

## Folia Pharmacotherapeutica augustus 2021

### Nieuwigheden 2015: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2015 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

#### **Bismut + metronidazol + tetracycline**

Het BCFI is van oordeel dat de associatie bismut + metronidazol + tetracycline, in combinatie met een PPI, een mogelijk alternatief is voor de eradication van *H. pylori* in geval van penicillineallergie of vermoeden van resistentie tegen clarithromycine (falen van de behandeling). Deze behandeling wordt niet terugbetaald.

#### **Umeclidinium, umeclidinium + vilanterol, umeclidinium + vilanterol + fluticason**

Het BCFI is van oordeel dat er geen bewijs van meerwaarde is voor de specialiteiten op basis van umeclidinium (als monotherapie of in associatie met vilanterol of met vilanterol en fluticason) ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klasse. Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend.

#### **Nintedanib**

Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van nintedanib onduidelijk is. Er is onvoldoende bewijs van relevante werkzaamheid op klinische eindpunten, en de ongewenste effecten kunnen ernstig zijn. Bij fibroserende longziekten kan een proefbehandeling overwogen worden, gezien de weinige beschikbare behandelingen. Voor longcarcinoom bestaan er alternatieven.

#### **Empagliflozine**

Het BCFI is van oordeel dat het moeilijk is om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Met empagliflozine werd bij sommige patiënten een voordeel aangetoond op de ischemische complicaties van diabetes, alsook bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie. De veiligheidsgegevens over de gliflozinen beïnvloeden sterk hun risico-batenverhouding, in het bijzonder het risico van diabetische ketoacidose.

#### **Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema**

Het BCFI is van oordeel dat de associatie ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema geen meerwaarde biedt ten opzichte van het klassieke schema, en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van verlengde of continue doseringsschema's nog nader bepaald moet worden.

#### **Tapentadol**

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden.

#### **Harpagophytum**

Het BCFI is van oordeel dat harpagophytum, voorgesteld voor de behandeling van rugpijn, reumatische pijn of spierpijn, geen eerstekeuzebehandeling is.

#### **Rhodiola rosea**

Het BCFI is van oordeel dat *Rhodiola rosea* niet aan te bevelen is voor het verlichten van symptomen van stress en overbelasting.

#### **Secukinumab**

Het BCFI is van oordeel dat, wanneer biologische geneesmiddelen aangewezen zijn voor de behandeling van psoriasis, artritis psoriatica of axiale spondyloartritis, secukinumab een optie kan zijn. In afwezigheid van voldoende directe vergelijkingen is het niet mogelijk één biologisch middel als voorkeursmiddel naar voor te schuiven.

#### **Anakinra**

Het BCFI is van oordeel dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde artritis. Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt over dit middel te kunnen innemen.

#### **Ivermectinecrème**

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de blijvende onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en het is ook goedkoper dan ivermectine.

### **Bismut + metronidazol + tetracycline (Tryplera<sup>®</sup>, hoofdstuk 3.1.3)**

Een vaste associatie van bismutsubcitraat + metronidazol + tetracycline (Tryplera<sup>®</sup>) werd in 2015 gecommmercialiseerd met als indicatie, in combinatie met omeprazol, de eradicatie van *H. pylori*. Sinds de commercialisering werden studies uitgevoerd die de werkzaamheid ervan hebben aangetoond, onder meer na falen van een tritherapie. Wegens variërende lokale resistenties is het echter moeilijk om deze resultaten naar de Belgische bevolking te extrapoleren<sup>1-3</sup>. Er werden geen nieuwe ongewenste effecten gemeld.

In België stelt de BAPCOC (uitgave 2021) voor de eradicatie van *H. pylori* als eerste keuze de behandeling PPI + amoxicilline + clarithromycine + metronidazol voor (zie BAPCOC en Repertorium 3.1.). De associatie bismut + metronidazol + tetracycline + PPI wordt als alternatief voorgesteld. De eradicatie moet minstens 4 weken na stopzetting van de behandeling door een niet-invasieve test (ureumademtest of opsporing van antigenen in de stoelgang) gecontroleerd worden. Als de PPI langer wordt doorgenomen, moet deze 2 weken vóór de controle gestopt worden.

Het BCFI is van oordeel dat de associatie bismut + metronidazol + tetracycline, in combinatie met een PPI, een mogelijk alternatief is voor de eradicatie van *H. pylori* in geval van penicillineallergie of vermoeden van resistentie tegen clarithromycine (falen van de behandeling)<sup>4-6</sup>. Deze behandeling wordt niet terugbetaald.

### **Umeclidinium (Incruse<sup>®</sup>▼, hoofdstuk 4.1.2.2), umeclidinium + vilanterol (Anoro<sup>®</sup>▼, hoofdstuk 4.1.3) en umeclidinium + vilanterol + fluticason (Trelegy<sup>®</sup>▼, hoofdstuk 4.1.6)**

Umeclidinium is een langwerkend anticholinergicum (LAMA) dat in 2015 gecommmercialiseerd werd als monopreparaat en in associatie met vilanterol (LABA). Beide specialiteiten hebben als indicatie de onderhoudsbehandeling van COPD.

In 2018 werd een specialiteit op basis van umeclidinium + vilanterol + fluticason (ICS) gecommmercialiseerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een ICS en een LABA. In 2019 werd deze indicatie nog eens verruimd naar patiënten met COPD die niet voldoende kunnen worden behandeld met de bitherapie LABA + LAMA<sup>1</sup>.

Er bestaan geen studies met mono-, bi- of tritherapie die bewijzen dat deze specialiteiten een meerwaarde hebben ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klassen

Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van bi- en tritherapie met umeclidinium en vilanterol werd onderzocht in een studie met een duur van 52 weken bij patiënten met COPD met risico van exacerbatie, van wie de meerderheid minstens één cardiovasculaire risicofactor vertoonde. Ten opzichte van de associatie fluticason + vilanterol traden de cardiovasculaire events, ernstige inbegrepen, niet frequenter op met bi- of tritherapie<sup>2</sup>.

**Het BCFI is van oordeel** dat er geen bewijs van meerwaarde is voor de specialiteiten op basis van umeclidinium (als monotherapie of + vilanterol of + vilanterol + fluticason) ten opzichte van de andere middelen uit dezelfde klasse. Het veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend.

De meest recente gegevens over LAMA bij COPD zijn de volgende:

- In monotherapie zijn LAMA's misschien iets doeltreffender dan LABA's op het risico van exacerbaties<sup>3</sup>.
- Ten opzichte van elk van de bestanddelen in monotherapie is een associatie LABA + LAMA in bitherapie doeltreffender op de symptomen, maar de winst op de exacerbaties is minder duidelijk. Er bestaat evidentie van lage kwaliteit dat een associatie LABA + LAMA doeltreffender is op vlak van exacerbaties, de levenskwaliteit in geringe mate verbetert en leidt tot minder pneumonieën ten opzichte van een associatie ICS + LABA<sup>4-6</sup>.



Een Cochrane review uit 2017, die studies met een duur van 12 tot 52 weken bij 9 000 patiënten met matige tot ernstige COPD includeert, heeft een voordeel vastgesteld van de associaties LABA + LAMA ten opzichte van de associaties ICS + LABA op vlak van de preventie van de exacerbaties (primair eindpunt). Uit een subgroepanalyse blijkt echter dat het voordeel op vlak van exacerbaties gerelateerd was aan de associatie indacaterol + glycopyrronium, maar niet aan de andere associaties LABA + LAMA<sup>6</sup>.

