

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2024

### FOCUS

#### Omega 3-vetzuren: meer nadelen dan voordelen?

Op basis van recente meta-analyses waarschuwt EMA voor een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie met (hooggedoseerde) omega 3-vetzuurpreparaten. Aangezien er ook onvoldoende evidentie is voor de werkzaamheid, lijkt de risico-baten balans momenteel negatief.

#### Moeten we bij COPD de voorkeur geven aan de combinatie LABA + LAMA of aan de combinatie ICS + LABA ?

De resultaten over de werkzaamheid van de combinatie LABA + LAMA versus de combinatie ICS + LABA bij COPD zijn niet eenduidig. ICS + LABA verhogen het risico op pneumonie.

### VOOR U GELEZEN

#### Isotretinoïne: suïciderisico en psychiatrische stoornissen?

Een meta-analyse van observationele studies in *JAMA Dermatology* toont dat mensen die isotretinoïne gebruiken geen verhoogd risico hebben op suïcidepogingen of psychiatrische stoornissen. Wat moet je weten over deze studie?

#### Eczeem bij kinderen: welk emolliens heeft de voorkeur?

Bij kinderen met eczeem is er geen verschil in werkzaamheid en veiligheid tussen de verschillende vormen van emolliëntia (melk, crème, gel of zalf).

### NIEUWS

#### Wil je meer halen uit het Repertorium?






#### Over de vermelding “deelbaar” bij de tabletten in het Repertorium

Sinds kort vermelden we in het Repertorium ter hoogte van de tabletten of ze te delen zijn in gelijke dosissen (*kwantitatief deelbaar*) of dat ze enkel deelbaar zijn om de inname te vergemakkelijken (*niet-kwantitatief deelbaar*).

### AUDITORIUM

#### Nieuwe e-learning: FoliaQuiz - Noodanticonceptie

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

-  **Nieuwigheden in de eerste lijn**
  - lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®)
-  **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
  - atogepant (Aquipta®)
  - maribavir (Livtency®▼)
-  **Nieuwigheden in de oncologie**
  - nivolumab + relatlimab (Opdualag®▼)
  - tremelimumab (Imjudo®▼)
-  **Nieuwe indicaties**
  - alirocumab (Praluent®)
  - empagliflozine (Jardiance®)
-  **Stopzettingen van commercialisatie**
  - eptifibatide (Integrilin®)
  - etravirine 25 mg (Intelence®)
  - sennoside B (Grains de Vals Senna®)

#### Kritieke onbeschikbaarheden

- dulaglutide (Trulicity®)

- olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera® )

#### **Terugbetalingen**

- dapagliflozine 10 mg (Forxiga® )

### **GENEESMIDDELENBEWAKING**

#### **Pseudo-efedrine: nieuwe ernstige cerebrovasculaire ongewenste effecten**

De Europese gezondheidsinstanties identificeerden twee zeldzame maar potentieel ernstige, cerebrovasculaire ongewenste effecten met pseudo-efedrine: het posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en het reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS). Het BCFI-standpunt blijft dat de risico-batenverhouding van orale vasoconstrictoren negatief is.

## Omega 3-vetzuren: meer nadelen dan voordelen?

Verschillende meta-analyses tonen een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie (VKF) bij gebruik van omega 3-vetzuurpreparaten. Op basis hiervan heeft het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) beslist VKF als vaak voorkomend ongewenst effect (1-10%) op te nemen in de SKP's van geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren.

Over de werkzaamheid van omega 3-vetzuur supplementen voor cardiovasculaire preventie werden de voorbije jaren 2 bijkomende grote negatieve studies gepubliceerd.

Na een nieuwe afweging van voor- en nadelen blijft het BCFI bij haar standpunt: op basis van de huidige beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzuur supplementen in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren (waaronder de omega 3- en omega 6-vetzuren) heeft een gunstig effect op het lipidenprofiel in het bloed (daling van VLDL en triglyceriden)<sup>1</sup>. Daarom wordt vervangen van verzadigde en mono-onverzadigde vetzuren in de voeding door poly-onverzadigde vetzuren door heel wat experts en richtlijnen voorgesteld als een niet-medicamenteuze maatregel om het cardiovasculaire risico gunstig te beïnvloeden<sup>2-4</sup>. Supplementen van omega 3-vetzuren (eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA)) worden in de richtlijnen daarentegen niet aanbevolen<sup>2-4</sup>, met uitzondering van icosapent ethyl (binnen de grenzen van de REDUCE-IT-studie, zie verder)<sup>3,4</sup>.

Het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA waarschuwt nu voor een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie (VKF) bij gebruik van supplementen op basis van omega 3-vetzuren onder de vorm van ethylesters (zie website EMA en bericht FAGG). Aangezien er nog steeds onduidelijkheid is over de werkzaamheid van deze supplementen in cardiovasculaire preventie, dringt een nieuwe afweging van voor- en nadelen zich op.

In dit artikel maken we eerst een stand van zaken op van de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van omega 3-vetzuur supplementen. Daarna gaan we dieper in op het verhoogd risico van voorkamerfibrillatie met deze supplementen.

### Werkzaamheid

Er is al enige tijd controversie over de werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie. Enkele oudere studies stelden met omega 3-vetzuur supplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct of bij patiënten met hartfalen), maar dit kon in recentere studies en meta-analyses niet bevestigd worden (zie Folia juni 2013). In december 2018 besliste het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) daarom dat geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren niet langer kunnen beschouwd worden als doeltreffend in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen na doorgemaakt myocardinfarct<sup>5</sup>. Sindsdien heeft het enige in België als geneesmiddel geregistreerde preparaat op basis van omega 3-vetzuren (Omacor®) enkel nog hypertriglyceridemie als indicatie.

In de Folia van september 2019 concludeerden we, naar aanleiding van de publicatie van 3 grote placebogecontroleerde gerandomiseerde studies met omega 3-vetzuren (de negatieve studies ASCEND<sup>6</sup> en VITAL<sup>7</sup> en de positieve, maar gecontesteerde, REDUCE-IT-studie<sup>8</sup>), dat er onvoldoende evidentie was voor een gunstig effect van omega 3-vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Hoewel de resultaten van de REDUCE-IT studie met icosapent-ethyl (Vazkepa®) gecontesteerd worden vanwege het gebruik van minerale olie als placebo (met mogelijk nadelige effecten op de bloedlipiden in de placebogroep), werd het door de FDA en het EMA toch vergund voor cardiovasculaire preventie. De indicatie volgens de SKP is: cardiovasculaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (patiënten met bestaand cardiovasculair lijden of diabetes type 2 met minstens 1 andere cardiovasculaire risicofactor), reeds onder behandeling met een statine, en met verhoogde triglyceriden. In België is het evenwel nog niet gecommmercialiseerd; in sommige ons omringende landen is het wel beschikbaar. Sinds de publicatie van dat Folia-artikel, werden nog 2 bijkomende negatieve studies met omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie gepubliceerd: OMEMI<sup>9</sup> en STRENGTH<sup>10</sup>.



In de OMEMI-studie bij 1 027 oudere patiënten (70-82 jaar) met recent doorgemaakt myocardiinfarct, werd na 2 jaar geen voordeel gezien van dagelijkse inname van 1,8 g omega 3-vetzuren ten opzichte van placebo op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit<sup>9</sup>.

De STRENGTH-studie bij 13 078 patiënten met hoog cardiovasculair risico, hypertriglyceridemie en laag HDL-C, onder behandeling met een statine, werd vroegtijdig stopgezet: na een mediane follow up van 42 maanden was er geen verschil tussen de groep behandeld met een hoge dosis omega 3-vetzuren (4 g/dag) en de placebo-groep op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit<sup>10</sup>.

Een meta-analyse (15 RCT's, 141 164 patiënten) die zowel de oudere als de meer recente studies groepeerde, toont een zeer beperkt maar statistisch significant voordeel voor omega 3-vetzoursupplementen ten opzichte van placebo op het vlak van *major adverse cardiovascular events* (MACE) (RR: 0,95; 95%BI: 0,91 tot 0,99) en cardiovasculaire mortaliteit (RR: 0,94; 95%BI: 0,88 tot 0,99)<sup>11</sup>. Op vlak van globale mortaliteit werd geen verschil gezien tussen beide groepen (RR: 0,98; 95%BI: 0,93 tot 1,02).

