

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

#### Nieuwigheden 2012: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2012 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:

- **Apixaban (Eliquis®)**  
Het BCFI is van oordeel dat apixaban, net als de andere directe orale anticoagulantia (DOAC's), de vitamine K-antagonisten (VKA's) niet systematisch dient te vervangen in de trombo-embolische preventie; er zijn geen argumenten om apixaban te verkiezen boven de andere DOAC's.
- **Ticagrelor (Brilique®)**  
Het BCFI is van oordeel dat ticagrelor een doeltreffend antiaggregans is maar dat acetylsalicylzuur de eerste keuze blijft in de secundaire preventie op lange termijn na myocardinfarct.
- **Racecadotril (Tiorfix®)**  
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van racecadotril bij acute diarree zeer beperkt is: er zijn weinig kwaliteitsvolle studies over de werkzaamheid. Racecadotril lijkt tot nu toe veilig maar het gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden omwille van een verhoogd risico van angio-oedeem.
- **Linagliptine (Trajenta®, in associatie met metformine: Jentaduo®)**  
Het BCFI is van oordeel dat het niet bewezen is dat linagliptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere gliptinen, tenzij misschien het gebruiksgemak bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- **Chloormadinon (Helen®)**  
Het BCFI is van oordeel dat het trombo-embolisch risico met chloormadinon onduidelijk blijft.
- **Febuxostat (Adenuric®)**  
Het BCFI is van oordeel dat febuxostat ook na 5 jaar slechts een tweede keuze blijft bij jicht, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol. Febuxostat is evenmin een eerste keuze in de preventie of behandeling van hyperuricemie bij de start van chemotherapie. Het risico van overgevoeligheidsreacties en de cardiovasculaire veiligheid blijven aandachtspunten.
- **Collagenasen van *Clostridium histolyticum* (Xiapex®)**  
Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn om de plaats van collagenasen van *C. histolyticum* bij ziekte van Dupuytren en ziekte van Peyronie te kunnen inschatten.
- **Asenapine (Screst®)**  
Het BCFI is van oordeel dat asenapine geen eerstekeuze-antipsychoticum is, en dat lithium de referentiebehandeling blijft bij manische episodes bij patiënten met bipolaire stoornis.
- **Belimumab (Benlysta®)**  
Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn om de plaats van belimumab bij patiënten met actieve systemische lupus erythematoses te kunnen inschatten.
- **Fingolimod (Gilenya®)**  
Het BCFI is van oordeel dat fingolimod moet voorbehouden worden voor de tweedelijnsbehandeling van zeer actieve vormen van MS na falen van de  $\beta$ -interferonen en glatirameeracetaat die de eerstelijnsbehandelingen vormen.

- **Bilastine (Bellozal®)**  
Het BCFI is van oordeel dat omwille van een gebrek aan nieuwe evidentie en zijn hogere kostprijs, bilastine geen voorkeur verdient boven andere H<sub>1</sub>-antihistaminica bij allergische rinoconjunctivitis en urticaria. Gegevens over de cardiale veiligheid zijn wel geruststellend.
- **Tafluprost (Saflutan®)**  
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tafluprost bij de behandeling van glaucoom nog steeds niet duidelijk is.




Gedeeltelijke overname van activiteiten en personeel van vzw Farmaka door het BCFI □

### GOED OM TE WETEN

Elektronisch voorschrift: verplicht vanaf 1 juni 2018

Geen bewezen meerwaarde van homeopathie ten opzichte van placebo volgens een rapport van de “Europese adviesraad van wetenschapsacademies”, en vraag naar dezelfde rigoureuze eisen als voor klassieke geneesmiddelen □

### RECENTE INFORMATIE: december 2017

-  **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
  - susoctocog alfa (bijgewerkt op 17/01/2018)
-  **Nieuwigheden in de oncologie**
  - palbociclib
-  **Schrappingen**
  - het vaccin Infanrix-IPV®