- Ten opzichte van een bitherapie LABA + LAMA of ICS + LABA bestaan er in tritherapie bewijzen van een licht voordeel op vlak van exacerbaties, maar ook van een hoger risico van pneumonie. Sommige gegevens tonen een voordeel op de mortaliteit, maar het gaat om een secundair eindpunt in de studies en dit moet nog bevestigd worden<sup>3, 7-9</sup>.

### **Nintedanib (Ofev®), hoofdstuk 4.3.3)**

Nintedanib (Ofev®) is een tyrosinekinase-inhibitor met een angiogeneseremmende werking, die in 2015 gecommmercialiseerd werd met als indicatie de behandeling van idiopathische pulmonaire fibrose. Voor deze indicatie bestaan er geen nieuwe gegevens over relevante klinische eindpunten. Het product heeft sinds zijn commercialisering nieuwe indicaties gekregen: bepaalde andere progressief fibroserende interstitiële longziekten en systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte, op basis van studies die een vertraging in de afname van de longfunctie tonen. Deze studies hebben geen daling van de mortaliteit, noch een gunstig effect op exacerbaties of levenskwaliteit vastgesteld.

Het geneesmiddel werd ook onder dezelfde vorm, maar onder een andere specialiteitsnaam gecommmercialiseerd, Vargatef® (hoofdstuk 13.2.2.8.), voor de behandeling in combinatie met docetaxel, van bepaalde niet-kleincellige longcarcinomen met adenocarcinoom-histologie na falen van chemotherapie (synthese van de SKP).

Nintedanib geeft aanleiding tot frequente en soms fatale ongewenste effecten. Sinds de commercialisering werden ernstige leverschade, aneurysma's en aortadissecties beschreven, die nauwgezette monitoring van de lever- en bloeddrukparameters vereisen.

**Het BCFI is van oordeel** dat de risico/batenverhouding van nintedanib onduidelijk is. Ongeacht de indicatie is er nog onvoldoende bewijs van relevante werkzaamheid op klinische eindpunten, en de ongewenste effecten kunnen ernstig zijn. Bij fibroserende longziekten kan een proefbehandeling met nintedanib overwogen worden, gezien de weinige beschikbare behandelingen (in geval van idiopathische pulmonaire fibrose, indien de *geforceerde vitale capaciteit* hoger is dan 50%). Voor longcarcinoom bestaan er alternatieven.

### Nieuwe werkzaamheidsgegevens

- Voor verschillende vormen van **fibroserende longziekten** (Ofev®) zijn de resultaten gelijkaardig en niet veranderd sinds 2015, ongeacht de indicatie: nintedanib vertraagt de achteruitgang van de longfunctie, maar een daling van de mortaliteit of een effect op exacerbaties of levenskwaliteit is niet aangetoond<sup>1-7</sup>.
- Voor niet-kleincellig **longcarcinoom** (Vargatef®), bij patiënten in een gevorderd gemetastaseerd stadium, en na falen van chemotherapie, vertraagde nintedanib in associatie met docetaxel slechts in geringe mate de progressie van de ziekte (minder dan een maand, primair eindpunt) ten opzichte van docetaxel alleen. De overleving verbeterde niet (secundair eindpunt). Een studie in associatie met pemetrexed werd voortijdig stopgezet omwille van de ontgoochelende resultaten<sup>2, 9, 10</sup>.

### Nieuwe veiligheidsgegevens

- Sinds de commercialisering werd, naast de reeds gekende ongewenste effecten, soms fatale **leverschade** gemeld. Het is aanbevolen om de leverfunctie regelmatig te controleren, en een dosisverlaging is aanbevolen in geval van lichte leverinsufficiëntie. Behandeling bij patiënten met matig ernstige of ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen.
- Net als voor alle andere angiogeneseremmende VEGF-inhibitoren (VEGF = *vascular endothelial growth factor*) werd een risico van **aneurysmaruptuur** en van **aortadissectie** gemeld; **hypertensie** moet dus systematisch worden opgespoord en behandeld<sup>1-11</sup>.

### Empagliflozine (Jardiance®): hoofdstuk 5.1.8.

Het is moeilijk om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Met empagliflozine werd bij sommige patiënten een voordeel aangetoond op de ischemische complicaties van diabetes, alsook bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie (deze indicatie werd recent goedgekeurd door het EMA).

De plaats van de meer recente behandelingen bij diabetes, waartoe de gliflozinen behoren, ten opzichte van de oudere behandelingen, blijft moeilijk te bepalen bij gebrek aan direct vergelijkende gegevens. De veiligheidsgegevens over de gliflozinen beïnvloeden sterk hun risicobatenverhouding, in het bijzonder het risico van diabetische ketoacidose. Zij zijn een argument om de keuze van deze geneesmiddelen te beperken tot de behandeling, in combinatie met metformine, van patiënten met type 2-diabetes die al ischemische cardiovasculaire complicaties en diabetische nefropathie vertonen, na falen van metformine in monotherapie.

Empagliflozine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliflozinen (SGLT2-inhibitoren). Het werd als tweede gliflozine in deze klasse in België gecommercialiseerd, na canagliflozine (zie ook Folia van juli 2020).

### Initiële en huidige indicaties

Empagliflozine is vergund voor de behandeling van type 2-diabetes in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline. Het EMA heeft recent ook goedkeuring gegeven voor een nieuwe indicatie van empagliflozine: de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al dan niet in aanwezigheid van diabetes.

### Stand van zaken over de werkzaamheid bij diabetes

- De EMPA-REG-studie<sup>1</sup> toont een statistisch significant voordeel aan van empagliflozine als aanvulling op een standaardbehandeling (antidiabeticum, hypolipemiërend middel, antihypertensivum, antitromboticum), vergeleken met placebo, op een gecombineerd eindpunt van majeure cardiovasculaire events, bij patiënten met type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico (zie Folia november 2015).
- Er was eveneens een voordeel op de progressie van nefropathie, maar het gaat om een secundair eindpunt in deze studie<sup>2</sup>. In de afgelopen 5 jaar werden geen RCT's met empagliflozine gepubliceerd met renale parameters als primair eindpunt.
- Een voordeel op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes (zie Folia mei 2019 en Folia juli 2020) lijkt bevestigd te worden voor de gliflozinen (onder andere empagliflozine), vooral als "add-on" behandeling (met andere woorden als aanvulling op een standaardbehandeling, meestal met metformine) vergeleken met placebo en bij diabetespatiënten die al (cardiovasculaire en renale) complicaties van diabetes vertonen<sup>3-4</sup>. Hoewel het hypoglykemiërende effect van de gliflozinen vermindert in geval van nierinsufficiëntie, lijkt het voordeel van de gliflozinen op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes zich te handhaven bij patiënten met diabetische nefropathie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>5</sup>. Het is belangrijk op te merken dat volgens de SKP van empagliflozine de behandeling niet gestart dient te worden bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 60 ml/min, en aanbevolen wordt de behandeling te stoppen bij patiënten bij wie de creatinineklaring permanent lager is dan 45 ml/min.



