalen, maar niet op de cardiovasculaire of globale mortaliteit. In de EMPEROR-Reduced-studie waren er ook op renaal vlak voordelen voor empagliflozine ten opzichte van placebo.

Met uitzondering van een hogere incidentie van ongecompliceerde (schimmel)infecties ter hoogte van de genitale tractus met empagliflozine in de EMPEROR-Reduced-studie, werd er in geen van beide studies een toename vastgesteld van ongewenste effecten vergeleken met placebo (dus ook niet van hypoglykemie of volumedepletie of van eerder beschreven ongewenste effecten van de gliflozinen zoals fracturen en amputaties). Er waren 3 gevallen van diabetische ketoacidose (alle met dapagliflozine) en geen gevallen van gangreen van Fournier in de gliflozinegroepen; in de placebogroepen waren er geen gevallen van diabetische ketoacidose, maar in de placebogroep in de DAPA-HF-trial was er wel 1 geval van gangreen van Fournier.

	DAPA-HF <sup>1</sup>	EMPEROR-Reduced <sup>2</sup>
<b>Opzet</b>	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord
<b>Interventie</b>	Dapagliflozine 10 mg 1/d vs placebo	Empagliflozine 10 mg 1/d vs placebo
<b>Patiënten</b>	4.744 patiënten <ul style="list-style-type: none"> <li>Hartfalen met gedaalde ejectiefractie (<math>\leq</math> 40%)</li> <li>Gemiddeld 66j oud</li> <li>23% vrouwen</li> <li>42% DM type 2</li> <li>Gemiddelde LVEF: 31%</li> <li>67% NYHA II, 32% NYHA III, 1% NYHA IV</li> </ul>	3.730 patiënten <ul style="list-style-type: none"> <li>Hartfalen met gedaalde ejectiefractie (<math>\leq</math> 40%)</li> <li>Gemiddeld 67j oud</li> <li>24% vrouwen</li> <li>50% DM type 2</li> <li>Gemiddelde LVEF: 27%</li> <li>75% NYHA II, 24% NYHA III, 0,5% NYHA IV</li> </ul>
<b>Mediane follow up</b>	18,2 maanden	16 maanden
<b>Primair eindpunt</b>	Verslechtering hartfalen (hospitalisatie of ongepland spoedbezoek voor hartfalen) of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>16,3% met dapagliflozine vs 21,2% met placebo</li> <li>HR 0,74 (95%-BI: 0,65 tot 0,85)</li> <li>NNT (over studieduur): 21</li> </ul>	Hospitalisatie voor achteruitgang hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>19,4% met empagliflozine vs 24,7% met placebo</li> <li>HR 0,75 (95%-BI: 0,65 tot 0,86)</li> <li>NNT (over studieduur): 19</li> </ul>
<b>Secundaire eindpunten</b>	Hospitalisaties voor hartfalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>9,7% met dapagliflozine vs 13,4% met placebo</li> <li>HR 0,70 (95%-BI: 0,59 tot 0,83)</li> </ul> Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>9,6% met dapagliflozine vs 11,5% met placebo</li> <li>HR 0,82 (95%-BI: 0,69 tot 0,98)</li> </ul> Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>11,6% met dapagliflozine vs 13,9% met placebo</li> <li>HR 0,83 (95%-BI: 0,71 tot 0,97)</li> </ul> Samengesteld renaal eindpunt (aangehouden belangrijke reductie van de GFR, terminaal nierfalen, renale mortaliteit): <ul style="list-style-type: none"> <li>1,2% met dapagliflozine vs 1,6% met placebo</li> <li>HR 0,71 (95%-BI: 0,44 tot 1,16)</li> </ul>	Hospitalisaties voor hartfalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>13,2% met empagliflozine vs 18,3% met placebo</li> <li>HR 0,69 (95%-BI: 0,59 tot 0,81)</li> </ul> Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>10,0% met empagliflozine vs 10,8% met placebo</li> <li>HR 0,92 (95%-BI: 0,75 tot 1,12)</li> </ul> Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>13,4% met empagliflozine vs 14,2% met placebo</li> <li>HR 0,92 (95%-BI: 0,77 tot 1,10)</li> </ul> Samengesteld renaal eindpunt (dialyse, niertransplantatie of aangehouden belangrijke reductie van de GFR): <ul style="list-style-type: none"> <li>1,6% met empagliflozine vs 3,4% met placebo</li> <li>HR 0,50 (95%-BI: 0,32 tot 0,77)</li> </ul>

Op basis van de resultaten van de DAPA-HF-studie keurden de Amerikaanse en Europese Geneesmiddelenautoriteiten het gebruik van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie goed<sup>3</sup>. Voor empagliflozine is dit nog niet het geval.

### Commentaar van het BCFI

- De studiepopulatie bestond vooral uit relatief jonge patiënten (gemiddeld 67 jaar) met NYHA-klasse II-symptomen. Ouderen en patiënten met NYHA-klasse IV-symptomen waren ondervertegenwoordigd.

- De studieduur van 1,5 jaar was vrij kort, waardoor er onzekerheid blijft bestaan over de werkzaamheid en vooral veiligheid van de gliflozinen in deze indicatie op lange termijn. Voor de detectie van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten was de studieduur te kort en het aantal geïnccludeerde patiënten te klein.
- Sommige commentatoren wijzen erop dat er bij een aantal patiënten in de studies wellicht nog ruimte was om de basisbehandeling verder op te titreren, zich baserend op de gerapporteerde gemiddelde klinische parameters (bloeddruk, hartritme) bij aanvang van de studie<sup>4,5</sup>. In de praktijk is het echter niet steeds haalbaar deze strikte streefwaarden uit de richtlijnen te bereiken. Het gebruik van geneesmiddelen voor hartfalen was hoog (zowel RAAS-inhibitoren als  $\beta$ -blokkers werden gebruikt door meer dan 95% van de patiënten en aldosteronantagonisten door 71%) en ook het gebruik van defibrillatoren (26-31%) en pacemakers (7-12%) was hoog. Men kan dus wel spreken van een volgens de huidige richtlijnen adequaat behandelde studiepopulatie.
- Voor het feit dat er met dapagliflozine wél en met empagliflozine geen voordeel op cardiovasculaire en globale mortaliteit gezien wordt, is er geen duidelijke verklaring. De auteurs van de EMPEROR-Reduced-studie wijzen erop dat in de cardiovasculaire veiligheidsstudies het voordeel met empagliflozine immers minstens even groot was als met dapagliflozine, zo niet groter (indirecte vergelijkingen). Een mogelijke verklaring kan zijn dat de patiënten in de EMPEROR-Reduced-studie gemiddeld ernstiger hartfalen hadden.
- Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan, een andere therapeutische optie bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks adequate basistherapie, was laag in beide studies (10% in DAPA-HF en 20% in EMPEROR-Reduced). Volgens vooraf gespecificeerde subgroepanalyses bleef het gunstige effect van de gliflozinen ten opzichte van placebo behouden bij patiënten die ook met sacubitril/valsartan behandeld werden. Deze groep is echter te klein omgefundeerde uitspraken te doen over de werkzaamheid en veiligheid van co-administratie van deze beide geneesmiddelen. De vraag welke van beide therapeutische opties (vervangen van ACE-inhibitor of sartaan door het complex sacubitril/valsartan of toevoegen van een gliflozine aan de behandeling) de voorkeur verdient bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks adequate basistherapie, kan in afwezigheid van direct vergelijkende studies niet beantwoord worden.
- Er zijn geen gegevens over patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracctie.