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Tremor van medicamenteuze oorsprong

## Deze maand in de Folia

Zoals vorige jaren blikken we in de Folia van januari terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, in zoverre ze een impact hebben op de algemene praktijk. Ook dit jaar moeten we besluiten dat de meeste nieuwe geneesmiddelen die hier besproken worden slechts een beperkte meerwaarde toonden ten opzichte van de andere reeds bestaande therapeutische opties. Zeker als men ook de kostprijs van vele van deze nieuwe geneesmiddelen bekijkt, zet dit aan tot reflectie en is het nuttig hun plaats kritisch te definiëren. Zo kan men uit de “TOP 25 van de werkzame bestanddelen” van het RIZIV voor 2016 afleiden dat apixaban op de zevende plaats staat qua uitgaven en dat twee andere DOAC's op de vijfde en op de achttiende plaats staan.

Bij het optreden van bepaalde klinische symptomen is het nuttig om ook aan geneesmiddelen te denken als mogelijke oorzaak. Tal van geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld beven uitlokken of verergeren. Daarom wordt in deze Folia hierop de aandacht gevestigd en wordt een (niet-exhaustieve) lijst gegeven van geneesmiddelen die het beven kunnen beïnvloeden of veroorzaken.

## Nieuwigheden 2012: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2012 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:

### Korte samenvatting

Klik hier om direct naar het artikel te gaan

#### **Apixaban (Eliquis®)**

Het BCFI is van oordeel dat apixaban, net als de andere directe orale anticoagulantia (DOAC's), de vitamine K-antagonisten (VKA's) niet systematisch dient te vervangen in de trombo-embolische preventie; er zijn geen argumenten om apixaban te verkiezen boven de andere DOAC's.

#### **Ticagrelor (Brilique®)**

Het BCFI is van oordeel dat ticagrelor een doeltreffend antiaggregans is maar dat acetylsalicylzuur de eerste keuze blijft in de secundaire preventie op lange termijn na myocardinfarct.

#### **Racecadotril (Tiorfix®)**

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van racecadotril bij acute diarree zeer beperkt is: er zijn weinig kwaliteitsvolle studies over de werkzaamheid. Racecadotril lijkt tot nu toe veilig maar het gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden omwille van een verhoogd risico van angio-oedeem.

#### **Linagliptine (Trajenta®, in associatie met metformine: Jentaduo®)**

Het BCFI is van oordeel dat het niet bewezen is dat linagliptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere gliptinen, tenzij misschien het gebruiksgemak bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### **Chloormadinon (Helen®)**

Het BCFI is van oordeel dat het trombo-embolisch risico met chloormadinon onduidelijk blijft.

#### **Febuxostat (Adenuric®)**

Het BCFI is van oordeel dat febuxostat ook na 5 jaar slechts een tweede keuze blijft bij jicht, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol. Febuxostat is evenmin een eerste keuze in de preventie of behandeling van hyperuricemie bij de start van chemotherapie. Het risico van overgevoeligheidsreacties en de cardiovasculaire veiligheid blijven aandachtspunten.

#### **Collagenasen van *Clostridium histolyticum* (Xiapex®)**

Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn om de plaats van collagenasen van *C. histolyticum* bij ziekte van Dupuytren en ziekte van Peyronie te kunnen inschatten.

#### **Asenapine (Screst®)**

Het BCFI is van oordeel dat asenapine geen eerstekeuze-antipsychoticum is, en dat lithium de referentiebehandeling blijft bij manische episodes bij patiënten met bipolaire stoornis.

#### **Belimumab (Benlysta®)**

Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn om de plaats van belimumab bij patiënten met actieve systemische lupus erythematoses te kunnen inschatten.

#### **Fingolimod (Gilenya®)**

Het BCFI is van oordeel dat fingolimod moet voorbehouden worden voor de tweedelijnsbehandeling van zeer actieve vormen van MS na falen van de  $\beta$ -interferonen en glatirameeracetaat die de eerstelijnsbehandelingen vormen.