De studies in deze meta-analyse waren zeer heterogeen, zowel voor wat betreft de patiëntenpopulatie (cardiovasculair risico, cardiovasculaire voorgeschiedenis, comorbiditeiten) als voor wat betreft de gebruikte supplementen (dosis, samenstelling). Bij de interpretatie van de resultaten dient men er ook rekening mee te houden dat de resultaten van de meta-analyse sterk beïnvloed worden door de gecontesteerde REDUCE-IT-studie. Wanneer de REDUCE-IT-studie werd weggelaten uit de analyses, was er geen voordeel meer voor omega 3-vetzoursupplementen ten opzichte van placebo op het MACE-eindpunt.

## Verhoogd risico van voorkamerfibrillatie

Een verband tussen het gebruik van omega 3-vetzuren en een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie werd al eerder vermoed: in enkele oudere studies en ook in de ASCEND- en de VITAL-studies werd een trend gezien naar een hogere incidentie van voorkamerfibrillatie in de groepen behandeld met omega 3-vetzuren ten opzichte van de placebogroepen, maar de verschillen waren nooit significant<sup>6,7</sup>. In de Folia van september 2019 signaleerden we reeds het significant verhoogde risico van VKF in de REDUCE-IT-studie met icosapent ethyl ten opzichte van placebo<sup>8</sup>.

Nu bleek ook in de STRENGTH-studie het risico van VKF significant hoger in de omega 3-vetzuurgroep dan in de placebogroep<sup>10</sup>. In de OMEMI-studie was het risico op VKF eveneens groter in de interventiegroep, maar het verschil was net niet significant<sup>9</sup>.

Verskillende meta-analyses<sup>11-13</sup> op basis van bovenstaande studies toonden de voorbije jaren dan ook een significant hogere incidentie van VKF bij patiënten behandeld met omega 3-vetzuren ten opzichte van placebo (HR: 1,25; 95%BI: 1,07 tot 1,46)<sup>12</sup>. De incidentie van VKF was vrij laag (4,0% in de omega 3-groep, 3,3% in de placebogroep)<sup>13</sup>. Het risico van VKF lijkt groter met hogere doses ( $\geq 1$  g per dag) ten opzichte van lagere doses ( $< 1$  g per dag) (HR: 1,49; 95%BI: 1,04 tot 2,15)<sup>12</sup>. Ook in deze meta-analyses gaat het om zeer heterogene studies (voor wat betreft studiepopulatie en gebruikte supplementen, maar ook voor wat betreft de definitie van het VKF-eindpunt).

Op basis van bovenstaande gegevens besliste het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) van het EMA dat voorkamerfibrillatie opgenomen moet worden als vaak voorkomend (1-10%) ongewenst effect in de SKP van geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren onder de vorm van ethylesters (zie website EMA en bericht FAGG). Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) hierover is beschikbaar op de website van het FAGG.

## Commentaar van het BCFI

Omega 3-vetzuren kunnen toegediend worden onder de vorm van triglyceriden, ethylesters of vrije vetzuren. Het is niet altijd eenvoudig te achterhalen onder welke vorm omega 3-vetzuren aanwezig zijn in de preparaten, zeker niet voor de talrijke beschikbare voedingssupplementen.

De waarschuwing van het EMA slaat enkel op geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren onder de

vorm van ethylesters, omdat deze het specifieke onderwerp waren van een periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag (Periodic Safety Update Report, PSUR); het zijn immers de enige vormen van omega 3-vetzuren die in Europa als geneesmiddel geregistreerd zijn. Concreet gaat het om Omacor® (DHA+EPA) en Vazkepa® (monopreparaat EPA (icosapent ethyl), niet beschikbaar in België).

Er zijn echter ook veel omega 3-vetzuurpreparaten beschikbaar als voedingssupplement (uitsluitend DHA+EPA). Navraag bij de producenten leert dat de meeste hooggedoseerde voedingssupplementen op basis van omega 3-vetzuren eveneens ethylesters bevatten, hoewel dit niet steeds blijkt uit de op de verpakking vermelde samenstelling. Ook bij gebruik van (hooggedoseerde) voedingssupplementen moet men dus rekening houden met een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie.

De meta-analyses waarop EMA zich baseert, bevatten ook studies met andere vormen van omega 3-vetzuren en in de STRENGTH-studie werd ook bij gebruik van omega 3-vetzuren als vrije vetzuren een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie vastgesteld<sup>10</sup>. Wellicht zou deze waarschuwing dus voor alle vormen van omega 3-vetzuren moeten gelden.

## Conclusie

De werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie is onzeker. De voorbije 5 jaar werden 5 grote gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarvan er slechts één studie, die evenwel ter discussie staat, een gunstig resultaat kon aantonen. Daartegenover staat een nu duidelijk aangetoond verhoogd risico van voorkamerfibrillatie, zeker met de hogere doses ( $\geq 1$  g/dag). Hierdoor lijkt de risico-baten balans van deze producten momenteel negatief.

Het BCFI blijft bij haar standpunt dat er op basis van de huidige beschikbare evidentie geen plaats is voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzoursupplementen (DHA+EPA) in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Voor EPA-monopreparaten, en meer specifiek voor icosapent ethyl (dat evenwel nog steeds niet beschikbaar is in België), dringt bijkomend onderzoek met een betrouwbare, indifferente placebo zich op om de werkzaamheid ervan te verduidelijken en een correcte afweging van voor- en nadelen mogelijk te maken<sup>14,15</sup>.

## Specialiteitsnamen (enkel als geneesmiddel geregistreerde preparaten)

- Omega 3-vetzuren (DHA+EPA): Omacor®
- Icosapent ethyl (EPA alleen, nog niet gecommmercialiseerd in België): Vazkepa®

## Bronnen

- 1 Omega-3 fatty acids. Martindale: the complete drug reference. Geraadpleegd op 12/01/2024.
- 2 Nederlands Huisartsengenootschap. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard M84. Published: juni 2019. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement>
- 3 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Nice Guideline NG238. Published: 14 December 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238>
- 4 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- 5 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines> (Last updated: 13/06/2019).
- 6 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus *N Engl J Med* 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989
- 7 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403
- 8 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
- 9 Kallstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;143:528-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
- 10 Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-80. doi: 10.1001/jama.2020.22258

- 11** Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022 Sep 14. doi: 10.1007/s10557-022-07379-z
- 12** Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine  $\omega$ -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021;144:1981-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654
- 13** Jia X, Gao F, Pickett JK, Al Rifai M, Birnbaum Y et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Treatment and Atrial Fibrillation in Cardiovascular Outcome Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:793-800. doi: 10.1007/s10557-021-07204-z
- 14** Curfman G. Do omega-3 fatty acids benefit health? *JAMA* 2020;324:2280-1. doi: 10.1001/jama.2020.22898
- 15** Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of omega-3 fatty acids on major adverse cardiovascular events. What matters most: the drug, the dose or the placebo? *JAMA* 2020;324:2262-4. doi: 10.1001/jama.2020.22387

## Moeten we bij COPD de voorkeur geven aan de combinatie LABA + LAMA of aan de combinatie ICS + LABA ?

Bij COPD is het op basis van de huidige gegevens nog steeds **niet** mogelijk om een **duidelijke keuze te maken tussen een behandeling met de combinatie LABA + LAMA of de combinatie ICS + LABA**. GOLD 2024 geeft geen plaats meer aan de combinatie ICS + LABA. Nochtans tonen een *Cochrane Review* en een cohortstudie in JAMA geen eenduidige resultaten, waardoor we **niet kunnen concluderen dat de combinatie LABA + LAMA werkzamer is** in termen van symptoomverlichting of vermindering van het aantal exacerbaties dan de combinatie ICS + LABA. De combinatie **ICS + LABA** veroorzaakt dan weer **frequenter pneumonie**, zonder dat de mortaliteit was verhoogd.

### Inleiding

De medicamenteuze behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) omvat:

- Bronchodilatoren
  - Bèta<sub>2</sub>-mimetica (SABA: short-acting beta-agonists en LABA: long-acting beta agonists)
  - Anticholinergica (SAMA: short-acting muscarinic antagonists en LAMA: long-acting muscarinic antagonists)
- Inhalatiecorticosteroiden (ICS)

Volgens de richtlijnen<sup>1-4</sup> bestaat de eerste stap van de behandeling uit een bronchodilator.

Wat is de aanbevolen aanpak als een bronchodilator niet volstaat om de symptomen te verlichten en/of als exacerbaties optreden? Toevoeging van een andere bronchodilator (combinatie LABA + LAMA) of van een ICS (combinatie ICS + LABA)?