- Een netwerk meta-analyse<sup>3</sup>, die indirecte vergelijkingen mogelijk maakt, onderzocht de effecten van alle diabetesbehandelingen (metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, insuline, glitazonen, acarbose, GLP1-analogen, gliptinen en gliflozinen) op de mortaliteit en de vasculaire complicaties. Het overwicht van de gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies maakt dat de resultaten van deze meta-analyse enkel een uitspraak toelaten over diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico die al behandeld worden, vooral met metformine, bij wie een andere behandeling werd toegevoegd ("add-on" behandeling)<sup>6</sup>. Bij deze patiënten verlagen bepaalde gliflozinen de mortaliteit (empagliflozine en dapagliflozine) en de cardiovasculaire mortaliteit (empagliflozine), en alle gliflozinen verminderen de incidentie van hospitalisatie omwille van hartfalen en de incidentie van terminale nefropathie (end-stage renal disease).

- Een andere netwerk meta-analyse<sup>4</sup> onderzocht de gliflozinen en de GLP1-analogen als "add-on" behandeling. De gliflozinen (en ook de GLP1-analogen) verlagen de mortaliteit en de incidentie van niet-fataal myocardinfarct en nierinsufficiëntie ten opzichte van placebo. Het absolute cardiovasculaire en renale voordeel neemt toe naarmate het cardiovasculaire risico van de patiënt verhoogt (vermenigvuldiging van de absolute verschillen in risico met een factor 10 voor de mortaliteit, 30 voor de hospitalisaties omwille van hartfalen en 40 voor nierinsufficiëntie, tussen de categorieën met zeer laag risico en met zeer hoog cardiovasculair risico). De gliflozinen zijn superieur aan de GLP1-analogen in termen van reductie van de totale mortaliteit en van de hospitalisaties omwille van hartfalen. De gliflozinen lijken geen effect te hebben op het risico van niet-fataal CVA. Een "BMJ rapid recommendation"<sup>7</sup>, steunend op de resultaten van deze meta-analyse, formuleert enkele aanbevelingen, waarvan slechts één als sterk ("strong") wordt beschouwd. Het gaat om de aanbeveling om een gliflozine te starten, bovenop de standaardbehandeling met metformine, bij diabetespatiënten die zowel cardiovasculaire als renale complicaties van diabetes vertonen. De andere aanbevelingen worden als zwak ("weak") beschouwd omdat het panel oordeelt dat de verhouding tussen voordelen, risico's en de belasting door de behandeling minder duidelijk is.

- RCT's bij populaties zonder cardiovasculaire en/of renale complicaties, en ook direct vergelijkende gegevens tussen de verschillende beschikbare behandelingsopties zijn noodzakelijk.
- Rekening houdend met de bemoedigende gegevens met de gliflozinen werden enkele internationale richtlijnen aangepast (ADA/EASD 2019<sup>8</sup> en KDIGO 2020<sup>9</sup>). De gliflozinen, in combinatie met metformine, zijn de eerste keuze bij patiënten met diabetische nefropathie (ADA/EASD 2019<sup>8</sup> en KDIGO 2020<sup>9</sup>) of hartfalen met gedaalde ejectiefraction (ADA/EASD 2019<sup>8</sup>). Het NHG en NICE hebben hun aanbeveling niet gewijzigd. Het NHG<sup>10</sup> raadt de gliflozinen af, vooral om veiligheidsredenen, en NICE<sup>11</sup> stelt de gliflozinen enkel onder bepaalde voorwaarden voor (zie Folia van juli 2020).



- De ADA/EASD heeft in 2019 haar standpunt bijgewerkt en stelt voor om een gliflozine met metformine te combineren, zelfs wanneer de glykemie voldoende onder controle is met metformine alleen, bij diabetespatiënten met chronisch nierlijden (eGFR tussen 30 en  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) > 30 mg/g, en in het bijzonder > 300 mg/g) en/of hartfalen, in het bijzonder hartfalen met gedaalde ejectiefraction<sup>8</sup>.

- KDIGO stelt in 2020 bij diabetespatiënten met nefropathie de associatie metformine + gliflozine als eerstekeuzebehandeling voor, bovenop de niet-medicamenteuze behandeling<sup>9</sup>.

## Stand van zaken over de werkzaamheid bij hartfalen

- De EMPEROR-REDUCED-studie<sup>12</sup> toont een voordeel van empagliflozine bij hartfalen aan, onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes (zie Folia februari 2021).

## Stand van zaken over de veiligheid

De gegevens over de gliflozinen verzameld in de periode na commercialisering (geneesmiddelenbewaking) zijn nog beperkt en hun werkingsmechanisme is nieuw. Deze geneesmiddelen zijn bovendien bestemd voor langdurig gebruik, bij relatief oudere populaties. Dit zet aan tot bijzondere voorzichtigheid met empagliflozine en de gliflozinen in het algemeen (EPAR *risk management plan*<sup>13</sup>).

- Verschillende publicaties bevestigen het risico van atypische (euglykemische) diabetische ketoacidose (DKA) met de gliflozinen. Dit potentieel levensbedreigende risico zet ertoe aan om de nodige voorzorgsmaatregelen bij de voorschrijvers te benadrukken: tijdelijke stopzetting van de behandeling in aanwezigheid van predisponerende factoren en regelmatige monitoring bij de risicopatiënten<sup>13, 14</sup>. Een meta-analyse van RCT's<sup>14</sup> wijst op een statistisch significante toename met 13% van het risico van DKA met gliflozinen vergeleken met placebo of andere diabetesbehandelingen. In deze meta-analyse neemt het risico van DKA toe naarmate de patiënt ouder is en de behandelingsduur langer (statistisch significante toename met 40% bij 60-plussers en met 52% bij een behandeling  $\geq$  52 weken)<sup>14</sup>. Een cohortstudie<sup>15</sup> toont een tot driemaal hoger risico met een gliflozine dan met een gliptine als "add-on" behandeling.



- Het mechanisme is nog niet goed bekend, maar volgens een pathofysiologische hypothese zou de verhoogde urinaire excretie van glucose veroorzaakt door het gliflozine kunnen leiden tot verminderde residuele insulinesecretie en verhoogde glucagonproductie, met stimulatie van de lipolyse en productie van ketonlichamen tot gevolg<sup>14</sup>.
- Het RMA van het EPAR<sup>13</sup> beschrijft volgende situaties als bijzonder risicovol. In volgende situaties is voorzichtigheid geboden of zelfs tijdelijke stopzetting van de behandeling met gliflozine:
  - lage reserve van functionele  $\beta$ -cellen in de pancreas (type 1-diabetes, type 2-diabetes met laag C-peptide, LADA of patiënten met voorgeschiedenis van pancreatitis).
  - ernstige uitdroging of langdurig vasten.
  - verlaagde insulinedoses.
  - verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute aandoening, een medische ingreep of overmatig alcoholgebruik.

- Er werd een verhoogd risico van amputatie van de onderste ledematen waargenomen met bepaalde gliflozinen (zie Folia augustus 2017 en Folia juni 2020). Dit is momenteel niet het geval met empagliflozine, maar het risico wordt verder door het EMA onderzocht<sup>13</sup>.
- Het risico van gangreen van Fournier is een ander zeldzaam, maar ernstig ongewenst effect dat mogelijk geassocieerd is met het gebruik van de gliflozinen (zie Folia september 2019).