#### **Bilastine (Bellozal®)**

Het BCFI is van oordeel dat omwille van een gebrek aan nieuwe evidentie en zijn hogere kostprijs,

bilastine geen voorkeur verdient boven andere H<sub>1</sub>-antihistaminica bij allergische rinoconjunctivitis en urticaria. Gegevens over de cardiale veiligheid zijn wel geruststellend.

#### **Tafluprost (Safutan®)**

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tafluprost bij de behandeling van glaucoom nog steeds niet duidelijk is.

### **Apixaban (Eliquis®): hoofdstuk 2.1.2.1.2.**

Apixaban is, zoals rivaroxaban, een direct oraal anticoagulans (DOAC) van de klasse van de factor Xa-inhibitoren. Het BCFI is van oordeel dat vitamine K-antagonisten (VKA's) meestal de eerstekeuzebehandeling blijven bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en bij diepe veneuze trombose en longembool, gezien het gebrek aan mogelijkheid van monitoring, de onzekerheden in verband met de antidota en de meerkost van de directe orale anticoagulantia. In de trombo-embolische preventie in geval van orthopedische chirurgie blijft een heparine met laag moleculair gewicht de eerstekeuzebehandeling. Er zijn geen argumenten om apixaban te verkiezen boven de andere DOAC's.

#### **Initiële en huidige indicaties**

Apixaban is sinds 2012 gecommmercialiseerd voor de primaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese) [zie Folia maart 2012]. Apixaban is sindsdien ook vergund voor de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.

#### **Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid**

- In de preventie van trombo-embolische events bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie is apixaban minstens even doeltreffend als een VKA en het geeft een geringer risico van fatale bloeding. Er moet echter rekening worden gehouden met het gebrek aan mogelijkheid van monitoring, de onzekerheid wat betreft de antidota, en de meerkost van de DOAC's. Er zijn geen vergelijkende studies met andere DOAC's. De plaats van DOAC's bij voorkamerfibrillatie werd besproken in de Folia van mei 2014 en januari 2017.
- Bij de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool is niet bewezen dat de risico-batenverhouding van apixaban beter is dan deze van een heparine met laag moleculair gewicht (HLMG) gevolgd door een VKA.
- In de primaire preventie van trombo-embolie bij orthopedische chirurgie lijkt het voordeel van apixaban ten opzichte van een HLMG marginaal en een HLMG blijft de eerste keuze.

#### **Plaatsbepaling en advies van het BCFI**

Bij voorkamerfibrillatie en diepe veneuze trombose zijn er slechts weinig verschillen tussen VKA's en DOAC's in termen van doeltreffendheid, veiligheid en risico-batenverhouding. Het BCFI is van oordeel dat, gezien het gebrek aan mogelijkheid van monitoring, de onzekerheid wat betreft de eventuele antidota en de meerkost van DOAC's, deze laatste niet systematisch de VKA's dienen te vervangen, zeker niet bij langdurige behandeling bij ouderen. DOAC's kunnen wel een alternatief zijn bij patiënten bij wie de INR moeilijk te stabiliseren is ondanks een goede therapietrouw, of in geval van behandeling van korte duur bij patiënten die de ongemakken van de INR-controle moeilijk aanvaarden. Er zijn onvoldoende argumenten om apixaban te verkiezen boven de andere DOAC's. In de trombo-embolische preventie bij orthopedische chirurgie blijft een HLMG de eerstekeuzebehandeling.

### **Ticagrelor (Brilique®): hoofdstuk 2.1.1.5.**

Ticagrelor is een antiaggregans dat chemisch verwant is aan adenosine; het is een reversibele inhibitor van de P2Y<sub>12</sub>-receptor. De indicaties in de SKP zijn de preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met acuut coronair syndroom, of bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct met hoog trombo-embolisch risico, steeds in associatie met acetylsalicylzuur. Ticagrelor is een doeltreffend antiaggregans maar er moet rekening worden gehouden met het hoge risico van ongewenste effecten (bloedingen, dyspneu, bradycardie) en met de kostprijs ervan. Het BCFI is van oordeel dat acetylsalicylzuur de eerste keuze blijft in de secundaire preventie op lange termijn na myocardinfarct.