In dit artikel bespreken we de resultaten van twee publicaties uit 2023 waarin beide combinaties met elkaar vergeleken worden: een *Cochrane Review*<sup>5</sup> (update van een *Cochrane Review* besproken in de *Folia* van 2018 over de behandeling van stabiele COPD), en een cohortstudie die verschenen is in *JAMA*<sup>6</sup>.

### Cochrane Review

#### Protocol

In de update van 2023 werden 8 studies toegevoegd (totaal 19 studies, 2 niet-gesponsorde studies). De meeste studies waren dubbelblinde RCT's, met uitzondering van 2 open studies. In het totaal werden er 22 354 patiënten met stabiele COPD geïnccludeerd. De deelnemers waren overwegend mannen (70%), met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar en met een ESW (éénsecondewaarde) van 51% van de voorspelde waarde. In 13 studies werden patiënten met matige tot ernstige COPD zonder recente exacerbaties geïnccludeerd. In 4 studies werden alleen patiënten geïnccludeerd die kort daarvoor een exacerbatie hadden doorgemaakt, wat neerkomt op 65% van het totale aantal deelnemers. Een behandeling met de combinatie LABA + LAMA of met de combinatie ICS + LABA werd geëvalueerd gedurende een periode van 6 tot 52 weken.

#### Resultaten

In tegenstelling tot de Cochrane uit 2017, toont de update van 2023 geen voordeel van de combinatie LABA + LAMA ten opzichte van de combinatie ICS + LABA in termen van exacerbaties of levenskwaliteit.

In de review van 2023 zijn de resultaten als volgt:

- Voor de **primaire eindpunten “exacerbaties”, “levenskwaliteit” en “ernstige bijwerkingen”** was er **geen verschil** tussen de twee combinaties. De **“ESW” verbeterde meer met LABA + LAMA** dan met ICS + LABA.



- $\geq 1$  exacerbatie: OR 0,91 (95%-BI van 0,78 tot 1,06), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).
- Levenskwaliteit (SGRQ-score): MD -0,57 (95%-BI van -1,36 tot 0,21), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).
- Ernstige bijwerkingen: OR 1,02 (95%-BI van 0,91 tot 1,15), hoge graad van zekerheid.
- ESW: MD 0,07 (95%-BI van 0,05 tot 0,08), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).

- De andere resultaten waren **secundaire eindpunten**. Er werd **geen verschil** gezien in optreden van een **klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit** (gedefinieerd als een verschil van  $\geq 4$  punten in de SGRQ-score).
- **Pneumonie** trad frequenter op bij de patiënten die **ICS + LABA** kregen (5% versus 3% onder LABA+LAMA, NNH=50). De **globale mortaliteit** was dan weer iets **hoger met LABA + LAMA** (1,4% versus 1% onder ICS + LABA, NNH=250).



- Pneumonie: 5% met ICS + LABA versus 3% met LABA + LAMA. OR 0,61 (95%-BI van 0,52 tot 0,72), hoge graad van zekerheid.
- Globale mortaliteit: 1% met ICS + LABA versus 1,4 % met LABA + LAMA. OR 1,35 (95%-BI van 1,05 tot 1,75), matige graad van zekerheid (laag aantal events).
- Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit (verschil van  $\geq 4$  punten op de SGRQ-score): OR 1,06 (95%-BI van 0,90 tot 1,25), matige graad van zekerheid.

## Beperkingen

- Volgens de auteurs van de *Cochrane Review* is de betrouwbaarheid van deze resultaten matig tot hoog. Het risico op bias is over het algemeen laag, behalve wat de belangenconflicten betreft (17 van de 19 studies zijn gesponsord).
- Er konden geen vooraf gespecificeerde subgroepanalyses uitgevoerd worden volgens de ernst van de COPD omdat er in de verschillende studies onvoldoende gegevens beschikbaar waren over de deelnemers.
- In geen enkele studie werd het risico op ziekenhuisopname wegens exacerbatie geëvalueerd.
- De studies varieerden met betrekking tot de exclusie van patiënten met astma of met eosinofilie. Aangezien deze patiëntengroepen vaker baat hebben bij een behandeling met ICS, kunnen de resultaten vertekend zijn in het voordeel van ICS.
- Wat de hogere mortaliteit onder LABA + LAMA betreft, wijzen de auteurs erop dat het aantal events laag was. Het betreft een secundair eindpunt dat verder onderzoek vereist. Voor zover ons bekend is, is dit de enige studie waarin een hogere mortaliteit onder LABA + LAMA dan onder ICS + LABA aangetoond werd.<sup>5</sup>

## Cohortstudie (JAMA)

### Protocol

De studie die in de *JAMA* gepubliceerd werd, is een propensity score matched cohortstudie, gebaseerd op de gegevens van een Amerikaanse verzekeringsmaatschappij. Er werden 137 833 patiënten met een diagnose van COPD geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 70 jaar, minimaal 40 jaar bij inclusie, 50,4% vrouwen). Patiënten met een diagnose van astma of patiënten die een tritherapie kregen met ICS + LABA + LAMA werden uitgesloten. Ze waren sinds minstens een jaar geregistreerd in de gegevensbank en werden in de studie opgenomen zodra ze een eerste keer een LABA + LAMA of een ICS + LABA voorgeschreven kregen. Voor de analyse werden 30 216 patiëntenparen gebruikt. Er werd gecorrigeerd voor tal van versturende variabelen.

### Resultaten

Er waren twee primaire eindpunten.

- Het eerste primair eindpunt was het optreden van een **eerste matige tot ernstige exacerbatie**. Een



matige exacerbatie werd in de studie gedefinieerd als een exacerbatie waarvoor de patiënt gedurende 5 tot 14 dagen orale corticosteroiden moest gebruiken. Een ernstige exacerbatie werd gedefinieerd als een exacerbatie die een ziekenhuisopname vereist.

- Het tweede primair eindpunt was het optreden van een **pneumonie die een ziekenhuisopname vereist**.

Voor beide eindpunten waren de **resultaten in het voordeel van de combinatie LABA + LAMA**: -8% voor matige tot ernstige exacerbaties en -20% voor ziekenhuisopnames wegens pneumonie ten opzichte van ICS + LABA.



- Matige tot ernstige exacerbatie: - 8%, HR 0,92 (95%-BI van 0,89 tot 0,96). Absolute reductie met 43 events per 1000 persoonsjaren.
- Ziekenhuisopname wegens pneumonie: -20%, HR 0,80 (95%-BI van 0,75 tot 0,86). Absolute reductie met 21,9 events per 1000 persoonsjaren.

De resultaten op het eindpunt exacerbaties waren niet langer statistisch significant bij analyse van vooraf gespecificeerde subgroepen, zoals het GOLD-stadium, antecedenten van exacerbatie of eosinofilie.

## Beperkingen

Naast het feit dat het om een observationele studie gaat, vertoont de studie volgens de auteurs nog andere beperkingen.

- De duur van de follow-up was kort: tot het optreden van het eindpunt maximaal een jaar.
- De analyses gebeurden op basis van het afleveren van de specialiteiten op medisch voorschrift. Dat betekent niet noodzakelijk dat het geneesmiddel werd toegediend en dat de toediening correct gebeurde.
- De patiënten die de combinatie ICS + LABA kregen, vertoonden over het algemeen een ernstigere COPD en hadden een beperktere toegang tot zorg dan de patiënten die de combinatie LABA + LAMA kregen. Dat kan aan de oorzaak liggen van het hogere aantal ongunstige events in de groep ICS + LABA. De auteurs sluiten residuele confounding niet uit.<sup>6</sup>

## Commentaar van het BCFI

- Het blijft bij COPD-patiënten moeilijk om te kiezen tussen behandeling met de combinatie LABA + LAMA versus de combinatie ICS + LABA.
- GOLD 2024 geeft geen plaats meer aan de combinatie ICS + LABA. Nochtans tonen de recentste, in dit artikel besproken studies niet eenduidig dat de combinatie LABA + LAMA werkzamer is dan de combinatie ICS + LABA in termen van symptoomverlichting of vermindering van het aantal exacerbaties.
- De studies bevestigen wel het hogere risico op pneumonie met de combinatie ICS + LABA, zonder toename van het aantal sterfgevallen.
- De *Cochrane Review* toont voor het eerst een hogere globale mortaliteit met LABA + LAMA. De doodsoorzaken worden niet vermeld. Gezien het gering aantal events moeten deze resultaten voorzichtig geïnterpreteerd worden. Aangezien het over de globale mortaliteit gaat, zou aanvullend onderzoek hierover nuttig zijn.