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het is moeilijk om de precieze plaats van empagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Het cardiovasculaire voordeel lijkt meer uitgesproken met canagliflozine en empagliflozine dan met dapagliflozine (zie Folia mei 2019), en met ertugliflozine werd geen voordeel gezien in de VERTIS-CV-trial<sup>16</sup>. In de afgelopen 5 jaar werden geen RCT's gepubliceerd met empagliflozine met renale parameters als primair eindpunt. Het BCFI is daarom van oordeel dat de gegevens gepubliceerd sinds onze laatste plaatsbepaling over de gliflozinen een jaar geleden, ons standpunt niet wijzigen (zie Folia juli 2020). De veiligheidsgegevens beïnvloeden sterk de risico-batenverhouding van de gliflozinen. Zij zijn een argument om de keuze van deze geneesmiddelen te beperken tot de situaties waar de voordelen op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes het duidelijkst werden aangetoond, namelijk in combinatie met metformine na falen van metformine in monotherapie, bij patiënten met type 2-diabetes die al ischemische cardiovasculaire complicaties en diabetische nefropathie vertonen. De plaats van de meest recente diabetesbehandelingen ten opzichte van de oudere behandelingen blijft moeilijk te bepalen bij gebrek aan direct vergelijkende gegevens.



De beschikbare gegevens over de voordelen op de complicaties van diabetes hebben vooral betrekking op patiënten die al cardiovasculaire antecedenten vertonen en op de meest recent ontwikkelde geneesmiddelen in de behandeling van diabetes, meer bepaald de gliptinen, de GLP1-analogen en de gliflozinen, ten opzichte van placebo. Deze gegevens komen immers overwegend uit cardiovasculaire veiligheidsstudies die de regelgevende instanties sinds 2008 opleggen. Er zijn zeer weinig direct vergelijkende gegevens en gegevens over het effect op klinische eindpunten tussen de verschillende behandelingsopties bij type 2-diabetes. Hierdoor is het niet mogelijk om de precieze plaats van elke behandeling onderling te bepalen, en in het bijzonder de plaats van de meest recente behandelingen ten opzichte van de oudere behandelingen.

### Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema (Seasonique® ▼, hoofdstuk 6.2.1.1)

Seasonique® is een oraal oestroprogestageen anticonceptivum met verlengd doseringsschema: 84 dagen ethinylestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg, gevolgd door 7 dagen ethinylestradiol 0,01 mg gedurende dewelke een onttrekkingsbloeding optreedt. Er is geen onderbreking tussen de strips.

Het is niet bewezen dat de inname volgens een verlengd doseringsschema (verminderde frequentie van de onttrekkingsbloedingen) of continu schema (geen onttrekkingsbloedingen) het risico van zwangerschap vermindert ten opzichte van het klassieke schema (21 dagen inname gevolgd door een week onderbreking met optreden van onttrekkingsbloeding). Het verminderen van de frequentie van de onttrekkingsbloedingen en de eraan geassocieerde klachten is een mogelijk voordeel, maar onverwachte spotting treedt frequenter op, vooral tijdens de eerste maanden, en kan leiden tot stopzetting van de behandeling<sup>1</sup>.

Sinds de commercialisering suggereert een grootschalige observationele studie bij vrouwen tussen 15 en 50 jaar een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde of continue doseringsschema's vergeleken met het klassieke schema (1,44 versus 1,09 gevallen per 1 000 persoonsjaren, met levonorgestrel als progestageen in elk anticonceptivum)<sup>2</sup>.

**Het BCFI is van oordeel** dat dit anticonceptivum geen meerwaarde biedt ten opzichte van het klassieke schema en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de verlengde of continue doseringsschema's nog nader bepaald moet worden. Voor patiëntes bij wie overwogen wordt om de frequentie van de onttrekkingsbloedingen te verminderen (dysmenorroe, overvloedige menstruatie, premenstruele klachten) kan de continue of verlengde inname van een monofasisch preparaat een veel goedkopere keuze zijn (of zelfs gratis voor vrouwen tot 25 jaar)<sup>1, 3, 4</sup>.

### Tapentadol (Palexia®): hoofdstuk 8.3.1.

**Tapentadol (Palexia®; hoofdstuk 8.3.1.)** is een krachtige **opioïde pijnstiller** die gebruikt wordt voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers. Uit de cijfers van het RIZIV (2006-2017) blijkt dat het gebruik van tapentadol beperkt is. In de Recente informatie van januari 2015 werd gewezen op de onduidelijke plaats van het middel. Nu 5 jaar later zijn er nauwelijks nieuwe gegevens, waardoor het niet mogelijk is tapentadol te positioneren ten opzichte van de andere opioïden. De doeltreffendheid van opioïden (inclusief tapentadol) bij chronische pijn is matig, wat ook de etiologie is van de chronische pijn.

**Het BCFI is daarom van oordeel** dat de plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden.

**Tapentadol (Palexia®; hoofdstuk 8.3.1.)** is een krachtige **opioïde pijnstiller** die gebruikt wordt voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan



worden gehouden met opioïde pijnstillers (SKP). Het is een zuivere agonist ter hoogte van de opiaatreceptoren en heeft ook noradrenerge effecten.

In het Folia artikel van februari 2015 werd gesteld dat er voor tapentadol slechts beperkte vergelijkende gegevens zijn met andere analgetica (waaronder niet-opioïde analgetica). Vijf jaar later is dit nog steeds het geval, waardoor het niet mogelijk is tapentadol te positioneren ten opzichte van de andere opioïden. Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat tapentadol geen bewezen voordelen heeft boven morfine<sup>1</sup>.

Uit de cijfers van het RIZIV (2006-2017) blijkt dat het **gebruik van tapentadol beperkt** blijft in België. Het behoort niet tot de 5 opioïden (tramadol, tilidine, fentanyl, oxycodon en piritramide) die 80% van het totale verbruik van alle terugbetaalde opioïden vertegenwoordigen in geheel België. De ervaring met tapentadol blijft dus eerder beperkt<sup>2</sup>.

De **equivalente dosis tapentadol** ten opzichte van morfine of andere opioïden is **niet goed bekend**.

Voor de **ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en het gebruik tijdens de zwangerschap** wordt verwezen naar het Repertorium.

Tot slot moet er gewezen worden dat de therapeutische indicatie voor het gebruik van tapentadol de behandeling van chronische pijn is. In de conclusies van de consensusconferentie (2018) over “Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn” wordt gesteld dat de **doeltreffendheid van opioïden (inclusief tapentadol) matig is, wat ook de etiologie is van de chronische pijn**. Er zijn onvoldoende gegevens om één opioïd boven een andere te verkiezen. Bij de keuze van het opioïd zal men rekening moeten houden met titratiemogelijkheden, ongewenste effecten, kosten en terugbetalingsmodaliteiten<sup>2</sup>.

**Het BCFI is daarom van oordeel** dat de *plaats van tapentadol onduidelijk blijft door de beperkte gegevens uit vergelijkende studies ten opzichte van andere opioïden*.