### Initiële en huidige indicaties

Ticagrelor is sinds 2012 gecommmercialiseerd voor de preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met acuut coronair syndroom, in associatie met acetylsalicylzuur [zie Folia juli 2012]. Sindsdien werd ticagrelor ook vergund voor de preventie van trombo-embolische events bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct met hoog trombo-embolisch risico, hier ook in associatie met acetylsalicylzuur.

### Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

- Bij acuut coronair syndroom lijkt de associatie ticagrelor + acetylsalicylzuur doeltreffender dan de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur, maar ten koste van een hoger bloedingsrisico. Ticagrelor lijkt niet doeltreffender dan prasugrel.
- In de cardiovasculaire secundaire preventie bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt, leidt de associatie ticagrelor + acetylsalicylzuur tot een lichte vermindering van het risico van recidieven van myocardinfarct en cerebrovasculair accident (CVA), maar zonder invloed op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Acetylsalicylzuur blijft dus de eerste keuze in de secundaire preventie op lange termijn na myocardinfarct.
- Ticagrelor werd ook bestudeerd in de secundaire preventie na TIA (*transient ischaemic attack*) of mineur CVA, evenals bij patiënten met perifere arteriopathie (*off-label* gebruik). In deze indicaties lijkt ticagrelor niet doeltreffender dan de andere antiaggregantia.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Vijf jaar na commercialisering van ticagrelor blijft het moeilijk om zijn plaats te bepalen ten opzichte van de andere antiaggregantia. Het BCFI is van oordeel dat acetylsalicylzuur de eerste keuze is in de secundaire preventie op lange termijn na myocardinfarct.

### Racecadotril (Tiorfix®): hoofdstuk 3.6.4.

Racecadotril, een inhibitor van de darmsecretie, werd in 2012 gecommmercialiseerd als antidiarreeïcum voor volwassenen en kinderen. Bij gebrek aan voldoende studiegegevens van goede kwaliteit, is de werkzaamheid van racecadotril nog steeds even onduidelijk als in 2012 en het effect op harde eindpunten zoals mortaliteit of hospitalisatie blijft onbekend. Racecadotril lijkt veilig maar het gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden wegens een verhoogd risico van angio-oedeem. Het BCFI is van oordeel dat er bij de aanpak van acute diarree voor racecadotril, net als voor andere antidiarreeïca, slechts een zeer beperkte plaats is, en dat rehydratiemaatregelen de basisbehandeling blijven, vooral bij jonge kinderen en ouderen.

### Initiële en huidige indicaties

Racecadotril is een inhibitor van de afbraak van enkefalines ter hoogte van de darmmucosa, wat leidt tot verminderde darmsecretie. Het middel werd in 2012 gecommmercialiseerd als antidiarreeïcum voor volwassenen en kinderen [zie Folia november 2012].

### Stand van zaken over doeltreffendheid

In de studies, beschikbaar op het ogenblik van commercialisering, werd met racecadotril als aanvulling op orale rehydratie een gering effect gezien op de ziekteduur en stoelgangsfrequentie, waarbij

racecadotril niet superieur was ten opzichte van loperamide, maar deze gegevens werden niet bevestigd in meer recent onderzoek. De beschikbare studies gebeurden meestal bij heterogene groepen van gehospitaliseerde kinderen en vertoonden hoog risico van methodologische *bias*.<sup>1</sup> Er zijn nog steeds geen studies verschenen die een voordeel aantonen in termen van nood aan hospitalisatie of intraveneuze vochttoediening, of van mortaliteit.