## Lijst van vaste combinaties LABA+LAMA / ICS+LABA met COPD als indicatie in de SKP

### LABA + LAMA

Zie ook Repertorium

- Aclidinium + formoterol: Duaklir®
- Glycopyrronium + indacaterol: Ultibro®
- Tiotropium + olodaterol: Spiolto®, Yanimo®
- Umeclidinium + vilanterol: Anoro®

## ICS + LABA

Zie ook Repertorium

- Formoterol + budesonide: Symbicort®, Airbufo®, Bufomix®
- Formoterol + beclometason: Inuvair®
- Salmeterol + fluticason: Seretide Diskus®, Airflusal®, Flutisamix®
- Vilanterol + fluticason: Relvar®

## Bronnen

1 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

2 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm>

3 <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd#volledige-tekst-medicamenteuze-behandeling-copd>

4 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>

5 Fukuda N, Horita N, Kaneko A, Goto A, Kaneko T, Ota E, Kew KM. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 6. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub3. Accessed 19 January 2024.

6 Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med.* 2023;183(7):685–695. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1245

## Isotretinoïne: suïciderisico en psychiatrische stoornissen?

### Kernboodschap

Een meta-analyse van observationele studies die in 2023 gepubliceerd werd in het tijdschrift *JAMA Dermatology* besluit dat isotretinoïne het risico op suïcidepogingen of psychiatrische stoornissen niet verhoogt, in tegenstelling tot eerdere signalen.<sup>1</sup>

Dit verandert niets aan de conclusie van 2018 van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA: patiënten op oraal isotretinoïne moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van depressie, en met name bij patiënten met antecedenten van depressie is voorzichtigheid geboden.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- Isotretinoïne wordt voorgeschreven bij ernstige en therapieresistente vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen (zie 15.6.6. Isotretinoïne).  
Neuropsychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie, angst, stemmingsstoornissen en (pogingen tot) suïcide) zijn gerapporteerd tijdens behandeling met orale retinoïden.  
Volgens het Europees geneesmiddelenagentschap EMA is het gezien de beperkingen van de gegevens (spontane meldingen, observationele studies) momenteel niet mogelijk om te besluiten of er een causaal verband is. Sinds 2019 zijn de waarschuwingen hierover in de SKP en de patiëntenbijsluiters van orale retinoïden echter versterkt [zie *Folia* februari 2019].<sup>2</sup>
- In dit artikel bespreken we recente gegevens over het risico op (pogingen) tot suïcide en psychiatrische stoornissen en de risicofactoren daarvoor bij gebruikers van isotretinoïne.

### Opzet van de studie

- De auteurs hebben gezocht naar gerandomiseerde en observationele studies die gegevens bevatten over het absolute en het relatieve risico op en de risicofactoren voor suïcide en psychiatrische stoornissen bij gebruikers van isotretinoïne ten opzichte van patiënten die niet met isotretinoïne behandeld worden. In deze meta-analyse werden uiteindelijk alleen observationele studies opgenomen.
- De eindpunten waren: het absolute en het relatieve risico op suïcide of psychiatrische stoornissen bij gebruikers van isotretinoïne, evenals de risicofactoren.

### Resultaten in het kort

- De auteurs hebben 25 observationele studies geselecteerd met in totaal 1 625 891 deelnemers, maar slechts enkele van de studies konden in de meta-analyse opgenomen worden. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was tussen 16 en 38 jaar.
- Er waren 3 studies met een hoog risico op bias, 16 studies met een matig risico op bias en 6 studies met een laag risico op bias.
- Risico op psychiatrische stoornissen:
  - Het absolute risico over één jaar op zelfverminking, suïcidegedachten, suïcidepogingen en suïcide was lager dan 0,5%. Het risico op suïcidepogingen bedroeg 0,14%, wat lager is dan wat over het algemeen wordt waargenomen in longitudinale studies bij adolescenten.
  - Twee, drie en vier jaar na de behandeling waren er minder suïcidepogingen bij gebruikers van isotretinoïne dan bij niet-gebruikers.
  - Er is geen verband tussen isotretinoïne en suïcidepogingen **tijdens de behandeling** (RR 0,84; 95%-BI van 0,45 tot 1,56), en evenmin 6 maanden, 1 jaar, 5 jaar en 10 jaar na de behandeling. Het verband tussen isotretinoïne en suïcide is niet onderzocht.

- Een jaar na de behandeling is het risico op psychiatrische stoornissen, depressie, angststoornissen, psychotische stoornissen en slaapstoornissen bij gebruikers van isotretinoïne niet hoger dan bij niet-gebruikers.



Psychiatrische stoornissen (RR 1,08; 95% BI 0,99 tot 1,19), depressie (RR 1,46; 95% BI 0,55 tot 3,87), angststoornis (RR 0,97; 95% BI 0,73 tot 1,30), psychosen (RR 0,80; 95% BI 0,41 tot 1,58) en slaapstoornissen (RR 1,61; 95% BI 0,89 tot 2,93).

- **Risicofactoren voor psychiatrische stoornissen:**

- Gebruikers van isotretinoïne met psychiatrische antecedenten liepen meer risico op psychiatrische stoornissen dan gebruikers zonder dergelijke antecedenten.



In deze studie worden antecedenten van psychiatrische stoornissen als een risicofactor beschouwd.

## Beperkingen van de studie

- In deze meta-analyse werden alleen observationele studies opgenomen.
- De aanzienlijke **heterogeniteit** beperkt de interpretatie van de resultaten.
- Een beperking van meta-analysen met meerdere evaluatiecriteria is hun **onnauwkeurigheid**. Zo zijn de betrouwbaarheidsintervallen (BI's) voor de schattingen van het relatieve risico op depressie en suïcidepogingen breed, wat erop wijst dat die analyses weinig krachtig of heterogeen zijn.
- In de meeste studies die geselecteerd werden voor de analyse van het relatieve risico werd alleen gecorrigeerd voor de leeftijd en/of het geslacht, en er werd niet altijd rekening gehouden met andere **versturende variabelen** zoals de ernst van de acne, medische en psychiatrische comorbiditeit en de sociaal-economische status.
- In de geïncludeerde studies werden niet alle gebruikers van isotretinoïne specifiek geëvalueerd op psychiatrische stoornissen, en het is dus mogelijk dat bepaalde psychiatrische stoornissen niet gemeld werden.
- Aangezien **de bestaande literatuur beperkt is**, werden slechts weinig studies geïncludeerd voor de meta-analysen naar het relatieve risico op psychiatrische stoornissen.
- Tot slot bestond er in alle studies een risico op **indicatiebias** en **detectiebias**, die allebei de resultaten in twee richtingen kunnen beïnvloeden.

## Commentaar van het BCFI

Hoewel deze meta-analyse beperkingen vertoont als gevolg van de heterogeniteit en de onnauwkeurigheid, toont ze dat gebruikers van isotretinoïne geen verhoogd risico hebben op suïcidepogingen of psychiatrische stoornissen.

De resultaten zijn geruststellend, maar patiënten die oraal isotretinoïne innemen, moeten geïnformeerd worden dat ze stemmings- en/of gedragsveranderingen kunnen vertonen. Patiënten en hun familie moeten daar aandacht voor hebben en er met de arts over praten als ze zich voordoen.<sup>2</sup> Het advies van het EMA blijft van toepassing: patiënten die met oraal isotretinoïne behandeld worden, moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van depressie en indien nodig doorverwezen worden, zodat ze een geschikte behandeling krijgen. Met name bij patiënten met antecedenten van depressie is voorzichtigheid geboden.<sup>2</sup>

## Specialiteitsnamen:

- Isotretinoïne: Isotretinoin(e), Isocural®, Isosupra®, Roaccutane® (zie Repertorium).

## Bronnen

1 Tan NKW, Tang A et al. Risk of Suicide and Psychiatric Disorders Among Isotretinoin Users. A meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2024;160:54-62 (doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4579)

2 EMA, Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids 02/07/18, geraadpleegd op 15/01/24.

## Eczeem bij kinderen: welk emolliens heeft de voorkeur?

In een gerandomiseerde studie konden geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid aangetoond worden tussen de vier belangrijkste vormen van emolliëntia (melk, crème, gel of zalf) die gebruikt worden bij kinderen met eczeem. De tevredenheid was hoger bij melk en gels dan met crème en zalf.