## Harpagophytum (A. Vogel AtrosanMed®): hoofdstuk 9.4. Artrose

**Harpagophytum procumbens** (beschikbaar onder de naam **A. Vogel AtrosanMed®** en tot september 2020 ook gecommmercialiseerd onder de naam **Arkoflex®**; hoofdstuk 9.4. Artrose) is een plant waarvan het wortelextract anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen zou hebben. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van rugpijn, reumatische pijn of spierpijn. Ook 5 jaar na commercialisering blijft de evidentie over de doeltreffendheid beperkt. Ongewenste effecten kunnen optreden. **Het BCFI blijft bij het standpunt** dat harpagophytum geen eerstekeuzebehandeling is.

**Harpagophytum procumbens** (vroeger gecommmercialiseerd onder de naam **Arkoflex®**, tegenwoordig onder de naam **A. Vogel AtrosanMed®**; hoofdstuk 9.4. Artrose) is een plant, ook wel duivelsklaw genoemd, waarvan het wortelextract anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen zou hebben. Harpagophytum procumbens (A. Vogel AtrosanMed®) heeft als indicatie in de SKP de verlichting van rugpijn, reumatische of spierpijn, algemene bewegingspijnen en last in spieren en gewrichten. De specialiteit is vergund op basis van “traditioneel gebruik” (zie Folia april 2011 en Folia juli 2015 over geneesmiddelen op basis van planten).

Bij nazicht van onze bronnen sinds de bespreking van dit geneesmiddel (zie Folia december 2015) zijn er **geen bijkomende gegevens: goede evidentie over de doeltreffendheid blijft beperkt**, evenals vergelijkende gegevens ten opzichte van paracetamol of niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen<sup>1</sup>.

Als **ongewenste effecten** zijn gemeld: **hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn en allergische huidreacties**. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat hartritme en bloedstolling kunnen beïnvloed worden. Voorzichtigheid is geboden bij personen met hart- of vaatziekten<sup>2, 3</sup>. Doordat het niet bekend is of er een effect is op het ongeboren kind of de zuigeling, wordt het gebruik **tijdens de zwangerschap en borstvoeding ontraden**. Bij maagulcera mag harpagophytum niet gebruikt worden<sup>4</sup>.

Het BCFI blijft bij het standpunt dat harpagophytum wegens het gebrek aan goede evidentie over de doeltreffendheid en het risico van ongewenste effecten, **geen eerstekeuzebehandeling** is bij de symptomatische behandeling van mineure pijnlijke gewrichtsaandoeningen.

#### Rhodiola rosea (Rodizen®) : hoofdstuk 10.1.4

Het BCFI blijft van oordeel dat er onvoldoende bewijs is voor de werkzaamheid van *Rhodiola rosea* in het verlichten van stress en overbelasting. Er zijn de afgelopen jaren geen signalen verschenen die wijzen op de onveiligheid van *Rhodiola rosea*, maar goed uitgevoerd onderzoek ontbreekt, zowel naar de werkzaamheid als naar de veiligheid. *Rhodiola rosea* wordt afgeraden bij personen jonger dan 18 jaar en bij personen met patiënten met lever- en nierinsufficiëntie, wegens gebrek aan gegevens.

Rodizen® bevat droog wortelextract van *Rhodiola rosea* en is een middel voor “traditioneel gebruik” (zie Folia april 2011 over geneesmiddelen op basis van planten) bij “de verlichting van **mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting**, zoals vermoeidheid, uitputting, prikkelbaarheid en spanningen”<sup>1</sup>. Sedert het product op de markt kwam in België zijn er nauwelijks placebogecontroleerde studies verschenen over de doeltreffendheid bij stress en overbelasting. In een overzichtsartikel in JAMA<sup>2</sup> werd één kleine RCT<sup>3</sup> vermeld, uitgevoerd bij studenten verpleegkunde met vermoeidheid ten gevolge van ploegendienst. In deze RCT werd, tegen de verwachting in, meer vermoeidheid opgetekend na 6 weken toediening van *Rhodiola rosea* dan met placebo. Dit negatief effect dient bevestigd te worden in toekomstig onderzoek.



- Dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT bij 48 studenten verpleegkunde die in shifts werkten, studieduur 42 dagen, dagelijkse dosis *Rhodiola rosea* 364 tot 546 mg.
- Primair eindpunt van de studie was de score op de vitaliteitsschaal van de SF-36 (een gezondheidsvragenlijst die de levenskwaliteit beoordeelt en waarbij een verschil van 3 à 5 punten op de totale score als klinisch relevant beschouwd wordt). De vitaliteitsscore was na afloop van de behandelingsperiode 17 punten lager (95% BI 34 tot 31) in de groep die *Rhodiola rosea* nam (gemiddelde daling met 13 punten) dan in de placebogroep (gemiddelde toename met 3 punten). Dit werd bevestigd door de resultaten op de visueel-analoge schaal: de interventiegroep scoorde gemiddeld 1,9 punten (95% BI 0,4 tot 3,5) hoger op ‘vermoeidheid’ dan placebo op deze 10-puntenschaal.
- Er werden niet meer ongewenste effecten gerapporteerd met *Rhodiola rosea* dan met placebo.

Hoewel er geen signalen zijn dat *Rhodiola rosea* onveilig is, wordt gebruik bij personen onder de 18 jaar en bij personen met lever- en nierinsufficiëntie afgeraden in de SKP<sup>1</sup> vanwege onvoldoende gegevens.

#### Secukinumab (Cosentyx®): hoofdstuk 12.3.2.2.

Secukinumab was, na ustekinumab, de tweede interleukine-inhibitor die op de markt kwam voor de behandeling van psoriasis. Vrij snel werd de indicatie uitgebreid naar artritis psoriatica en axiale spondyloarthritis. De werkzaamheid van secukinumab ten opzichte van placebo is aangetoond voor al deze indicaties, maar het ontbreekt nog steeds aan voldoende directe vergelijkingen met andere biologische middelen (TNF-remmers, andere interleukine-inhibitoren) om secukinumab te positioneren ten opzichte van deze middelen.

Een verhoogd risico van ernstige infecties en maligniteiten met de interleukine-inhibitoren werd in 2019 bevestigd in een grote meta-analyse. Een aantal nieuwe gevallen en opstoten van inflammatoir darmlijden zijn gerapporteerd bij psoriasispatiënten behandeld met secukinumab.

**Het BCFI is van oordeel** dat, wanneer biologische geneesmiddelen aangewezen zijn in de behandeling van matig tot ernstige psoriasis (bij onvoldoende respons van lokale middelen en klassieke systemische behandelingen), secukinumab een optie kan zijn. In afwezigheid van voldoende directe vergelijkingen is het niet mogelijk één biologisch middel als voorkeursmiddel naar voor te schuiven. Ook in de indicaties artritis psoriatica en axiale spondyloarthritis zijn er onvoldoende gegevens om een bepaalde interleukine-inhibitor als eerste keuze naar voor te schuiven. Zoals voor alle biologische geneesmiddelen, moet er rekening gehouden worden met de potentieel ernstige ongewenste effecten en de hoge kostprijs.