Samenvattend kunnen we stellen dat dapagliflozine en empagliflozine bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectionfracctie, al dan niet met diabetes, die ondanks optimale basisbehandeling volgens de richtlijnen symptomatisch blijven, een aanvulling kunnen betekenen voor het therapeutisch arsenaal in de tweede lijn. Meer en vooral langere studies, die meer ouderen en patiënten met ernstig hartfalen includeren, eventueel louter bij patiënten zonder diabetes, zijn nodig om een duidelijk beeld te krijgen van de plaats van de gliflozines bij hartfalen. De grote internationale cardiologische verenigingen hebben zich nog niet uitgesproken over de plaats van de gliflozinen in de behandeling van hartfalen.

### Gliflozinen bij chronische nierinsufficiëntie

De DAPA-CKD-studie is de eerste studie met dapagliflozine met renale eindpunten als primaire eindpunten. Het is ook de eerste studie met een gliflozine bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die naast patiënten met diabetes ook patiënten zonder diabetes includeerde<sup>6</sup>. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (eGFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte) en belangrijke albuminurie (urinaire albumine/creatinine ratio  $\geq$  200 mg/g), die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan, werd het effect van het toevoegen van dapagliflozine 10 mg aan de behandeling onderzocht ten opzichte van placebo.

De studie werd na een mediane follow-up van 2,4 jaar vroegtijdig stopgezet wegens een duidelijk gunstig effect voor dapagliflozine ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt (een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale mortaliteit). Een absolute winst van iets meer dan 5% werd vastgesteld (NNT = 19 over 2,4 jaar). In vooraf gespecificeerde subgroepanalyses bleek dit gunstige effect zowel aanwezig bij patiënten met als zonder diabetes. Hoewel het verschil op vlak van cardiovasculaire mortaliteit tussen beide groepen niet significant was en er te weinig events waren om een verschil op vlak van renale mortaliteit te beoordelen, werd toch een verschil op vlak van globale mortaliteit (secundair eindpunt) aangetoond in het voordeel van dapagliflozine.

Globaal werd er in de studie geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen gezien. Er waren significant meer gevallen van volumedepletie in de dapagliflozine-groep en significant meer gevallen van hypoglykemie en renale ongewenste effecten in de placebogroep. Er waren geen gevallen van diabetische ketoacidose of Fournier-gangreen in de dapagliflozine-groep, maar wel in de placebogroep (respectievelijk 2 en 1).

DAPA-CKD <sup>6</sup>	
Opzet	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord
Interventie	Dapagliflozine 10 mg 1/d vs placebo
Patiënten	4.304 patiënten <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (10% met eGFR &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 31% met eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 44% met eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 15% met eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>urinaire albumine/creatinine ratio tussen 200 en 5.000 mg/g</li> <li>Gemiddeld 62 j oud</li> <li>33% vrouwen</li> <li>67% DM type 2</li> <li>98% gebruikt reeds een ACE-inhibitor of sartaan</li> </ul>
Mediane follow up	2,4 jaar (vroegtijdig stopgezet)
Primair eindpunt	Ernstige achteruitgang nierfalen (vermindering met minstens 50% van de eGFR of diagnose van eindstadium nierlijden (dialysoodzaak, niertransplantatie of eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lichaamsoppervlak)) of cardiovasculaire of renale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>9,2% met dapagliflozine vs 14,5% met placebo</li> <li>HR 0,61 (95%BI: 0,51 tot 0,72)</li> <li>NNT (over studieduur): 19</li> </ul>
Secundaire eindpunten	Vermindering met minstens 50% van de eGFR of diagnose van eindstadium nierlijden of renale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>6,6% met dapagliflozine vs 11,3% met placebo</li> <li>HR 0,56 (95%-BI: 0,45 tot 0,68)</li> </ul> Hospitalisaties wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>4,6% met dapagliflozine vs 6,4% met placebo</li> <li>HR 0,71 (95%-BI: 0,55 tot 0,92)</li> </ul> Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>3,0% met dapagliflozine vs 3,7% met placebo</li> <li>HR 0,81 (95%-BI: 0,58 tot 1,12)</li> </ul> Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>4,7% met dapagliflozine vs 6,8% met placebo</li> <li>HR 0,69 (95%-BI: 0,53 tot 0,88)</li> </ul>

## Commentaar van het BCFI

- De vroegtijdige stopzetting van de studie bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Vroegtijdig stopzetten leidt vaak tot een overschatting van de resultaten.
- De subgroep van patiënten met diabetes was niet zo groot; slechts een derde van de geïncludeerde patiënten had geen diabetes.
- Reeds in het abstract wijzen de auteurs op een significante afname van de globale mortaliteit (secundair eindpunt) in de dapagliflozine-groep. Dit is vreemd, aangezien er geen significant verschil werd vastgesteld op vlak van cardiovasculaire mortaliteit en er te weinig events waren om een verschil op vlak van renale mortaliteit te beoordelen. Dit doet vermoeden dat de niet-cardiale, niet-renale mortaliteit hoger was in de placebogroep dan in de dapagliflozine-groep. De auteurs maken hier geen melding van en ondernemen dus geen poging om hiervoor een verklaring te zoeken.

Deze studie lijkt het voordeel van de gliflozinen op renaal vlak bij patiënten met diabetische nefropathie te bevestigen. De resultaten lijken ook te wijzen op een voordeel op renaal vlak bij patiënten met



chronische nierinsufficiëntie (en belangrijke albuminurie) zonder diabetes. Dit wordt best bevestigd in studies met enkel patiënten zonder diabetes. Het gebruik van gliflozinen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder diabetes is *off-label* (situatie 1/1/2021). Ook hier wensen we te wijzen op de zeldzame doch ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met de gliflozinen (diabetische ketoacidose, fractures, amputaties, gangreen van Fournier). Deze moeten zeker in overweging genomen worden bij het afwegen van de voor- en nadelen van het toevoegen van gliflozinen aan de behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

## Bronnen

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- 2 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock S et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- 3 European Medicines Agency. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Forxiga. 16/10/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf)
- 4 Fang JC. Heart failure therapy – New drugs but old habits. *N Engl J Med.* 2019;381:2063-4. doi:10.1056/NEJMe1912180
- 5 Sullivan K, Van Spall HGC. Dapagliflozin reduced worsening HF or CV death in HF with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med.* 2020;172:JC16.
- 6 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Green T et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816

Goed om te weten

## Hormonale substitutietherapie: nested case-control onderzoek bevestigt een licht verhoogd risico op borstkanker

In een *nested case-control* onderzoek, gepubliceerd in september 2020 in de BMJ, wordt het risico van borstkanker beoordeeld na langdurig en kortdurend gebruik van verschillende types hormonale substitutietherapie. De resultaten bevestigen een verhoogd risico van borstkanker met oestroprogestagene associaties en een zeer licht verhoogd met oestrogeen-alleen. Oestrogenen voor vaginale toediening verhogen dit risico niet. Volgens de studie is oestradiol + dydrogesteron de oestroprogestagene associatie die gepaard gaat met de laagste risicotename.