### Stand van zaken over veiligheid

De gegevens over de veiligheid van racecadotril zijn geruststellend.<sup>1</sup> Wanneer echter racecadotril (dat ook tussenkomt in het metabolisme van de bradykinines) in combinatie met een ACE-inhibitor wordt gebruikt, is er een verhoogd risico van angio-oedeem.<sup>4</sup>

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat er bij de aanpak van acute diarree voor racecadotril, net als voor andere antidiarreïca, slechts een zeer beperkte plaats is, en dat rehydratiemaatregelen de basisbehandeling blijven, vooral bij jonge kinderen en ouderen [zie Folia juli 2009].

### Linagliptine (Trajenta®, in associatie met metformine Jentadueto®): hoofdstukken 5.1.7. en 5.1.10.

Linagliptine is een oraal antidiabeticum van de klasse van de gliptinen (syn. dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren of DPP-4-inhibitoren). Net als de andere gliptinen (alogliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine) wordt linagliptine meestal gebruikt in associatie met andere antidiabetica, wanneer metformine onvoldoende doeltreffend is of niet verdragen wordt, vooral bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een probleem is. Het hypoglykemiërend effect van de gliptinen is bescheiden en er zijn geen gegevens beschikbaar over hun effect op de diabetescomplicaties. Het BCFI is van oordeel dat er geen bewijs is dat linagliptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere gliptinen, tenzij misschien het gebruiksgemak bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### Initiële en huidige indicaties

Linagliptine wordt gebruikt bij de behandeling van type 2-diabetes in monotherapie of in associatie met andere orale antidiabetica (metformine, hypoglykemiërende sulfamiden) of insuline.

### Stand van zaken over doeltreffendheid

Het hypoglykemiërend effect van de gliptinen is bescheiden en een gunstig effect op de diabetescomplicaties is niet aangetoond. In vergelijking met de hypoglykemiërende sulfamiden hebben de gliptinen het voordeel dat ze geen gewichtstoename veroorzaken en geassocieerd zijn aan een lager risico van hypoglykemie, maar hun kostprijs is daarentegen veel hoger. In tegenstelling tot de andere gliptinen vereist linagliptine geen dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie.

### Stand van zaken over veiligheid

De ongewenste effecten van linagliptine zijn vergelijkbaar met deze van de andere gliptinen en bestaan voornamelijk uit gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn en hypoglykemie, dit laatste vooral in associatie met hypoglykemiërende sulfamiden of insuline. De mogelijkheid van een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker door geneesmiddelen die het incretine-effect versterken, werd gesuggereerd.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Zoals voor de andere gliptinen is het hypoglykemisch effect van linagliptine bescheiden en er zijn geen gegevens over een gunstig effect op de diabetescomplicaties. Het BCFI is van oordeel dat er geen bewijs is dat linagliptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere gliptinen, tenzij misschien het gebruiksgemak bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### **Chloormadinon (+ ethinylestradiol) (Helen® ▼): hoofdstuk 6.2.1.1.**

Chloormadinon is een progestageen met antiandrogene eigenschappen; het wordt voorgesteld als anticonceptivum in associatie met ethinylestradiol. Het trombo-embolisch risico van deze associatie is nog steeds niet duidelijk. De beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico met chloormadinon ten opzichte van levonorgestrel. De anticonceptieve werkzaamheid van de associatie ethinylestradiol + chloormadinon is aangetoond maar is niet superieur aan andere oestroprogestagenen. Het BCFI is van mening dat de associatie ethinylestradiol + chloormadinon niet de eerstekeuze oestroprogestagene associatie is.

#### **Initiële en huidige indicaties**

Chloormadinon is, zoals cyproteron en drospirenon, een progestageen met antiandrogene eigenschappen. De specialiteit Helen®, gebruikt voor anticonceptie, is een associatie van ethinylestradiol en chloormadinon.