### Initiële en huidige indicaties

Secukinumab is een interleukine-inhibitor, gericht tegen IL-17A. Het was in 2015, na ustekinumab (gericht tegen IL-12 en IL-23), de tweede interleukine-inhibitor die op de markt kwam voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis. De voorbije 5 jaar volgden er nog verschillende: brodalumab en ixekizumab (eveneens gericht tegen IL-17), guselkumab en risankizumab (gericht tegen IL-23) en tildrakizumab (gericht tegen IL-12 en IL-23).

Aanvankelijk had secukinumab enkel de indicatie psoriasis, maar vrij snel werd hieraan ook artritis psoriatica en axiale spondyloarthritis aan toegevoegd, zoals ook gebeurde voor enkele van de hierboven vernoemde interleukine-inhibitoren (ixekizumab en ustekinumab (enkel artritis psoriatica)).

In 2020 werd de indicatie psoriasis voor secukinumab uitgebreid naar kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar.

### Stand van zaken over doeltreffendheid

Naast interleukine-inhibitoren worden de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept en infliximab) reeds langer gebruikt voor de behandeling van **matig tot ernstige psoriasis**. Voor al deze biologische middelen is de werkzaamheid bewezen ten opzichte van placebo. Direct vergelijkende studies tussen deze verschillende biologische geneesmiddelen(klassen) zijn nog steeds schaars en laten niet toe om onder de biologische middelen een bepaalde molecule als eerste keuze aan te duiden (zie Folia maart 2018, bijgewerkt op 22/10/2019). Twee netwerkmetanalyses (gepubliceerd in 2020 en 2021) schuiven, grotendeels op basis van indirecte vergelijkingen, infliximab, ixekizumab, secukinumab, brodalizumab, risankizumab en guselkumab als beste keuzes naar voor<sup>1, 2</sup>.

In de meeste richtlijnen krijgen de biologische geneesmiddelen pas een plaats nadat de klassieke lokale en systemische behandelingen onvoldoende werkzaam zijn gebleken<sup>3</sup>.

Ook in de indicaties **artritis psoriatica en axiale spondyloarthritis** zijn er onvoldoende gegevens om een bepaalde interleukine-inhibitor als eerste keuze naar voor te schuiven. Wel raden de meeste richtlijnen aan de interleukine-inhibitoren in deze indicaties pas in te schakelen na falen van of contra-indicatie voor TNF-remmers omdat de gebruikservaring met deze laatste groter is<sup>4, 5, 6</sup>.

### Stand van zaken over ongewenste effecten

- Het verhoogde risico van **ernstige infecties en maligniteiten** met de interleukine-inhibitoren werd in 2019 bevestigd in een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met reumatische aandoeningen (74 studies, 29 214

patiënten, waarvan 15 studies met 5 631 patiënten met secukinumab). Voor de interleukine-inhibitoren in het algemeen bedroeg de number needed to harm (NNH) voor ernstige infecties 67 (na een mediane follow up van 24 weken) en deze voor maligniteiten 250 (na een mediane follow up van 28 weken)<sup>7</sup>. Het is onduidelijk of er ook bij de behandeling van psoriasis een verhoogd risico van ernstige infecties en maligniteiten is. Een meta-analyse van observationele studies lijkt geen verhoogd risico van maligniteiten aan te tonen bij psoriasispatiënten behandeld met biologische geneesmiddelen (TNF remmers en interleukine-inhibitoren als één groep)<sup>8</sup>. Verder onderzoek, specifiek naar de interleukine-inhibitoren, is noodzakelijk.

- Verschillende **nieuwe gevallen en opstoten van inflammatoir darmlijden** werden gerapporteerd bij psoriasispatiënten onder behandeling met secukinumab (en andere interleukine-inhibitoren gericht tegen IL-17) en zetten het EMA in 2018 aan om hiervoor een waarschuwingssignaal op te nemen in de SKP<sup>9</sup>. Patiënten met inflammatoir darmlijden die een behandeling met secukinumab (of een andere interleukine-inhibitor gericht tegen IL-17) krijgen moeten nauwlettend opgevolgd worden.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Een behandeling met biologische geneesmiddelen (interleukine-inhibitoren zoals secukinumab of TNF-remmers) is aangewezen voor matig tot ernstige psoriasis die onvoldoende reageert op de klassieke lokale en systemische behandelingen (zie Folia maart 2018, bijgewerkt op 22/10/2019). Secukinumab kan dan een optie zijn, maar het BCFI stelt geen bepaald biologisch middel als eerste keuze voor. Grotere studies die de doeltreffendheid van deze middelen onderling vergelijken en een langere gebruikservaring, vooral met de interleukine-inhibitoren, zijn nodig om deze keuzes te maken. Hetzelfde geldt voor de behandeling van arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis, waar TNF-remmers voorlopig nog de voorkeur krijgen op de interleukine-inhibitoren wegens de grotere gebruikservaring met de TNF-remmers.

Zoals bij alle biologische geneesmiddelen, moet er rekening gehouden worden met de potentieel ernstige ongewenste effecten van de interleukine-inhibitoren (allergische reacties, verhoogde vatbaarheid voor infecties, verhoogd risico van maligniteiten) en de hoge kostprijs.

### Anakinra (Kineret®) : hoofdstuk 12.3.2.2.

**Anakinra (Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.2.) is een inhibitor van de interleukine 1-receptor en wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen. Dit in associatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van enkele zeldzame aandoeningen.

**Het BCFI blijft bij het standpunt** dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde arthritis. Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt over dit middel te kunnen innemen.

**Anakinra (Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.2.) is een inhibitor van de interleukine 1-receptor. Het vermindert de biologische activiteit van het interleukine, wat ontstekingsremmend werkt.

De **oorspronkelijke therapeutische indicatie** is de **behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen**, in associatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen. Anakinra behoort tot de groep van de **bDMARD's**, de *biological disease modifying anti-rheumatic drugs*, die gebruikt worden bij reumatoïde arthritis (zie ook het Folia-artikel van oktober 2020 over de behandeling van reumatoïde arthritis). Anakinra heeft als indicatie ook de behandeling van CAPS (*cryopyrin-associated periodic syndromes*).

Sinds de bespreking van anakinra in de Folia september 2015 werden deze **indicaties uitgebreid**<sup>1</sup>.

Anakinra wordt nu ook gebruikt voor de ziekte van Still (indicatie vergund in 2018) en familiale Middellandse Zeekoorts (indicatie vergund in 2020).

Uit een systematische review en netwerk meta-analyse, gepubliceerd in het British Medical Journal (april 2020), blijkt dat er voor de behandeling van reumatoïde artritis enkel **geringe verschillen** bestaan **tussen**

**de verschillende bDMARD's qua doeltreffendheid en ongewenste effecten.** Het onderzoek wordt beperkt door een gebrek aan rechtstreekse vergelijkingen op lange termijn<sup>2</sup>.

**Het BCFI blijft bij het standpunt** dat er onvoldoende gegevens zijn, betreffende doeltreffendheid en veiligheid, om anakinra te verkiezen boven de andere bDMARD's, i.e. TNF-remmers, abatacept, rituximab en de andere interleukine-antagonisten (zoals sarilumab en tocilizumab), voor de behandeling van reumatoïde artritis. Anakinra moet bovendien dagelijks subcutaan ingespoten worden, in vergelijking met sarilumab (2-wekelijks) en tocilizumab (4-wekelijks), wat minder gebruiksvriendelijk is. Verder onderzoek en rechtstreeks vergelijkende studies zijn nodig om een duidelijker standpunt te kunnen innemen.