### Het *nested case-control* onderzoek

In de Folia van november 2019, februari 2020 en november 2020 bespraken we recente gegevens over hormonale substitutietherapie in de menopauze. Onlangs werd hierover een *nested case-control* onderzoek<sup>1</sup> gepubliceerd.



Een *nested case-control* onderzoek is een retrospectieve observationele studie waarbij prospectieve gegevens gebruikt worden van een bestaande cohorte die zowel cases (personen met de ziekte) als controles (personen zonder aanwijzingen van de bestudeerde ziekte) bevat. Deze cases en controles werden geselecteerd op basis van specifieke criteria (geslacht, leeftijd, blootstelling, enz...). Hierdoor kan men het risico op bias, waaronder *recall bias*, uitschakelen. Een van de zwakke punten van dit type onderzoek is selectiebias<sup>2</sup>. In dit onderzoek werden de cases en de controles geëxtraheerd uit een grote cohorte die representatief was voor de algemene populatie, waardoor het risico op selectiebias klein is. Het gaat hier echter om gegevens uit databanken van eerstelijnspraktijken, die niet specifiek voor wetenschappelijk onderzoek werden verzameld. De registratie van dergelijke gegevens is dus niet altijd optimaal.

### Studie

In deze studie werden de gegevens uit de twee grootste Engelse databases van eerstelijnspraktijken afzonderlijk geanalyseerd en vervolgens samengevoegd. In totaal werden de gegevens van 98.611 vrouwen (50 tot 69 jaar) met borstkanker onderzocht. Voor elke case werden maximaal vijf controles geselecteerd (zelfde leeftijd, zelfde praktijk en zelfde index-datum) (controlegroep = 457.498). In beide groepen had ongeveer een derde van de vrouwen een hormonale substitutietherapie gekregen. De duur van de follow-up bedroeg 20 jaar.

### Resultaten

Uit deze studie blijkt dat het risico van borstkanker

- significant verhoogd is met oestroprogestagene associaties, met uitzondering van de combinatie oestradiol + dydrogesteron (zie verder)
- zeer lichtjes toeneemt met oestrogeen-alleen
- niet toeneemt met vaginaal toegediende oestrogenen
- toeneemt met de duur van de behandeling, vooral na gebruik langer dan 1 jaar en met de oestroprogestagene associaties
- snel afneemt na het stopzetten van de HST, maar dat het risico soms verhoogd blijft tot langer dan 5 jaar na het stopzetten van sommige oestroprogestagene associaties
- niet lijkt te worden beïnvloed door het type of de dosering van het oestrogeen.



- Blootstelling aan orale HST ging steeds gepaard met een verhoogd risico van borstkanker (*adjusted odds ratio* 1,21, 95% BI 1,19 - 1,23). Het verhoogde risico was vooral toe te schrijven aan de oestroprogestagene associaties (OR 1,26, 95% BI 1,24 - 1,29). Met oestrogeen-alleen was het risico zeer lichtjes verhoogd (OR 1,06, 95% BI 1,03 - 1,10) in vergelijking met vrouwen die nooit HST hadden gekregen.
- Bij vrouwen die langdurig een oestrogeen in monotherapie of kortdurend (< 5 jaar) een oestroprogestagene associatie gebruikten hadden, was het risico 5 jaar (of langer) na het stopzetten van de behandeling niet meer verhoogd. Bij langdurig gebruik van een oestroprogestagene associatie bleef het risico wel verhoogd na het stopzetten van de behandeling (OR 1,16 (95% BI 1,11 tot 1,21), wat neerkomt op 2 tot 8 bijkomende gevallen van borstkanker per 1.000 patiëntjaren).
- Per 10.000 patiëntjaren kan men 3 à 8 bijkomende gevallen van borstkanker (afhankelijk van de leeftijd) verwachten bij vrouwen die behandeld worden (of minder dan een jaar geleden behandeld werden) met oestrogeen-alleen, en 9 à 36 bijkomende gevallen bij vrouwen behandeld met een oestroprogestagene associatie.
- Twee jaar na het stoppen van de behandeling was er geen significant risico op borstkanker met oestrogeen-alleen, noch met de associaties oestradiol + norethisteron en oestradiol + dydrogesteron. Met medroxyprogesteron verminderde het risico 2 jaar na het stoppen van de behandeling, maar het bleef verhoogd tot 5 jaar na het stoppen. Met levonorgestrel bleef het risico verhoogd tot 10 jaar na het stoppen.

Deze studie vermeldt voor oestroprogestagene associaties minder hoge risico's dan de meta-analyse die in 2019 gepubliceerd werd in *The Lancet*<sup>3</sup> (zie Folia november 2019). Bovendien rapporteert deze studie ook een duidelijkere afname van het risico na stopzetten van de behandeling, in vergelijking met de meta-analyse.

In tegenstelling tot de resultaten van de meta-analyse van 2019 wordt volgens deze studie **het risico van borstkanker beïnvloed door het type progestageen**. Dit risico lijkt **het hoogst met** de oestroprogestagene associaties die **norethisteron** bevatten en **het laagst met** de associaties op basis van **dydrogesteron**, na gebruik gedurende minstens 5 jaar.



- Na gebruik gedurende minstens 5 jaar is het risico van borstkanker het laagst met dydrogesteron (OR 1,24; 95% BI 1,03 - 1,48) en het hoogst met norethisteron (OR 1,88; 95% BI 1,79 - 1,99).
- Na < 5 jaar gebruik is het risico van borstkanker met dydrogesteron zeer laag en statistisch niet significant (OR < 1 jaar: 1,04 (95% BI 0,94 - 1,15); 1-4 jaar: 0,97 (95% BI 0,88 - 1,08)). Norethisteron, levonorgestrel en medroxyprogesteron gaan gepaard met een vergelijkbaar verhoogd risico na meer dan 1 jaar gebruik, en een risico dat vergelijkbaar toeneemt met de duur van de behandeling.
- De auteurs van de studie verklaren niet waarom dit risico verschilt naargelang het progestageen en de behandelingsduur.

## Besluit en standpunt van het BCFI

Over het geheel genomen, komen de resultaten van deze studie overeen met die van de meta-analyse die in 2019 in *The Lancet*<sup>3</sup> werd gepubliceerd (zie Folia november 2019) en de studie die in 2020 in de *JAMA*<sup>4</sup> werd gepubliceerd (zie Folia november 2020).