#### **Stand van zaken in verband met de doeltreffendheid**

De anticonceptieve doeltreffendheid van de associatie chloormadinon + ethinylestradiol is aangetoond, maar is niet superieur aan de andere oestroprogestagenen.<sup>1,2</sup>

#### **Stand van zaken in verband met de veiligheid**

Sinds het op de markt brengen van de associatie chloormadinon + ethinylestradiol zijn er weinig gegevens in verband met het trombo-embolisch risico van chloormadinon ten opzichte van placebo of andere oestroprogestagenen. De beschikbare studies zijn van lage methodologische kwaliteit of tonen soms statistisch niet-significante resultaten. Het is aangetoond dat het risico van diepe veneuze trombose lager is met de oestroprogestagene associaties die levonorgestrel bevatten dan met deze die een derdegeneratie-progestageen, cyproteron of drospirenon bevatten<sup>1,2</sup> [zie ook Repertorium 6.2.1. en Folia oktober 2015]. Gezien chloormadinon antiandrogene eigenschappen heeft zoals cyproteron en drospirenon, is het niet uitgesloten dat de oestroprogestagene associatie die chloormadinon bevat, ook leidt tot een verhoogd trombo-embolisch risico. De beschikbare gegevens laten echter niet toe dit risico duidelijk in te schatten.

#### **Plaatsbepaling en advies van het BCFI**

De associatie ethinylestradiol + chloormadinon is niet de eerstekeuze oestroprogestagene associatie: ze zijn niet werkzamer dan de andere oestroprogestagenen en er is een gebrek aan gegevens van goede kwaliteit over het trombo-embolisch risico.

### **Febuxostat (Adenuric®): hoofdstuk 9.3.2.**

Febuxostat is, zoals allopurinol, een xanthine-oxidase-inhibitor. Bij patiënten met jicht verlaagt febuxostat de urinezuurspiegels, maar een vermindering van het aantal jichtaanvallen op lange termijn is weinig onderbouwd. In de behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van allopurinol of rasburicase. Met febuxostat zijn ernstige, zeldzame, overgevoelighedsreacties vastgesteld. Het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten is onderwerp van twee nog lopende post-marketingstudies. Het BCFI is van oordeel dat de plaats van febuxostat bij jicht na 5 jaar dezelfde blijft: het is een tweede keuze, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol. Febuxostat is evenmin een eerste keuze in de preventie of behandeling van hyperuricemie bij de start van chemotherapie. Het risico van overgevoelighedsreacties en de cardiovasculaire veiligheid blijven aandachtspunten.

#### **Initiële en huidige indicaties**

Febuxostat (Adenuric®), een xanthine-oxidase-inhibitor, werd in 2012 gecommmercialiseerd voor de behandeling van chronische hyperuricemie bij jicht [zie Folia februari 2012]. Sindsdien werd Adenuric®



ook vergund voor de behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.<sup>1</sup> Adenuric® wordt enkel terugbetaald in het kader van jicht, en dit wanneer allopurinol niet verdragen wordt, gecontra-indiceerd is of onvoldoende doeltreffend is (hoofdstuk IV, a priori controle, situatie op 01/01/18).

### Stand van zaken over doeltreffendheid<sup>1-9</sup>

- *Gebruik bij chronische hyperuricemie.* Febuxostat verlaagt de urinezuurspiegels maar een vermindering van het aantal jichtaanvallen op lange termijn is tot op heden weinig onderbouwd. Er verschenen geen nieuwe gerandomiseerde studies waarin febuxostat werd vergeleken met placebo of een ander urinezuurverlagend geneesmiddel.
- *Gebruik ter preventie en behandeling van acute hyperuricemia bij de start van chemotherapie bij hematologische maligniteiten.* In een vergelijkende studie tussen febuxostat en allopurinol (FLORENCE-studie, preventieve inname gedurende 7 à 9 dagen, gestart 2 dagen vóór de chemotherapie) was er geen verschil in aantal patiënten met tumorlysis-syndroom binnen de zes dagen na start van de chemotherapie ( $\pm 9\%$ ) noch in aantal patiënten met een uricemie  $> 7,5$  mg/dl ( $\pm 3\%$ ). Febuxostat is niet onderzocht bij patiënten met diagnose van tumor-lysisyndroom. Er zijn geen vergelijkende studies met rasburicase.<sup>9</sup>