### **Ivermectinecrème (Soolantra®) : hoofdstuk 15.6.**

Ivermectinecrème werd enkel onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. De gegevens op vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten uit de schaarse en methodologisch zwakke studies die de verschillende lokale behandelingsopties voor de behandeling van rosacea (metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine) direct onderling vergelijken, laten niet toe een duidelijke voorkeursbehandeling naar voor te schuiven. Door de gebruikservaring die de voorbije jaren met ivermectinecrème is opgebouwd, heeft het in de meeste richtlijnen een plaats gekregen als eerstekeuzebehandeling, evenwaardig aan metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème.

**Het BCFI is van oordeel dat**, gezien de blijvende onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor matig tot ernstige papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en ivermectinecrème is beduidend duurder.

### **Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten**

Een **systematische review<sup>1</sup> uit 2018** vond 2 dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met ivermectine (telkens met bijhorende extensiestudie), die reeds beschikbaar waren ten tijde van de marktintroductie 5 jaar geleden, en één enkelblinde gerandomiseerde vergelijkende studie tussen ivermectine en metronidazol, die kort na de marktintroductie gepubliceerd werd. Alle studies werden uitgevoerd bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. Al deze studies werden gesponsord door de fabrikant van ivermectinecrème.

In de beide studies die ivermectinecrème 1% vergeleken met vehiculum (placebo) was er in de ivermectinegroep na 12 weken een significant grotere afname van het aantal letsels ten opzichte van de start van de behandeling in vergelijking met placebo. Ook het aantal patiënten dat na 12 weken een Investor Global Assessment-score (IGA-score; gaande van 0 (geen erytheem, geen letsels) tot 4 (ernstig erytheem, veel letsels)) van 0 of 1 bereikte was significant groter met ivermectine dan met placebo. In beide studies was er geen significant verschil in het optreden van ongewenste effecten tussen beide groepen<sup>2</sup>.

Op beide studies volgde een enkelblinde (onderzoeker geblindeerd) extensiestudie van 40 weken waarin patiënten uit de ivermectinegroep de behandeling met ivermectine konden voortzetten en de patiënten uit de placebogroep een behandeling met azelaïnezuurgel 15% kregen. Gezien de verschillen in behandelingsduur, laten deze extensiestudies niet toe uitspraken te doen over de werkzaamheid van ivermectine ten opzichte van azelaïnezuur. Tijdens de extensieperiode werd geen verschil in het optreden van ongewenste effecten tussen beide behandelingsgroepen vastgesteld<sup>1</sup>.

	Studie 1	Studie 2
Aantal patiënten	ivermectine: 451 vehiculum: 232	ivermectine: 459 vehiculum: 229
Aantal letsels tov baseline na 12 weken	-8,13 95%BI: -10,12 tot -6,13	-8,22 95%BI: -10,18 tot -6,25
Aantal patiënten met IGA-score van 0 of 1 na 12 weken	38,4% vs 11,6% p < 0,001	40,1% vs 18,8% p < 0,001

In slechts 1 gerandomiseerde studie werd ivermectinecrème 1% direct vergeleken met metronidazolecrème 0,75%. Deze studie bij 962 patiënten was enkelblind (onderzoeker geblindeerd). Na 16 weken behandeling was er een eerder beperkt doch statistisch significant verschil in het voordeel van ivermectine in de afname van het aantal letsels ten opzichte van de start van de behandeling. Ook op vlak van het aantal patiënten dat een IGA-score van 0 of 1 behaalde na 16 weken behandeling was er een beperkt, doch statistisch significant voordeel voor ivermectine ten opzichte van metronidazole. Er was geen verschil tussen beide groepen in het optreden van ongewenste effecten<sup>3</sup>.

Procentuele afname van het aantal letsels ten opzichte van baseline na 16 weken	83,0% (ivermectine) vs 73,7% (metronidazol) p < 0,001
Aantal patiënten met IGA-score van 0 of 1 na 16 weken	84,9% (ivermectine) vs 75,4% (metronidazol) p < 0,001

De auteurs van de systematische review stelden ook vast dat in alle door hen gevonden richtlijnen ivermectine als een evenwaardige behandeling aan metronidazol of azelaïnezuur werd voorgesteld en dat geen van deze richtlijnen een voorkeur uitte over één van deze behandelingen<sup>1</sup>. Dit is ook het geval voor de richtlijn op EBPracticonet<sup>4</sup>. NHG<sup>5</sup> en La revue Prescrire<sup>6</sup> geven wel nog de voorkeur aan metronidazol gezien de minder lange gebruikservaring met ivermectine en de hogere kostprijs.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Ivermectine werd enkel onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige rosacea. Er zijn sinds de introductie 5 jaar geleden geen nieuwe gegevens over het gebruik van ivermectine bij patiënten met milde rosacea.

De gegevens op vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten uit de schaarse en methodologisch zwakkere studies die de verschillende lokale behandelingsopties voor de behandeling van rosacea (metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine) direct onderling vergelijken, laten niet toe een duidelijke voorkeursbehandeling naar voor te schuiven. Door de gebruikservaring die de voorbije jaren met ivermectinecrème is opgebouwd, heeft het in de meeste richtlijnen een plaats gekregen als eerstekeuzebehandeling, evenwaardig aan metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème.

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de onduidelijkheid over eventuele verschillen op vlak van werkzaamheid en veiligheid, ivermectinecrème beschouwd kan worden als een evenwaardige behandeling voor matig tot ernstige papulopustuleuze rosacea naast metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème. De ervaring met metronidazolcrème is echter het grootst en ivermectinecrème is beduidend duurder.

### Nota: schrappingen

- De Europese Commissie heeft in oktober 2018 de vergunning voor het in de handel brengen van **Eperzan® (albiglutide)** teruggetrokken, op vraag van de vergunninghouder (GSK). De firma deed dit om commerciële redenen.
- De firma heeft in juni 2021 de commercialisering van de vaste associatie **canagliflozine + metformine** (Vokanamet®) stopgezet omdat de associatie niet langer door het RIZIV wordt terugbetaald (zie Recente informatie juni 2021). Canagliflozine blijft beschikbaar (zie Folia juli 2020).
- Enkele **direct werkende orale antivirale middelen tegen hepatitis C** werden uit de markt genomen:

**daclatasvir** (Daklinza®, uit de markt genomen in januari 2019), **dasabuvir** (Exviera®, uit de markt genomen in augustus 2018) en de associatie **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (Viekirax®, uit de markt genomen in augustus 2018). Andere direct werkende orale antivirale middelen tegen hepatitis C (Repertorium, hoofdstuk 11.4.5.) zijn beschikbaar, sommige reeds 5 jaar of meer. In een van de volgende Folia-nummers zal een korte stand van zaken gegeven worden over de huidige kennis rond de direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C.

- Het **gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + buiktyfus (Hepatyrix®)** werd in februari 2018 uit de markt genomen. Dit vaccin liet geen volledige vaccinatie tegen hepatitis A toe (moest worden voorafgegaan door één dosis van het monovalente hepatitis A-vaccin).