Deze nieuwe studie wijzigt het standpunt van het BCFI niet: *“HST kan een plaats hebben als kortdurende behandeling (< 1 jaar) van hinderlijke menopauzale klachten, waarbij de beslissing gebeurt in samenspraak met de patiënte en de noodzaak tot voortzetten van de behandeling regelmatig wordt geëvalueerd. [...] Wanneer HST wordt overwogen gedurende lange termijn (meer dan 1 jaar en zeker meer dan 5 jaar), bv. ter preventie van osteopose, moet de risico-batenverhouding worden besproken met de patiënte: zij moet*

duidelijk worden geïnformeerd over het verhoogde risico van borstkanker (en van trombo-embolie)".

Volgens deze nieuwe studie zou een associatie met dydrogesteron het veiligst zijn wat betreft het risico op borstkanker.

## Specifieke bronnen

**1** Vinogradova Y, et al. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *British Medical Journal*, 2020; 371:m3873

**2** Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek, *Minerva* 2016 ; 15 : 4 : 105 – 106, via <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2038>

**3** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, 2019; pii: S0140-6736(19)31709-X. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.

**4** Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

Goed om te weten

## COVID-19: tweede m-RNA vaccin: studieresultaten en “voorwaardelijke vergunning” door het EMA

De Europese commissie heeft, na een gunstig advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, op 6 januari 2021 een “voorwaardelijke vergunning” (*conditional marketing authorisation*) toegekend aan een **tweede COVID-19 vaccin: het mRNA-1273 vaccin van Moderna Biotech Spain** (COVID-19 Vaccine Moderna®), zie website EMA (bericht van 06/01/21) en website FAGG (bericht van 06/01/21). Voor de “Product Information” (Engelstalige SKP en bijsluiter voor het publiek) van COVID-19 Vaccine Moderna®, klik hier. Eind december 2020 kende de Europese Commissie reeds een “voorwaardelijke vergunning” toe aan Comirnaty® (Pfizer/BioNTech), eveneens een mRNA COVID-19 vaccin [zie Folia januari 2021].



- Zoals Comirnaty®, bevat COVID-19 Vaccine Moderna® chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor een gestabiliseerde prefusie-vorm van het spike-viruseiwit, het eiwit waarmee het virus bindt aan de ACE2-receptor op de lichaamscellen. Het mRNA is voor beide vaccins ingekapseld in lipiden-nanopartikels.

Recent zijn voor het mRNA-1273 vaccin van Moderna Biotech Spain (COVID-19 Vaccine Moderna®) de interim-resultaten gepubliceerd van een grootschalige gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie met klinische eindpunten (fase 3-studie): zie *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> (30/12/20, met editoriaal<sup>2</sup>). Hieronder een korte bespreking van de resultaten, met enkele commentaren, onder andere op basis van het editoriaal bij de studie.

### Het NEJM-artikel over het mRNA Covid-19 vaccin van Moderna Biotech Spain

- **Geïnccludeerde personen:** personen  $\geq 18$  jaar (gemiddeld 51,4 jaar). Ongeveer 25% was 65 jaar of ouder. Bij de personen tussen 18 en 65 jaar waren er ongeveer 17% met risicofactoren voor een ernstig verloopende COVID-19. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van COVID-19, patiënten met immuunstoornissen of behandeld met immunosuppressiva, en patiënten met gekende of vermoede antecedenten van allergische reacties op één van de bestanddelen van het vaccin, waren uitgesloten.
- **Vaccinatieschema:** 2 doses met een interval van 28 dagen, intramusculair.
- De studie was geblindeerd voor de deelnemers aan de studie en voor de personen die de evaluaties uitvoerden. De personen die het vaccin toedienden, waren niet geblindeerd.
- **Werkzaamheid:** (mediane follow-up van 64 dagen na de 2<sup>de</sup> dosis).
  - **Primair eindpunt** was de **bescherming tegen symptomatische (ernstig of niet), PCR-bevestigde COVID-19** minstens 14 dagen na de tweede vaccindosis (per protocol analyse). **De beschermingsgraad bedroeg 94,1%** [95%-BI van 89,3 tot 96,8]. Bij de personen die **seronegatief** waren voor SARS-CoV-2 op het ogenblik van de vaccinatie werden 11 COVID-19 gevallen gezien op 14.073 personen gevaccineerd met het COVID-19-vaccin versus 185 gevallen op 14.134 personen in de placebogroep.
  - De beschermingsgraad was gelijkaardig wanneer de personen die **seropositief** waren voor SARS-CoV-2 op het ogenblik van de vaccinatie werden meegerekend: beschermingsgraad van 93,6% (12 COVID-19 gevallen op 15.181 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 187 gevallen op 15.170 personen in de placebogroep).
  - De **bescherming tegen “ernstige” (gedefinieerd volgens bepaalde criteria), PCR-bevestigde COVID-19** minstens 14 dagen na de tweede vaccindosis was een **secundair eindpunt**: 30 gevallen in de placebogroep (waarvan 1 met fatale afloop) versus geen gevallen in de COVID-19-vaccingroep, met andere woorden een **beschermingsgraad van 100% tegen ernstige ziekte**.
  - **Vooraf gespecificeerde subanalyses:** analyse in functie van leeftijd (< 65 jaar versus  $\geq 65$  jaar) of van aanwezigheid van risicofactoren voor ernstige COVID-19 suggereert dat de **beschermingsgraad in deze subgroepen vergelijkbaar** is met de bescherming die werd gezien in de totale studiepopulatie.

- De resultaten van een preliminaire analyse suggereren dat de 1<sup>ste</sup> dosis reeds enige bescherming biedt, maar conclusies zijn niet mogelijk.
- **Veiligheid**
  - **Lokale reacties** waren frequent na beide doses (ongeveer 85% in de COVID-19-vaccingroep versus ongeveer 19% in de placebogroep), waren hoofdzakelijk mild tot matig, en verdwenen meestal binnen de 2 à 3 dagen. **Pijn ter hoogte van de injectieplaats** was meest frequent (86,0% in de COVID-19-vaccingroep).
  - **Systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn, koorts, spier- en gewrichtspijn, rillingen)** waren hoofdzakelijk mild tot matig. Ze traden frequenter op na de 2<sup>de</sup> dosis (79,4% in de COVID-19-vaccingroep versus 36,5% in de placebogroep) dan na de 1<sup>ste</sup> dosis, en ze waren bovendien na de 2<sup>de</sup> dosis hoger in intensiteit. Ernstige reacties (graad 3) namen toe van 2,9% na de 1<sup>ste</sup> dosis tot 15,8% na de 2<sup>de</sup> dosis. De klachten verdwenen na ongeveer 3 dagen.
  - Lokale en systemische reacties waren **frequenter bij de personen jonger dan 65 jaar** dan bij deze  $\geq$  65 jaar.
  - De incidentie van **ernstige ongewenste events** (tot 28 dagen na de 2<sup>de</sup> dosis) verschilde niet tussen de vaccin-groep en de placebo-groep. **Overgevoelighedsreacties** werden gerapporteerd bij 1,5% (COVID-19-vaccingroep) en 1,1% (placebogroep) van de deelnemers (er waren geen meldingen van ernstige anafylactische reacties).