Ouders kunnen dus het emolliens kiezen dat het best geschikt is voor hun kind met eczeem.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- Emolliëntia vormen de basis van de plaatselijke behandeling van eczeem (zie 15.4. Eczeem). Vóór de publicatie van deze studie, was er geen rechtstreeks vergelijkende studie naar de werkzaamheid van de verschillende emolliëntia (melk, crème, gel of zalf) die gebruikt worden bij eczeem.
- Deze studie is de eerste pragmatische studie waarin de veiligheid en de werkzaamheid van de verschillende emolliëntia rechtstreeks vergeleken werden.

### Opzet van de studie

- Het betreft een gerandomiseerde superioriteitsstudie die uitgevoerd werd in Engeland. In deze studie werden kinderen tussen 6 maanden en 12 jaar oud willekeurig ingedeeld in één van de vier groepen: melk, crème, gel of zalf. Alle gebruikte emolliëntia bevatten vaseline. De kinderen vertoonden een lichte of ernstigere vorm van eczeem die vastgesteld was door een professionele zorgverlener.



De exclusiecriteria waren een bekende overgevoeligheid voor de onderzochte emolliëntia of hun bestanddelen, een ouder die niet in staat was om zijn/haar geïnformeerde toestemming te geven of van wie het geschreven Engels onvoldoende was om de vragenlijst in te vullen. De ernst van het eczeem werd geëvalueerd met een klinische score (Patient Orientated Eczema Measure (POEM)).

- Het primaire eindpunt was de **ernst van het eczeem**. Dat criterium werd geëvalueerd op basis van de POEM-score, die elke week werd bepaald aan de hand van een vragenlijst met 7 vragen die de ouders 16 weken lang invulden.
- De secundaire eindpunten omvatten de klachten van eczeem, de levenskwaliteit, de tevredenheid en de impact op het gezin.
- Alle gerandomiseerde patiënten werden gecontroleerd op ongewenste effecten.

### Resultaten in het kort

- Er werden 550 patiënten gerandomiseerd (137 melk, 140 crème, 135 gel, 138 zalf). De gemiddelde leeftijd was 4 jaar. 82% van de patiënten had een licht tot matig eczeem.
- Er werd in de loop van de 16 weken geen verschil in de ernst van het eczeem (primaire eindpunt) waargenomen tussen de verschillende emolliëntia.
- De tevredenheid (secundair eindpunt) verschilt echter wel tussen de groepen. De tevredenheid was het hoogst met melk (67%) en met gel (64%), en was lager met crème (34%) en zalf (40%).
- Voor de levenskwaliteit was er geen verschil tussen de behandelingsgroepen.
- Er hebben zich geen ernstige ongewenste effecten voorgedaan. Ongewenste effecten kwamen echter vaak voor: 37% van de patiënten maakte melding van minstens één ongewenst effect, en er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen. De ongewenste effecten die het vaakst gemeld werden, waren reacties op de plaats van toepassing: verergering van het eczeem, jeuk, roodheid of ontsteking, droogheid en een tintelend gevoel.

### Commentaar van het BCFI

Volgens de studie zijn er geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen deze vier vormen van emolliëntia. Op basis van de resultaten van deze studie kunnen ouders dus het emolliens kiezen dat het best geschikt is voor hun kind met eczeem, en rekening houden met de verdraagbaarheid en het

gebruiksgemak. Op het vlak van de tevredenheid, het secundair eindpunt, was er wel een verschil tussen de verschillende vormen. Bepaalde emolliëntia (in dit geval in de vorm van melk of gel) kunnen gebruiksvriendelijker zijn en dus tot een hogere tevredenheid leiden.

## Bronnen

- Ridd, Matthew J., et al. "Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial." *The Lancet Child & Adolescent Health* 6.8 (2022): 522-532. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00146-8).
- Eczéma atopique chez les enfants, *La Revue Prescrire* 2023 ; 43 (475) : 377.

## Wil je meer halen uit het Repertorium?

Raak jij soms de weg kwijt in het Repertorium? Of wil je het nog efficiënter leren gebruiken?

Laat je dan rondleiden tijdens één van onze online webinars op 16/04 of 23/04. Hierin gidsen wij jou op 30 minuten langs de verborgen paadjes van het Repertorium en tonen we enkele tips en tricks die je het leven makkelijker maken.

Je leert onder andere:

- wat de verschillende symbolen betekenen;
- waar je nog extra informatie terugvindt;
- enkele nuttige tips & tricks voor de praktijk.

Heb je ons altijd al iets willen vragen over het Repertorium? Op het einde van de rondleiding voorzien we genoeg tijd om te antwoorden op al jouw vragen.

Je kan je hier inschrijven voor de eerste twee webinars op dinsdag 16/04 om 13u00 en dinsdag 23/04 om 12u00. De webinar is gratis, maar registratie is verplicht. De rondleiding zal vooral worden toegespitst op artsen en officina-apothekers, maar kan ook interessant zijn voor andere beroepen. Het aantal plaatsen is beperkt, schrijf je snel in om zeker te zijn van jouw plaats.



## Over de vermelding “deelbaar” bij de tabletten in het Repertorium

In het Repertorium vermelden we ter hoogte van de **tabletten** reeds lang of ze al dan niet “**deelbaar**” zijn. Dit werd vermeld als de tabletten een breuklijn vertonen. Maar wat is de functie van de breuklijn in een tablet? Betekent dit per definitie dat de tablet in gelijke dosissen kan gedeeld worden en dat beide delen dus evenveel actief bestanddeel bevatten? Dit is niet altijd het geval. Zeker voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge kunnen kleine verschillen in dosis bij het delen nochtans gevolgen hebben. Het BCFI besliste daarom de vermelding “deelbaar” bij de tabletten in het Repertorium specifiek aan te duiden.

- De tabletten die **kwantitatief deelbaar** zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. kwantit.)**. Dit betekent dat de breuklijn toelaat om de tabletten in gelijke dosissen te delen en dat beide delen dus evenveel actief bestanddeel bevatten.

Voorbeeld: Bisoprolol EG®:

The screenshot shows a medication entry for Bisoprolol EG (EG). The active ingredient is bisoprolol, fumarate. The form is labeled as 'tabl. (deelb. kwantit.)', indicating it is quantitatively divisible. The dosage is 30 x 2,5 mg. The entry includes a prescription symbol (Rx) and a 'b' symbol with a circle around it, indicating it is a tablet.

- De tabletten die **niet-kwantitatief deelbaar** zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. niet kwantit.)**. Dit betekent dat de breuklijn toelaat om de tabletten te delen om zo de inname te vergemakkelijken. Het is echter niet gegarandeerd dat beide helften evenveel actief bestanddeel bevatten. Voor deze tabletten is ofwel geen deelbaarheidsstudie uitgevoerd ofwel kon niet aangetoond worden dat beide delen evenveel actief bestanddeel bevatten.

Voorbeeld: Algostase Mono®:

The screenshot shows a medication entry for Algostase Mono (SMB). The active ingredient is paracetamol. The form is labeled as 'tabl. (deelb. niet kwantit.)', indicating it is not quantitatively divisible. The dosage is 100 x 500 mg. The entry includes a prescription symbol (Rx) and a 'b!' symbol with a circle around it, indicating it is a tablet.

**NB.** Bij een aantal tabletten vermelden we nog steeds enkel (**deelb.**). Dit betekent dat de functie van de breuklijn niet is beschreven in de SKP en dat de firma ons (nog) geen informatie daarover heeft toegestuurd.

**NB.** Er zijn apparaatjes (pillensnijders) in de handel om het delen van tabletten te vergemakkelijken. Deze pillensnijders garanderen echter niet dat de tablet in gelijke helften wordt gedeeld.

## Nieuwe e-learning: FoliaQuiz - Noodanticonceptie

Pil vergeten, te laat ingenomen, geen anticonceptie, condoom gescheurd... Het gebeurt wel vaker dat je patiënten moet helpen het risico op zwangerschap te verminderen na een onveilig seksueel contact. Maar wanneer is noodanticonceptie echt nodig? En welke vorm stel je dan best voor? IUD of morning-afterpil? En welke morning-afterpil? En hoe (her)start je nadien anticonceptie?