## Specifieke bronnen

### Bismut + metronidazol + tetracycline

- 1 Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355–65
- 2 Nyssen OP et al.; Hp-EuReg investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb;9(1):38–46. doi: 10.1177/2050640620972615. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33176617.
- 3 Kim YI, Lee JY, Kim CG, Park B, Park JY, Choi JJ. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 2;21(1):95. doi: 10.1186/s12876-021-01680-1. PMID: 33653284; PMCID: PMC7923489.
- 4 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG184/chapter/1-Recommendations#helicobacter-pylori-testing-and-eradication>
- 5 *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2019;380:1158–65. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945
- 6 Drugs for *Helicobacter pylori* infection. *Med Lett Drugs Ther.* 2017 Jul 17;59(1525):113–7

### Umeclidinium, umeclidinium + vilanterol, umeclidinium + vilanterol + fluticason

- 1 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trelegy-ellipta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trelegy-ellipta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)
- 2 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 3 GOLD 2020. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- 4 Drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Aust Prescr* 2017;40:15–9 <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.003>
- 5 Pharmaselecta. <http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2019>
- 6 Horita N et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
- 7 Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT Study). *N Engl J Med* 2018;378:1671–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
- 8 Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD (ETHOS Study). *N Engl J Med* 2020;383:35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046
- 9 Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management: diagnosis and management NICE guideline Published: 5 December 2018. [www.nice.org.uk/guidance/ng115](http://www.nice.org.uk/guidance/ng115)

### Nintedanib

- 1 Ofev-EPAR-Procedural steps taken after authorisation. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)
- 2 Nintedanib. *Aust Prescr* 2016;39:62–3. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.031>
- 3 Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389: 1941–52. Published Online March 29, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
- 4 Nintédanib et fibrose pulmonaire idiopathique (Ofev®). *Rev Prescr* maart 2016 ;36(389) :180-1-4

- 5 Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. NICE. Jan 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>
- 6 Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
- 7 Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
- 8 Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55. Published Online January 9, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2)
- 9 Nintédanib et cancer bronchique non à petites cellules (Vargatef®). *Rev Prescr* maart 2016 ;36(389) :178-1-4.
- 10 Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE July 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347>
- 11 British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 17 mei 2021.

## Empagliflozine

- 1 B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)
- 2 Wanner C, Inzucchi SE and Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(18):1801-2. doi: 10.1056/NEJMc1611290.
- 3 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;173:278-286. doi:10.7326/M20-0864.
- 4 Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- 5 Jorie Versmissen. SGLT2-remmers effectief bij chronische nierinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019;163:C4249. <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/sglt2-remmers-effectief-bij-chronische-nierinsufficiëntie>
- 6 Lee CG, Cefalu WT. The Right Diabetes Medication for the Right Patient for the Right Outcome: Can a Network Meta-analysis Help Us Decide? *Ann Intern Med.* 2020;173:311-312. doi:10.7326/M20-4266
- 7 Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;373:n1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1091>
- 8 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2019 Dec; dci190066. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- 9 Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M20-5938. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5938>
- 10 Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, et al. NHG-STANDAARD Diabetes mellitus type 2. Versie 5.4 Revisie datum september 2018. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>
- 11 NICE guideline [NG28] : Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management-2>
- 12 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- 13 EMA RMP Jardiance® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
- 14 Griffin TP, Dinneen SF. SGLT2 inhibitors increase risk for diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes. Comment on : Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1619-27. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):JC40. doi:10.7326/ACPJ202010200-040
- 15 Douros A, Lix LM, Fralick M et al. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173:417-425. doi:10.7326/M20-0289.
- 16 Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967

## Ethinylestradiol + levonorgestrel met verlengd doseringsschema

- 1 Éthinylestradiol + lévonorgestrel en continu pendant 3 mois (Seasonique®). *La Revue Prescrire* jan 2016 ;36(387) : 6
- 2 Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. Jie Li et al. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1482-1488.



doi:10.1001/jamainternmed.2018.4251

3 Choice of Contraceptives. *Med Lett Drugs Ther.* 2018 Oct 8;60(1557):161-8

4 FSRH Guideline : Combined Hormonal Contraception. Nov 2020. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>

## Tapentadol

1 Farmacotherapeutisch kompas. Bron: [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl). Bron geraadpleegd op 28/05/2021.

2 RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. Bron: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20181206.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf)

## Harpagophytum

1 Oltean H. et al. *Herbal medicine for low-back pain.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD004504. DOI: 10.1002/14651858.CD004504.pub4.

2 European Medication Agency (EMA). *European Union herbal monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix.* Bron: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf) (Laatst geraadpleegd op 10 Juni 2021)

3 European Medication Agency (EMA). *Assessment report on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix.* Bron: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf) (Laatst geraadpleegd op 10 Juni 2021)

4 Farmacotherapeutische kompas. Bron: [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl) (Laatst geraadpleegd op 28/05/2021)

## Rhodiola rosea

1 Rodizen® Samenvatting van de kenmerken van het product, laatst geraadpleegd op 06/05/2021

2 Liira J, Verbeek J, Ruotsalainen J. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. *JAMA* 2015; 313: 961-62. DOI: 10.1590/1516-3180.20151331T1

3 Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. Rhodiola Rosea for Mental and Physical Fatigue in Nursing Students: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2014; 9: e108416. DOI: 10.1371/journal.pone.0108416

## Secukinumab

1 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub4

2 Armstrong AW, Puig L, Joashi A, Skup M, Williams D et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis. A meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2020;156:258-69. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4029

3 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology Appraisal Guidance (TA 350). Published 22 July 2015. [www.nice.org.uk/guidance/ta350](http://www.nice.org.uk/guidance/ta350)

4 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. Technology Appraisal Guidance (TA407). Published 28 September 2016. [www.nice.org.uk/guidance/ta407](http://www.nice.org.uk/guidance/ta407)

5 National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology Appraisal Guidance (TA 445). Published 24 May 2017. [www.nice.org.uk/guidance/ta445](http://www.nice.org.uk/guidance/ta445)

6 van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770

7 Bilal J, Berlinberg A, Bin Riaz I, Faridi W, Bhattacharjee S et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2019;2:e1913102. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13102

8 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Dyrberg Loft N. Prevalence, incidence and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:421-9. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0024

9 European Medicines Agency. Secukinumab. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Procedure no.: EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201712. 26 July 2018.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/cosentyx-h-c-psusa-00010341-201712-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/cosentyx-h-c-psusa-00010341-201712-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf)

## Anakinra

- 1 European Medicines Agency (EMA), Kineret (anakinra). Bron:Kineret, INN-anakinra (europa.eu). Laatst geraadpleegd op 7 juni 2021.
- 2 Janke K. et al. *Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data*. *BMI* 2020;370:m2288 DOI: 10.1136/bmj.m2288

## Ivermectinecrème

- 1 Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:379-87. doi: 10.1007/s13555-018-0249-y
- 2 Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:316-323. <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961614P0316X>
- 3 Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408
- 4 Rosacea. Buitenlandse richtlijn aangepast aan de Belgische zorgcontext. 30/06/2017. EBPracticenet.
- 5 Premiers choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019. [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)
- 6 Nederlands Huisartsengenootschap. Behandelrichtlijn Rosacea. Versie 2.0, september 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/rosacea>

### 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.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.