### Enkele commentaren, onder andere op basis van het editoriaal bij het NEJM-artikel

- Deze studie met **het mRNA-1273 vaccin van Moderna Biotech Spain** (COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup>) voegt zich bij de andere grootschalige studies die tot op heden zijn gepubliceerd met COVID-19-vaccins: de studie met Comirnaty<sup>®</sup> (BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin) van BioNTech/Pfizer, en de studie met het ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin van Oxford/AstraZeneca [zie Folia januari 2021 voor details].
- Zoals de auteurs van de editorialen bij de andere studies, is ook **de auteur van het editoriaal** bij de studie met het mRNA-1273 vaccin van Moderna Biotech Spain<sup>2</sup> **lovend** over de ontwikkeling van de COVID-19 vaccins, en is hij **hoopvol en optimistisch over de studieresultaten**.
- Een aantal **belangrijke vragen moeten nog beantwoord worden**.
  - Zijn er zeldzame ongewenste effecten (bv. Bell's palsy), en zullen er nog ongewenste effecten optreden bij langduriger follow-up? Het risico van anafylactische reacties na de vaccinatie moet opgevolgd worden, ook al blijken deze tot op heden heel zelden op te treden. De incidentie van anafylaxis met het mRNA-vaccin van Pfizer/BioNTech (Comirnaty<sup>®</sup>) wordt geschat op 1 op 100.000 (in vergelijking met 1 op 1.000.000 met andere vaccins). Er kan op dit ogenblik geen incidentie geschat worden voor het vaccin van Moderna Biotech Spain<sup>3</sup>.
  - Hoe lang houdt de bescherming aan?
  - Voorkomt het vaccin asymptomatische infectie en zal het de *transmissie* afremmen of voorkomen?
- Nog steeds zijn er geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid van COVID-19 vaccins bij kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Terwijl Comirnaty<sup>®</sup> bewaard moet worden bij temperaturen van -90° tot -60°C, met strikte eisen over hoe het te ontdooien, en het na ontdooien 5 dagen houdbaar is bij koelkasttemperatuur, kan COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup> bewaard worden bij -25 tot -15°C en is het 30 dagen houdbaar bij koelkasttemperatuur.
- In **België** kunnen **vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins** gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) > COVID-19 Vaccin.
- Op de website van het FAGG is een lijst van vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19 gepubliceerd.

### Noot

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

## Specifieke bronnen

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine, online op 30/12/20. DOI: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389). Voor de Supplementary appendix, [klik hier](#)
2. Haynes BF. A New Vaccine to Battle Covid-19. Editorial. New England Journal of Medicine, online op 30/12/20. DOI: [10.1056/NEJMe2035557](https://doi.org/10.1056/NEJMe2035557)
3. Castells MC en Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. New England Journal of Medicine, online op 30/12/20. DOI: [10.1056/NEJMra2035343](https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343)

Goed om te weten

## **COVID-19: KCE-beslissingsboom voor de thuiszorg van patiënten met ernstige COVID-19 in geval van verzadiging van de ziekenhuizen**

Op 15 januari publiceerde het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) op zijn website een beslissingsboom voor de thuiszorg van patiënten met zorgwekkende COVID-19, die door eerstelijnszorgverleners kan gebruikt worden **in geval van verzadiging van de ziekenhuizen**: zie website van het KCE. Voor de beslissingsboom, klik hier.

Het KCE valideerde deze beslissingsboom op vraag van, en samen met het Franstalige *Collège de Médecine Générale*, en na overleg met meerdere partners (o.a. Domus Medica, SSMG, FAGG, Hoge Gezondheidsraad, Sciensano).

In geval van verzadiging van de ziekenhuizen is het uitgangspunt van de aanpak de patiënten thuis intensief op te volgen, zodat elk risico op verergering van hun toestand zeer snel kan worden opgespoord. De beslissingsboom structureert en prioriteert de elementen die de eerstelijnszorgverleners – met de hulp van de mantelzorgers van de patiënt – toelaten om op elk moment de toestand van de patiënt te kunnen inschatten en hem/haar indien nodig onmiddellijk te laten opnemen in het ziekenhuis. Ook voor patiënten die een ziekenhuisopname weigeren, bevat deze beslissingsboom bruikbare elementen.

Updates van de beslissingsboom zullen steeds worden gecommuniceerd. Een wetenschappelijk rapport bij deze beslissingsboom wordt binnenkort gepubliceerd op de website van het KCE.

### **Nota**

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

### **Specifieke bronnen**

1. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg KCE. Ambulante zorg voor Covid-19 patiënten in het kader van de verzadiging in Belgische ziekenhuizen. Klik [hier](#) (15/01/21)



Folia Ouderenzorg

## **Post-myocardinfarct en hartfalen met gedaalde ejectiefractie: aanpassingen in het Formularium Ouderenzorg.**

De redactie van het Formularium Ouderenzorg heeft de geselecteerde geneesmiddelen voor 'post-myocardinfarct' en 'hartfalen met gedaalde ejectiefractie' gewijzigd (zie belangrijkste wijzigingen). Om het Formularium Ouderenzorg te vereenvoudigen wordt ervoor gekozen om, indien mogelijk, per geneesmiddelklasse slechts één molecule te selecteren.

De selectie van de geneesmiddelen voor de indicaties 'post-myocardinfarct' en 'hartfalen met gedaalde ejectiefractie' sluit aan bij deze van arteriële hypertensie, namelijk

- als ACE-inhibitor: lisinopril
- als  $\beta$ -blokker: bisoprolol

Beide moleculen werden onderzocht in de indicaties hypertensie, post-myocardinfarct en hartfalen, ze zijn eenvoudig te gebruiken (één keer per dag) en hun kostprijs is redelijk. Bovendien heeft bisoprolol kenmerken die gunstig zijn voor het gebruik in deze context; het is een cardioselectieve  $\beta$ -blokker met een lange werkingsduur. Beide hoofdstukken werden ook geüpdatet rekening houdend met de meest recente publicaties.