Fris je kennis over noodanticonceptie op. Lees ons artikel Belgische consensus over noodanticonceptie in het Folia-nummer van januari 2022 en raadpleeg de bronnen die daarin besproken worden. Bekijk ook de tabel Adviezen bij het vergeten van de monofasische anticonceptiepil in ons Repertorium.

Doe nadien de test! De FoliaQuiz stelt je enkele klinische casussen voor. Deze patiënten komen naar jou met vragen over noodanticonceptie. Hoe help je ze verder?

Totale duur: 30 minuten

**Accreditering** is voorzien voor artsen en apothekers.





Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning!

## Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2024





### Nieuwigheden in de eerste lijn

- lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®): lokale anesthesie van de huid



### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- atogepant (Aquipta®- maribavir (Livtency®

### Nieuwigheden in oncologie

- nivolumab + relatlimab (Opdualag®- tremelimumab (Imjudo®




### Nieuwe indicaties

- alirocumab (Praluent®): heterozygote familiale hypercholesterolemie vanaf de leeftijd van 8 jaar
- empagliflozine (Jardiance®




### Stopzettingen van commercialisatie


- eptifibatide (Integrilin®)
- etravirine 25 mg (Intelence®)
- sennoside B (Grains de Vals Senna®)


### Kritieke onbeschikbaarheden


- dulaglutide (Trulicity®)
- olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera®


### Terugbetalingen

- dapagliflozine 10 mg (Forxiga®

 : geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

 : geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

 : contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

 : contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 23 februari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van april.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 22 maart aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®)

**De associatie van lidocaïne en tetracaïne, twee lokale anesthetica, bestaat nu in de vorm van een crème (Pliaglis®, hoofdstuk 18.2.1) met als indicatie lokale anesthesie van de huid** voorafgaand aan een dermatologische interventie (synthese van de SKP). De associatie bestond reeds in de vorm van een pleister (Rapydan®).

Deze nieuwe associatie bevat hoger gedoseerde anesthetica dan Emla® en wordt voorbehouden voor gebruik tijdens dermatologische interventies bij volwassenen.


**De crème mag nooit worden aangebracht met de vingers, maar wel met behulp van een plat instrument. Contact met de ogen moet worden vermeden** (risico op cornealaesies).<sup>1</sup> Lokale anesthetica geven een risico op allergische reacties en toxiciteit voor het centraal zenuwstelsel bij

overdosering.

**Kostprijs:** € 36,70 voor 15 g, niet terugbetaald op 1 februari 2024.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### atogepant (Aquipta®)

**Atogepant** (Aquipta® , hoofdstuk 10.9.2.3., oraal) is de tweede antagonist van de CGRP-receptor die op de markt wordt gebracht, na rimegepant. Het heeft als indicatie de **profylactische behandeling van migraine bij volwassenen met minstens 4 migrainedagen per maand** (synthese van de SKP).

Atogepant heeft enkel als indicatie profylaxe van episodische migraine (4 tot 14 migrainedagen/maand) en van chronische migraine (15 of meer hoofdpijndagen/maand, waarvan minstens 8 migrainedagen). Het is **niet geïndiceerd voor acuut gebruik**.<sup>1</sup>

Ter herinnering, rimegepant heeft enkel de profylaxe van episodische migraine als indicatie, en de behandeling van acute migraineaanvallen.

Met atogepant **konden 1 tot 2 migrainedagen per maand worden vermeden** ten opzichte van placebo bij episodische en chronische migraine.<sup>2-6</sup> Gelijkaardige resultaten werden bekomen bij patiënten bij wie therapie met andere geneesmiddelenklassen faalde.<sup>7</sup> Het effect lijkt tot 52 weken aan te houden.<sup>8-9</sup>

De belangrijkste ongewenste effecten zijn **misselijkheid** en **obstipatie**.<sup>1</sup>

Of het veiligheidsprofiel van atogepant het gebruik bij patiënten met een cardiovasculair risico toelaat, is niet bekend.

Atogepant werd niet rechtstreeks vergeleken met subcutaan toegediende monoklonale antilichamen tegen CGRP. Indirecte vergelijkingen lijken te wijzen op een vergelijkbare werkzaamheid. Atogepant heeft als voordeel dat het oraal wordt toegediend in plaats van subcutaan. Het wordt **niet terugbetaald** (situatie op 1 maart 2024).

### Werkzaamheid

Atogepant werd beoordeeld als profylaxe bij episodische migraine (4 tot 14 migrainedagen/maand) en bij chronische migraine (15 of meer hoofdpijndagen/maand, waarvan minstens 8 migrainedagen), in studies met overwegend blanke vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar.

#### Episodische migraine

- In een meta-analyse werden de gegevens verzameld van twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met een duur van 12 weken bij 1550 patiënten.<sup>4</sup>
- Kenmerken van de patiënten: episodische migraine sinds minstens een jaar met gemiddeld 7 migrainedagen per maand en 9 hoofdpijndagen, 6,6 dagen acuut medicijngebruik.
- Uitgesloten patiënten: o.a. chronische migraine, onvoldoende respons op minstens 4 andere preventieve behandelingen, gebruik van acute behandelingen vanaf een bepaalde drempel (verschillende drempels in aantal dagen, afhankelijk van de geneesmiddelenklasse). Een van de twee studies vermeldde dat patiënten met significante pathologieën, waaronder cardiovasculaire aandoeningen, werden uitgesloten.<sup>2</sup>
- Atogepant in sterktes van 10, 30 en 60 mg per dag had een betere werkzaamheid dan placebo, met een vermindering van het aantal migrainedagen met ongeveer - 1,20 per maand (- 4 versus - 2,5, vergelijkbare werkzaamheid voor de 3 sterktes, primair eindpunt). De grootste winst werd behaald in de eerste 4 weken van de behandeling.
- Vergeleken met placebo bereikte ongeveer 20% van de deelnemers een afname van minstens 50% van het aantal migrainedagen per maand (secundair eindpunt).<sup>2-4</sup>
- Twee open-label extensiestudies van 40 en 52 weken toonden aan dat atogepant 60 mg zijn effect behield.<sup>7,8</sup>
- Uit een 12 weken durende studie bij 315 personen bij wie de therapie met 2 andere klassen van geneesmiddelen faalde, bleek dat atogepant 60 mg een betere werkzaamheid had dan placebo om

het aantal migrainedagen per maand te verminderen met 2,4 dagen (- 4,2 versus - 1,9). Ongeveer 30% meer mensen bereikten een vermindering van minstens 50% van het aantal migrainedagen per maand in vergelijking met placebo (secundair eindpunt).<sup>7</sup>

### Chronische migraine

- Een 12 weken durende gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie bij 778 patiënten onderzocht de werkzaamheid van atogepant 60 mg (ingenomen in 1 of 2 keer per dag) versus placebo.
- Kenmerken van de geïncludeerde patiënten: chronische migraine sinds minstens een jaar en gemiddeld 18 migrainedagen per maand.
- Exclusiecriteria: vergelijkbaar met die van de studies over episodische migraine (behalve chronische migraine). In deze studie werden patiënten met endocrinologische, cardiovasculaire of neurologische pathologieën uitgesloten.
- Patiënten die atogepant 60 mg namen, hadden gemiddeld 2 migrainedagen minder per maand in vergelijking met placebo (-7 versus -5, primair eindpunt). De grootste winst werd behaald in de eerste 4 weken van de behandeling.<sup>5</sup>

### **Veiligheid**

- De belangrijkste (dosisafhankelijke) ongewenste effecten in de studies waren obstipatie en misselijkheid. Ook infecties van de bovenste luchtwegen en van de urinewegen werden gemeld.<sup>2-6</sup> Een extensiestudie van 40 weken en een open-label veiligheidsstudie van 52 weken met atogepant 60 mg vonden vergelijkbare resultaten.<sup>8,9</sup>
- Ongewenste effecten
  - Het vaakst (5-10%): misselijkheid, obstipatie, vermoeidheid.
  - Vaak (1-10%): verminderde eetlust en gewichtsverlies.
  - Er werden overgevoeligheidsreacties beschreven.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Volgens de SKP wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding niet aanbevolen.
- Interacties
  - Atogepant is een substraat van CYP3A4, P-gp en OATP1B1/OATP1B3. De dosering moet worden beperkt tot 10 mg p.d. bij gebruik van sterke CYP3A4-inhibitoren (zie Tabel 1c. in Inleiding 6.3.) of OATP-inhibitoren (bv. ciclosporine, ritonavir)
- Bijzondere voorzorgen
  - De dosering moet worden beperkt tot 10 mg p.d. in geval van ernstige nierfunctiestoornis.
  - Het gebruik in geval van ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen.<sup>1</sup>

**Dosering:** 60 mg één keer p.d.

**Kostprijs:** € 476,98 voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald op 1 maart 2024

### **maribavir (Livtency®▼)**

**Maribavir** (Livtency®, hoofdstuk 11.4.6, oraal, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis) is een **antiviraal middel** met als indicatie de behandeling van **cytomegalovirusinfectie** die refractair is voor andere therapieën **bij volwassenen die een transplantatie** van hematopoëtische stamcellen of een solide-orgaantransplantatie **hebben ondergaan** (synthese van de SKP).