- Belangrijkste wijzigingen '**post-myocardinfarct**':
  - Een ACE-inhibitor moet bij alle patiënten overwogen worden als er geen contra-indicatie is. ACE-inhibitoren zijn niet langer alleen voorbehouden aan patiënten met hartfalen of met tekenen van linkerventrikeldisfunctie.
  - Om ons formularium wat te vereenvoudigen (tot nu toe werden 2 verschillende ACE-inhibitoren geselecteerd in het hoofdstuk cardiologie), wordt ramipril vervangen door lisinopril bij post-myocardinfarct. Lisinopril is onderzocht in de indicaties waarvoor een ACE-inhibitor geselecteerd wordt in het formularium (hypertensie, hartfalen, post-myocardinfarct), het is gemakkelijk toe te dienen (eenmaal per dag) en heeft een redelijke kostprijs.
  - Om gelijkaardige redenen wijzigen we ook de geselecteerde  $\beta$ -blokker. We opteren voor bisoprolol, ter vervanging van metoprolol. Bisoprolol werd onderzocht in verschillende indicaties (hypertensie, hartfalen, post-myocardinfarct). Bovendien heeft het eigenschappen die gunstig zijn voor gebruik in deze context, het gaat om een cardioselectieve  $\beta$ -blokker met een lange werkingsduur. Bisoprolol is eenvoudig te gebruiken (één keer per dag) en de kostprijs is redelijk.
  - Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct de routinematige toediening van  $\beta$ -blokkers in secundaire preventie minder belangrijk is geworden (zie Repertorium BCFI). Bij hartfalen of ventrikeldisfunctie na een myocardinfarct wordt de aanbeveling om een  $\beta$ -blokker voor te schrijven niet in vraag gesteld.
- Belangrijkste wijzigingen '**hartfalen met gedaalde ejectiefraction**':
  - Om ons formularium wat te vereenvoudigen (tot nu toe werden 2 verschillende ACE-inhibitoren geselecteerd in het hoofdstuk cardiologie), wordt enalapril vervangen door lisinopril bij hartfalen met gedaalde ejectiefraction. Enalapril, captopril, lisinopril en ramipril werden onderzocht bij personen met hartfalen, en er werd geen verschil in werkzaamheid vastgesteld tussen de verschillende moleculen. Lisinopril werd onderzocht in de indicaties waarvoor een ACE-inhibitor geselecteerd wordt in dit formularium (hypertensie, hartfalen, post-myocardinfarct), het is gemakkelijk toe te dienen (eenmaal daags) en de kostprijs is redelijk.
  - Om dezelfde redenen veranderen we ook de geselecteerde  $\beta$ -blokker. We opteren voor bisoprolol, ter vervanging van carvedilol. Bisoprolol werd bestudeerd in verschillende indicaties (hypertensie, hartfalen, post-myocardinfarct). Bovendien heeft het kenmerken die gunstig zijn voor het gebruik in deze context, het gaat om een cardioselectieve  $\beta$ -blokker met een lange werkingsduur. Bisoprolol is eenvoudig te gebruiken (één keer per dag) en de kostprijs is redelijk.

## **Auditorium: accreditering ziekenhuisapothekers goedgekeurd**

De accreditering voor ziekenhuisapothekers voor de e-learnings 'MedicatieQuiz najaar 2020' en 'Wegwijs in het Repertorium' is goedgekeurd. De certificaten kunnen dus vanaf nu gedownload worden onderaan in de e-learning.

Heb je deze e-learnings nog niet vervolledigd? Werk ze dan snel af om je certificaat te behalen: <https://auditorium.flowsparks.com/>.

## Een nieuwe MedicatieQuiz – Nieuwjaar 2021

Begin je jaar goed met de derde MedicatieQuiz, nu beschikbaar op hetBCFI e-learningplatform Auditorium.

De MedicatieQuiz bestaat uit een 10-tal casussen uit de praktijk. De casussen werden ontwikkeld door de British Pharmacological Society en door het BCFI aangepast aan de Belgische context.

Met de MedicatieQuiz versterk je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven. Herken je dit ongewenst effect? Voor welke interactie moet je opletten? Hoe bereken je de juiste dosis? Hoe volg je dit geneesmiddel op? En wat vertel je je patiënt? Relevante vragen over courante geneesmiddelen en aandoeningen komen aan bod. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links.

De e-learnings zijn gratis. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules. Als je slaagt verwerf je accreditering als arts of apotheker.

Geïnteresseerd? Ontdek nu in het Auditorium de MedicatieQuiz 3 – Nieuwjaar 2021.

Totale duur: 30 minuten.

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

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen COVID-19
- Vinceel® (homeopathisch geneesmiddel)

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- brolocizumab
- filgotinib

### Nieuwigheden in de oncologie

- lorlatinib

### Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

- lesinurad
- oestrogenen + bazedoxifeen
- ocriplasmine
- inosine-pranobex

### Andere wijzigingen

- ranitidine: schorsing van de vergunning
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en 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).

De recente informatie van de maand januari 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 5 januari. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van februari opgenomen.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### Vaccin tegen COVID-19 (Comirnaty®▼)

**Comirnaty®** (▼ hoofdstuk 12.1.1.15., BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccin van BioNTech/Pfizer) is het eerste op de markt gebrachte en goedgekeurde **vaccin tegen COVID-19** voor de vaccinatie van volwassenen en jongeren vanaf 16 jaar. Het kreeg een [voorwaardelijke vergunning](#) [voor meer informatie over voorwaardelijke vergunningen, zie [Folia september 2018](#)].

- Comirnaty® bevat chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor het spike-viruseiwit, het eiwit waarmee het virus bindt aan de ACE2-receptor op de lichaamscellen. Het mRNA is ingekapseld in lipiden-nanopartikels.
- De beschermingsgraad tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 7 dagen na de tweede vaccindosis bedroeg 95% in de populatie geïncubeerd in de fase 2/3-studie. Er treden heel frequent lokale ongewenste effecten op, frequent voorbijgaande systemische ongewenste effecten (vooral vermoeidheid, hoofdpijn, koorts) en uiterst zelden anafylactische reacties (geschat op 1/100.000) waarvoor observatie van de patiënt gedurende 15 minuten aanbevolen is.<sup>1,2</sup> Ongewenste effecten kunnen via deze [link](#) aan het FAGG gemeld worden.
- Voor een meer volledige evaluatie van dit vaccin, zie [Folia januari 2021](#).
- Voor meer algemene vragen over de vaccins tegen COVID-19, zie de website van het FAGG: [vragen en antwoorden over vaccins tegen COVID-19](#).
- Het vaccin is in dit stadium niet in de apotheek beschikbaar, maar wordt via een parallel circuit verdeeld.

#### Toediening en dosering

- Comirnaty® moet bewaard worden aan -90° tot -60°C en is daarna 5 dagen houdbaar aan koelkasttemperatuur. Er gelden strikte eisen over hoe het vaccin te ontdooien en te bereiden.
- 2 intramusculaire injecties met een tussenperiode van ten minste 21 dagen. Er zijn geen

gegevens beschikbaar over de noodzaak van een booster-dosis.

## Vinceel®

De specialiteit **Vinceel®** (hoofdstuk 20.4.) is een homeopathisch geneesmiddel gebruikt voor de verlichting van keelpijn, heesheid, pijn in de mond en aften (samenvatting van de SKP). Het gebruik van dit geneesmiddel steunt op de traditionele homeopathische toepassing van zijn bestanddelen. Er is geen geldig bewijs van een hogere werkzaamheid van homeopathische geneesmiddelen ten opzichte van placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018].<sup>3</sup> **Kostprijs:** 9,95 €, niet terugbetaald op 1 januari 2021.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### brolucizumab (Beovu®▼ ▼)

**Brolucizumab (Beovu®▼ ▼, hoofdstuk 16.10.1.)** is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (synthese van de SKP).

**Commentaar van het BCFI:** alle inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) gebruikt voor de behandeling van neovasculaire (natte) LMD lijken even werkzaam.<sup>4</sup> Het profiel van de ongewenste effecten van brolucizumab is vergelijkbaar met dat van aflibercept en ranibizumab.<sup>4-6</sup> Brolucizumab is uitsluitend bestemd voor ziekenhuisgebruik.

#### Veiligheid

Het profiel van de ongewenste effecten en de contra-indicaties van brolucizumab zijn dezelfde als die van aflibercept en ranibizumab (zie hoofdstuk 16.10.1).<sup>4-6</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Kostprijs:** 663€ voor één behandelingsdosis, niet terugbetaald op 1 januari 2021.

### filgotinib (Jyseleca®▼ ▼👤👤)

**Filgotinib (Jyseleca®▼ ▼👤👤, hoofdstuk 12.3.2.5.)** is een nieuwe Janus-kinaseremmer (JAK) geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor één of meer onderhoudsbehandelingen (*disease modifying antirheumatic drugs* of DMARD's) (synthese van de SKP).

**Commentaar van het BCFI:** Net als voor de andere JAK-remmers is filgotinib voorbehouden aan patiënten die niet reageren op de conventionele onderhoudsbehandelingen (cDMARD's). Volgens de Europese Liga tegen Reuma (EULAR) is er geen voorkeur tussen de biologische DMARD's en de JAK-remmers (zie ook Folia oktober 2020).<sup>7</sup> Filgotinib + methotrexaat was na 12 weken niet inferieur aan adalimumab + methotrexaat om een laag activiteitsniveau of remissie van de ziekte te induceren.<sup>8</sup> Er zijn geen vergelijkende studies met andere JAK-remmers. De werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn van de JAK-remmers zijn nog niet goed bekend. Er werden soms ernstige ongewenste effecten gemeld.

#### Veiligheid



- De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn vergelijkbaar met die van de andere niet-oncologische proteïne-kinase-inhibitoren (zie chapter 12.3.2.5.).<sup>9</sup>
- Er werden bepaalde huidkankers gemeld bij patiënten behandeld met filgotinib. Er bestaat echter al een verhoogd kankerrisico, vooral lymfoom en huidkanker, bij de meeste chronische inflammatoire aandoeningen. Het optreden van maligniteiten kan voor geen enkel immunosuppressivum uitgesloten worden.

- Er is *Risk Minimization Activities* (RMA ▼)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars

**Kostprijs:** 2.677,11€ voor 3 maanden behandeling, niet terugbetaald op 1 januari 2021.

## Nieuwigheden in de oncologie

### lorlatinib (Lorviqua® ▼ )

**Lorlatinib (Lorviqua® ▼  )**, hoofdstuk 13.2.2.1) is een proteïne-kinase-inhibitor geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde niet-kleincellige longcarcinomen, na falen van andere behandelingen (synthese van de SKP). Ongewenste effecten, in het bijzonder neurologische en metabole ongewenste effecten, zijn talrijk en treden frequent op, en het risico van geneesmiddeleninteracties is hoog.

Lorlatinib heeft een voorwaardelijke vergunning gekregen [voor meer informatie over de voorwaardelijke vergunningen, zie [Folia september 2018](#)].

### Veiligheid

- De voornaamste reden tot stopzetting van de behandeling tijdens de studies was het optreden van neurologische ongewenste effecten.<sup>10</sup>
- Meest frequente ongewenste effecten (1 - 10%): cognitieve effecten, stemmingseffecten, spraakeffecten, visusstoornissen, hallucinaties, hoofdpijn, perifere neuropathie, maag-darmstelselaandoeningen, vermoeidheid, oedeem, myalgie, artralgie, longaandoeningen, huiduitslag, anemie, gewichtstoename, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, amylase verhoogd en lipase verhoogd. Cardiale geleidings- en ritmestoornissen zijn ook mogelijk.
- Interacties:
  - lorlatinib is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. In Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.).
  - Toename van het risico van cardiale geleidings- en ritmestoornissen in geval van associatie met bradycardiserende geneesmiddelen of geneesmiddelen die AV-blok kunnen veroorzaken.
- Bijzondere voorzorgen
  - Het risico van neurologische, respiratoire, cardiale en metabole ongewenste effecten vereist bijzondere aandacht, in het bijzonder bij risicopatiënten.
  - Het is aanbevolen om de volgende factoren te controleren vóór het opstarten en tijdens de behandeling: lipiden, amylasen, lipasen, ECG.
  - Lorlatinib wordt afgeraden in geval van ernstige nier- of leverinsufficiëntie.<sup>11-13</sup>

**Kostprijs:** 5.870€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald op 1 januari 2021.

## Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

### lesinurad (Zurampic®)

**Lesinurad (Zurampic®**, hoofdstuk 9.3.3.), een uricosuricum, is uit de markt genomen. Probenecid, dat magistraal wordt voorgeschreven, is het enige beschikbare uricosuricum voor de tweedekeuzebehandeling in de preventie van jichtaanvallen [zie ook 9.3. Jicht].

### Oestrogenen + bazedoxifeen (Duavive®)

De associatie van **oestrogenen + bazedoxifeen (Duavive®**, hoofdstuk 6.3.5.), gebruikt voor de behandeling van menopauzale warmteopwellingen, wordt momenteel niet meer gecommercialiseerd. Het was een weinig gedocumenteerde keuze voor vrouwen bij wie progestagenen niet geïndiceerd waren

(contra-indicaties voor progestagenen, zie Repertorium, hoofdstukken 6.2.1. en 6.2.2.).

### ocriplasmine (Jetrea®)

**Ocriplasmine (Jetrea®**, hoofdstuk 16.10.2.), gebruikt via intravitreale injectie voor de behandeling van vitreomaculaire tractie, is uit de markt genomen.

### inosine-pranobex (Isoprinosine®)

Inosine-pranobex (Isoprinosine®, hoofdstuk 12.3.2.6.5.), een stimulant van de immunologische respons bij subacute scleroserende leuko-encefalitis, is uit de markt genomen.

## Andere wijzigingen

### Ranitidine: schorsing van de vergunning

Op advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft de Europese Commissie besloten om alle vergunningen van specialiteiten op basis van ranitidine in alle lidstaten te schorsen. In België was ranitidine al sinds oktober 2019 de facto uit de markt genomen, naar aanleiding van de detectie van NDMA in bepaalde loten. Er zijn dus in België geen H<sub>2</sub>-antihistaminica meer beschikbaar. Voor meer informatie en mogelijke alternatieven, zie Goed om te weten van oktober 2019.

## Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls "*Dear Doctor Letters*" genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen en aanbevelingen om deze risico's te beperken.