Maribavir geeft vooral een risico op aantasting van de smaak, gastro-intestinale aandoeningen en interacties met andere geneesmiddelen, met name immunomodulators (zie Repertorium 11.4.6).<sup>1-3</sup>

**Kostprijs:** € 5565, terugbetaald in b<sup>1</sup> op 1 maart 2024 (zie voorwaarden en formulieren).

## Nieuwigheden in de oncologie

### nivolumab + relatlimab (Opdualag®▼)

**De associatie nivolumab + relatlimab** (Opdualag®▼, hoofdstuk 13.3.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een associatie van twee monoklonale antilichamen (immuuncheckpoint-inhibitoren van PD-1 en LAG-3) met als indicatie de behandeling van bepaalde gevorderde **melanomen** bij personen vanaf 12 jaar (synthese van de SKP).

De associatie nivolumab + relatlimab verbeterde de mediane progressievrije overleving met 6 maanden ten opzichte van enkel nivolumab (primair eindpunt), maar niet de totale overleving (secundair eindpunt). De associatie werd niet vergeleken met de combinatie nivolumab + ipilimumab, waarvan werd aangetoond dat ze de totale overleving kan verlengen.

De associatie nivolumab + relatlimab geeft een risico op ernstige immunologische ongewenste effecten, waaronder sterfgevallen (zie 13.3.1. Immuuncheckpoint-inhibitoren).<sup>1-3</sup>

**Kostprijs:** € 6111 voor een flacon van 240 mg + 80 mg, terugbetaald in<sup>1</sup> op 1 maart 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

### tremelimumab (Imjudo®▼)

**Tremelimumab** (Imjudo®▼, hoofdstuk 13.3.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een monoklonaal antilichaam en een immuuncheckpoint-inhibitor (van CTLA-4) met als indicaties de behandeling in associatie van bepaalde **hepatocellulaire carcinomen** en bepaalde gemetastaseerde **niet-kleincellige longkankers** (synthese van de SKP).

Bij die twee indicaties **verlengde** tremelimumab in combinatie met durvalumab (anti-PD-L1) **de totale overleving** met 2 tot 3 maanden ten opzichte van de actieve comparator, helaas wel met frequente immunologische ongewenste effecten (waaronder sterfgevallen) (zie 13.3.1. Immuuncheckpoint-inhibitoren).<sup>1</sup>

Immuuncheckpoint-inhibitoren).<sup>1</sup>

Er is RMA-materiaal (RMA) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.


**Kostprijs:** € 19 080 voor een flacon van 300 mg, terugbetaald in<sup>1</sup> op 1 maart 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

## Nieuwe indicaties

### alirocumab (Praluent®)

- **Alirocumab** (Praluent®, hoofdstuk 1.12.6, subcutane injectie) heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor gebruik **vanaf de leeftijd van 8 jaar in geval van heterozygote familiale hypercholesterolemie**, in combinatie met een statine (met of zonder andere hypolipemiërende middelen), of met andere hypolipemiërende middelen in geval van intolerantie of contra-indicatie voor statines (synthese van de SKP).
- Een studie werd uitgevoerd bij 153 kinderen tussen 8 en 17 jaar met een LDL-C  $\geq$  130 mg/dL die een statine gebruikten of bij wie een statine gecontra-indiceerd was of slecht verdragen werd. Naast de behandeling met alirocumab of placebo moesten de patiënten ook een strikt dieet volgen en kregen ze een andere hypolipemiërende behandeling.
- Na 24 weken was bij de patiënten die alirocumab gebruikten (dosering op basis van het gewicht) de **LDL-waarde gedaald met ongeveer 30-40% versus placebo** (-43% voor een injectie om de 2 weken en -34% voor een injectie om de 4 weken, primair eindpunt).
- In een open-label extensiestudie van 80 weken zag men daarna opnieuw een toename van de LDL-waarde (resultaten ten opzichte van baseline: -26% voor de injectie om de 2 weken en -24% voor de injectie om de 4 weken).<sup>1,2</sup>
- Volgens de SKP is het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat van volwassenen.<sup>1</sup>
- **Kostprijs:** € 605,05 voor een injectie, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 maart 2024.

### empagliflozine (Jardiance® )

- **Empagliflozine** (Jardiance® , hoofdstuk 5.1.8) heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen en kan worden gebruikt bij kinderen **vanaf 10 jaar met type 2-diabetes**, ofwel als monotherapie indien metformine niet geïndiceerd is, ofwel in associatie (synthese van de SKP).
- Een studie werd uitgevoerd bij 158 kinderen tussen 10 en 17 jaar met een HbA1c tussen 6,5 en 10,5% die eerder behandeld werden met metformine of insuline. Ze kregen empagliflozine 10 mg, linagliptine of een placebo. De meeste patiënten bleven ook metformine of insuline krijgen tijdens de studie.
- Na 26 weken bleek **empagliflozine 10 mg** een grotere **werkzaamheid** te hebben dan de placebo (**HbA1c -0,84%**, primair eindpunt), terwijl de resultaten voor linagliptine versus placebo niet statistisch significant waren.
- Volgens de auteurs van de studie is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er deden zich gevallen van hypoglykemie voor in de groepen met de actieve behandeling.<sup>1,2</sup>
- **Kostprijs:** € 148,60 voor een behandeling van 3 maanden, niet terugbetaald op 1 maart 2024.

### Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

### eptifibatide (Integrilin®)

Eptifibatide (Integrilin®), gebruikt in het ziekenhuis bij instabiele angina pectoris of acuut coronair syndroom zonder verhoging van het ST-segment, is niet meer beschikbaar.

### etravirine 25 mg (Intelence®)

Etravirine 25 mg (Intelence®), gebruikt voor de behandeling van hiv, is niet meer beschikbaar. Er is enkel nog 200 mg als sterkte, wat problematisch kan zijn voor kinderen. Volgens de website FarmaStatus is een aanpassing van de behandeling mogelijk (magistrale bereiding of een andere molecule).

### sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Sennoside B, een contactlaxativum, is niet meer beschikbaar als geneesmiddel. Het bestaat nog als voedingssupplement. Chronisch gebruikte contactlaxativa kunnen elektrolytenstoornissen of nierfunctiestoornissen veroorzaken en hebben een negatieve risico-batenverhouding bij ouderen of personen met nierinsufficiëntie (zie ook 3.5. Laxativa).

In geval van obstipatie waarbij leefstijlaanpassingen onvoldoende zijn, hebben osmotische laxativa de beste risico-batenverhouding.

### Kritieke onbeschikbaarheden

Deze rubriek gaat over de onbeschikbare geneesmiddelen die als essentieel worden beschouwd en waarvoor geen alternatief beschikbaar is volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. De lijst met onbeschikbaarheden kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

In geval van kritieke onbeschikbaarheid geeft het FAGG algemeen gesproken de volgende aanbevelingen

- Voor artsen
  - Voorrang moet worden gegeven aan de goedgekeurde indicatie van het geneesmiddel
  - Deze behandeling moet worden voorbehouden voor patiënten die niet kunnen overschakelen op een andere vorm of dosis
  - Tijdens de periode van tekort dient zoveel mogelijk te worden gekozen voor een andere beschikbare vorm
  - Nieuwe patiënten moeten bij voorkeur worden opgestart met een andere vorm of met een andere molecule met vergelijkbare eigenschappen

#### Voor apothekers

- In de apotheek mag een voorraad voor maximaal één maand worden bewaard en het product mag slechts voor een maximale behandelduur van één maand aan patiënten worden afgeleverd
- Van bestellingen bij de groothandelaar moet worden nagegaan hoe dringend die zijn en als ze niet dringend zijn, moet dat aan de groothandelaar worden gemeld.