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

- **Solu-Medrol S.A.B.® en Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial® (methylprednisolon)**: Verandering in de formulering van een lactosebevattende naar een lactosevrije formulering (beschikbaar vanaf 01.01.2021): [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc\\_solu-medrol\\_nl\\_-\\_website\\_0.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_solu-medrol_nl_-_website_0.pdf)
- **Briviact® (brivaracetam 10 mg/ml) orale oplossing**: Flessen met te smalle halsdiameter: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/DHPC%20Briviact%20NL%20-%20Website.pdf>
- **Metamizol**: Risico op geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/DHPC%20Metamizole%20NL%20-%20Website.pdf>
- **Kaletra® (lopinavir/ritonavir)**: Drank, verpakking van 2 flacons met twee doseerspuiten van 2 ml: aanwezigheid van amide partikels in de doseerspuiten van 2 ml: <https://www.fagg.be/sites/default/files/DHPC%20Kaletra%20NL%20-%20Website.pdf>

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

- Voor meer informatie over deze programma's, zie [Folia december 2019](#).
- Risdiplam (Risdiplam®, met als indicatie spinale musculaire atrofie type 2 bij patiënten  $\geq$  2 jaar), nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Risdiplam®.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 21/12/2020



- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 21/12/2020
- Martindale, The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/>, laatst geraadpleegd op 17/12/2020

## Specifieke bronnen

- 1 Comirnaty®-Samenvatting van de Productkenmerken
- 2 Castells et al. Maintaining safety with SRAS-CoV-2 vaccines, N Eng J Med, online 30 dec 2020. DOI: 10.1056/NEJMra2035343.
- 3 Vinceel® - Samenvatting van de Productkenmerken
- 4 Brolucizumab (Beovu) for Age-Related Macular Degeneration, The Medical Letter 2020; 62(1591): 23-4.
- 5 Beovu®- Samenvatting van de Productkenmerken
- 6 EMA EPAR-Assessment Report Beovu® :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 7 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- 8 Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate.finch1 primary outcome results. Ann Rheum Dis 2019;78:77–8
- 9 Jyseleca®- Samenvatting van de Productkenmerken
- 10 Lorlatinib for non-small cell lung cancer. Aust Prescr 2020;43:216-7.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.065>
- 11 Lorviqua®- Samenvatting van de Productkenmerken
- 12 EMA EPAR-Assessment Report Lorviqua® :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 13 LRP : lorlatinib (Lorviqua®) et cancers bronchiques après échec d'au moins un inhibiteur de l'ALK- La Revue Prescrire 2020, 40(441) : 494

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Interactie citalopram en omeprazol: risico van plotse dood?

Het is bekend dat de selectieve serotonine-heropnameremmer citalopram een verlenging van het QT-interval kan veroorzaken en zo het risico van *torsades de pointes* en plotse dood kan verhogen. Gezien citalopram een substraat is van CYP2C19 en omeprazol een inhibitor is van dit enzym [zie Tabel 1c in InL.6.2.3. van het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium] wordt gesuggereerd dat deze interactie zou kunnen leiden tot een verhoogd risico van plotse dood wanneer deze frequent voorgeschreven middelen samen worden gebruikt.

In de *Journal of the American Heart Association*<sup>1</sup> verscheen een retrospectieve cohortstudie, besproken in *La Revue Prescrire*<sup>2</sup>, waarin een toename van het risico van plotse hartdood werd gezien bij behandeling met citalopram alleen [HR 1,3; 95%-BI 1,2 tot 1,5]. De risicotename was hoger bij gelijktijdig gebruik van citalopram en omeprazol [HR 2,2; 95%-BI 1,8 tot 2,8].



- Het gaat om een Taiwanese retrospectieve cohortstudie. Bij een dergelijke studie wordt gebruik gemaakt van gegevens die niet speciaal voor studiedoeleinden waren bekomen. De analyse is gebaseerd op terugbetalingsgegevens, met een mediane follow-up van 10 tot 12 jaar.
- De studie onderzocht gevallen van plotse hartstilstand in 4 groepen.
  - Patiënten behandeld met omeprazol alleen (n = 31.090): geen toename van het risico van plotse hartdood.
  - Patiënten behandeld met citalopram alleen (n = 3.382): geringe toename van het risico van plotse hartdood in vergelijking met de controlegroep (HR 1,3; 95%-BI 1,2 tot 1,5).
  - Patiënten behandeld met citalopram + omeprazol (n = 405): verdubbeling van het risico in vergelijking met de controlegroep (HR 2,2; 95%-BI 1,8 tot 2,8).
  - De controlegroep (n = 141.508): patiënten behandeld met een antidepressivum zonder risico van QT-verlenging en/of een andere protonpompinhibitor dan omeprazol.

De resultaten van deze studie versterken het vermoeden dat omeprazol, door inhibitie van het CYP2C19 en verhoging van de plasmaconcentraties van citalopram ten gevolge ervan, leidt tot een verhoogd risico van plotse dood door QT-verlenging.

### Enkele commentaren

- Het gaat hier om een mogelijke interactie tussen twee geneesmiddelen die frequent worden voorgeschreven, ook in België. Vandaar de interesse om in een formele studie meer evidentie te verkrijgen over de mogelijkheid van een zeer ernstig gevolg van deze interactie, plotse hartstilstand.
- Idealiter zou de evidentie moeten verkregen worden in een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie. De verwachte incidentie van dit voorval is (gelukkig) zeer laag, wat maakt dat zeer grote aantallen patiënten zouden moeten geïncludeerd worden in een dergelijke studie om iets zinvol over dat risico te kunnen zeggen. Het is illusoir dat met dergelijke aantallen een gerandomiseerde dubbelblinde studie zou kunnen opgezet worden. Vandaar dan ook dat de hier besproken studie observationeel is, met alle onzekerheden omtrent de conclusies.
- Gezien de eigenschappen van escitalopram en esomeprazol sterk aanleunen bij deze van respectievelijk citalopram en omeprazol, zijn de resultaten van de hier besproken studie waarschijnlijk ook relevant voor deze middelen.
- Het is niet geweten of de risico's van omeprazol ook bestaan met andere PPI's, bv. lansoprazol dat ook CYP2C19 inhibeert, en met ander CYP2C19-inhibitoren.

### Advies voor de praktijk

Hoewel deze observationele studie geen causaal verband kan bewijzen, zetten de resultaten aan tot voorzichtig gebruik van de combinatie (es)citalopram + (es)omeprazol. Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat het risico op plotse dood ook toeneemt bij gelijktijdig gebruik van (es)citalopram met

andere CYP2C19-inhibitoren, o.a. de potente inhibitoren zoals fluconazol, ticlopidine en voriconazol, zie tabel Ic in het Repertorium).

## Specifieke bronnen

- 1 Wu W-T, Tsai C-T, Chou Y-C et al. Cardiovascular Outcomes Associated With Clinical Use of Citalopram and Omeprazole: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Am Heart Assoc.* 2019;8:e011607 (doi: 10.1161/JAHA.118.011607)
- 2 Citalopram + oméprazole : morts subites. *La Revue Prescrire* 2020;40: 591

### 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.