Het FAGG meldt de volgende **nieuwe kritieke onbeschikbaarheden**:

#### dulaglutide (Trulicity®)

- **dulaglutide** 0,75 mg inj. (Trulicity®) : voorziene onbeschikbaarheid tot 15 december 2024 (zie bijkomende informatie)
- **dulaglutide** 1,5 mg inj. (Trulicity® Abacus Medicine) : voorziene onbeschikbaarheid tot 28 april 2024 (zie bijkomende informatie)
- **dulaglutide** 1,5 mg inj. (Trulicity®) : voorziene onbeschikbaarheid tot 15 december 2024 (zie bijkomende informatie)

#### olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera® ▼ 🚫)

- **olanzapine** 210 mg inj. IM (Zypadhera® ▼ 🚫) : voorziene onbeschikbaarheid tot 29 februari 2024 (zie bijkomende informatie).

### Terugbetalingen

#### dapagliflozine 10 mg (Forxiga® ▼ 🚫)

La dapagliflozine 10 mg (Forxiga® ▼ 🚫, hoofdstuk 5.1.8.) bij volwassenen met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is (HbA1c 7-9%) **en een GFS  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>** (voordien  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, zie voorwaarden en formulieren).

### Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

### Algemene bronnen

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, geraadpleegd op 27 februari 2024.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, digitale versie) , geraadpleegd op 27 februari 2024.
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, geraadpleegd op 27 februari 2024.



## Specifieke bronnen

### lidocaïne + tetracaïne crème

1 Pliaglis®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### atogepant

1 Aquipta®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):727-737. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30234-9.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

3 N Engl J Med 2021;385 :695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908

4 Neurol Ther (2022) 11:1235–1252. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00370-8>

5 Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):775-785.

doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Epub 2023 Jul 26.

6 Med Lett Drugs Ther. 2021 Nov 1;63(1636):169-71

7 Lancet Neurol. 2024 Feb 13;S1474-4422(24)00025-5.

doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.

8 Cephalalgia. 2023 Jan;43(1):3331024221128250.03331024221128250\_

9 Headache. 2023 Jan; 63(1): 79–88. Published online 2023 Jan 18. doi: 10.1111/head.14439

### maribavir

1 Livtency®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Rev Prescrire 2023 ; 43 (482) : 896-900

3 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 28;64(1664):e193-4

### nivolumab + relatlimab

1 Opdualag®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Opdualag-Assessment Report. EMA/720884/2022. 21 July 2022.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jan 23;65(1668):e19-20 doi:10.58347/tml.2023.1668g

### tremelimumab

1 Imjudo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### alirocumab

1 Praluent®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement\_2, November 2023, ehad655.2809, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2809>

### empagliflozine

1 Jardiance®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Pseudo-efedrine: nieuwe ernstige cerebrovasculaire ongewenste effecten

De Europese gezondheidsinstanties identificeerden twee zeldzame maar potentieel ernstige, cerebrovasculaire ongewenste effecten met pseudo-efedrine: het posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en het reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS). Het BCFI-standpunt blijft dat de risico-batenverhouding van orale vasoconstrictoren negatief is.

Via spontane meldingssystemen en in de literatuur zijn met pseudo-efedrine gevallen van **posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)** en **reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS)** gerapporteerd. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) heeft na analyse van de gevallen een **update aanbevolen van de SKP en de bijsluiter van de specialiteiten op basis van pseudo-efedrine voor orale toediening**.<sup>1,2</sup> PRES en RCVS zijn zeldzame maar potentieel zeer ernstige cerebrovasculaire ongewenste effecten van pseudo-efedrine, met diverse neurologische symptomen (zie Folia januari 2013 over RCVS).



- **PRES wordt gekenmerkt door** matige tot ernstige hoofdpijn en vaak door convulsies, encefalopathie en visuele stoornissen; focale neurologische uitvalsverschijnselen zijn zeldzaam.
- **RCVS wordt gekenmerkt door** hevige hoofdpijn (*thunderclap headache* of donderslaghoofdpijn; maximale intensiteit bij aanvang) en vaak door focale neurologische uitvalsverschijnselen en bloedingen; convulsies, encefalopathie en visuele stoornissen zijn zeldzaam.

In de **Europese geneesmiddelenbewakingdatabank (EudraVigilance)** werden 26 gevallen van RCVS en 6 gevallen van PRES met pseudo-efedrine gedetecteerd.



- Alle patiënt werden gehospitaliseerd. Er waren geen overlijdens.
- Bij 5 patiënten waren er blijvende restletsels.
- De meeste patiënten hadden risicofactoren, waaronder hypertensie, nierziekte, sepsis, auto-immuunziekte, migraine, post-partum, gelijktijdig gebruik van SSRI's, triptanen, hormonale anticonceptie, oxymetazoline of nafazoline, of recente chemotherapie.
- De gegevens toonden geen verband tussen de dosis en het risico op PRES/RCVS.

De **SKP's en bijsluiters van de specialiteiten** op basis van pseudo-efedrine voor oraal gebruik zullen als volgt worden **aangepast**<sup>1,2</sup>:

- Vermelden dat gevallen van PRES en RCVS zijn gerapporteerd.
- Als **contra-indicatie** toevoegen: **ernstige of niet-gecontroleerde hypertensie** en **ernstige (acute of chronische) nierziekte of nierinsufficiëntie**.
- Vermelden dat pseudo-efedrine **dadelijk moet worden gestopt** en een arts moet worden geraadpleegd **wanneer alarmsymptomen optreden**: plots optredende hoofdpijn of donderslag(*thunderclap*)hoofdpijn, nausea, braken, verwardheid, convulsies en/of visusstoornissen.

Een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) over deze risico's is verzonden naar de gezondheidswerkers: zie <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik> > zoek op "pseudo-efedrine" > kies "DHPC".

### Commentaar van het BCFI

- **Pseudo-efedrine en de andere orale vasoconstrictoren (fenylefrine)** kunnen talrijke **potentieel ernstige systemische ongewenste effecten** veroorzaken, zelfs aan de therapeutische dosis: hypertensie, aritmieën, convulsies, psychose en hallucinaties, urineretentie, ischemische optische neuropathie, zelden hartinfarct, CVA en ischemische colitis (zie hoofdstuk 17.3.1.1). Voor pseudo-efedrine komt daar nu het risico van PRES/RCVS bij.
- Voor de Europese gezondheidsinstanties blijft de risico-batenverhouding van pseudo-efedrine

positief, mits rekening wordt gehouden met de nieuwe contra-indicaties. **Het BCFI stelt reeds jaren dat de risico-batenverhouding van pseudo-efedrine en de andere orale vasoconstrictoren ongunstig is:** er is geen eensgezindheid over hun werkzaamheid, en hun ongewenste effecten zijn potentieel zeer ernstig. Dit is ook het standpunt van ons zusterblad La Revue Prescrire (zie Folia november 2023).

- Bij **patiënten met neuscongestie** kan in eerste instantie worden aanbevolen om de neus te spoelen met een zoutoplossing, voldoende water te drinken, het hoofdeinde van het bed te verhogen, irriterende rook te vermijden en de lucht in huis voldoende te verversen en te bevochtigen (zie Folia oktober 2013).
- De **nasale vormen met vasoconstrictoren** hebben bij neuscongestie een beperkte plaats en ze mogen maximaal 5 dagen gebruikt worden (risico van rebound neuscongestie, medicamenteuze rhinitis en atrofie van het neusslijmvlies, zie 17.3.2.2.).
- Bij **seizoensgebonden allergische rhinitis** kan het gunstiger zijn om zo snel mogelijk te starten met nasale corticosteroiden of om nasale of orale antihistaminica toe te dienen (zie Plaatsbepaling 12.4.1. H1-antihistaminica).

## Specialiteitsnamen

- **Fenylefrine oraal:** in combinatie met een antihistaminicum: Rhinathiol Antirhinitis® (zie Repertorium)
- **Pseudo-efedrine oraal:** Vasocedine Pseudoephedrine® (zie Repertorium); in combinatie met een antihistaminicum: Aerinaze®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (zie Repertorium); in combinatie met paracetamol: Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (zie Repertorium); in combinatie met ibuprofen: Sinuphene® (zie Repertorium)

## Specifieke bronnen

1 PRAC-aanbeveling, via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prac-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-medicines-containing-pseudoephedrine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prac-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-medicines-containing-pseudoephedrine_en.pdf) (01/12/2023)

2 Pseudoephedrine-containing medicinal products – referral. Via website EMA.

### 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.