### Stand van zaken over veiligheid<sup>1-12</sup>

- Febuxostat is sinds de commercialisering in verband gebracht met zeldzame maar ernstige overgevoeligheidsreacties zoals anafylactische shock, syndroom van Stevens-Johnson en DRESS-syndroom [zie Folia oktober 2012]. Het blijft onduidelijk of overgevoeligheidsreacties frequenter optreden bij patiënten die ook overgevoelig zijn aan allopurinol.<sup>10</sup> Febuxostat kan niet als een veilig alternatief beschouwd worden bij patiënten met antecedenten van overgevoeligheidsreacties op allopurinol. Bij optreden van symptomen die wijzen op overgevoeligheidsreacties moet febuxostat onmiddellijk worden gestopt, en het mag niet meer herstart worden.
- In de studies uitgevoerd in het kader van de vergunning van febuxostat bij chronische hyperuricemie waren er vermoedens van cardiovasculaire ongewenste effecten met febuxostat. Twee post-marketing studies (CARES en FAST) onderzoeken het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van febuxostat (in vergelijking met allopurinol) bij jichtpatiënten met bijkomende cardiovasculaire risicofactoren; de resultaten zijn nog niet bekend.<sup>11-12</sup>
- In de FLORENCE studie uitgevoerd in het kader van chemotherapie bij hematologische maligniteiten (zie hoger) waren er meer overlijdens in de febuxostatgroep dan in de allopurinolgroep. Een oorzakelijk verband tussen febuxostat en de overlijdens is niet vastgesteld. In afwachting van meer gegevens over de cardiovasculaire veiligheid heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) cardiale monitoring bij gebruik van febuxostat in deze indicatie aanbevolen.<sup>1</sup>

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- De plaats van febuxostat bij jicht is in 5 jaar niet gewijzigd: er is nog steeds een geringe onderbouwing voor een vermindering van het aantal jichtaanvallen op lange termijn. Febuxostat is een tweedekeuzebehandeling, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol: met febuxostat is de ervaring geringer en is het risico van jichtaanvallen in de eerste weken na start van de behandeling hoger dan voor allopurinol.
- Febuxostat is geen eerste keuze in de preventie of behandeling van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij hematologische maligniteiten: er is geen bewezen meerwaarde ten opzichte van allopurinol of rasburicase.<sup>11</sup>
- Het risico van ernstige overgevoeligheidsreacties met febuxostat en de twijfels over zijn cardiovasculaire veiligheid blijven een aandachtspunt.

### Collagenasen van *Clostridium histolyticum* (Xiapex®): hoofdstuk 9.6.

Collagenasen geïsoleerd uit *Clostridium histolyticum* (*C. histolyticum*) worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Dupuytren bij patiënten met een palpabele streng veroorzaakt door contractuur van de palmaire fascia, en voor de behandeling van de ziekte van Peyronie. Er is geen nieuwe evidentie over collagenasen van *C. histolyticum* bij ziekte van Dupuytren. Bij de ziekte van Peyronie verbeteren de collagenasen de kromstand van de penis ten opzichte van placebo, maar de klinische significantie van het effect is onduidelijk, en het is niet geweten of met deze behandeling een chirurgische ingreep kan worden vermeden. Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn om de plaats van collagenasen van *C. histolyticum* bij ziekte van Dupuytren en bij ziekte van Peyronie te kunnen inschatten.

### Initiële en huidige indicaties

Collagenasen geïsoleerd uit *Clostridium histolyticum* (Xiapex®) werden in 2012 gecommmercialiseerd voor de behandeling van de ziekte van Dupuytren bij patiënten met een palpabele streng veroorzaakt door contractuur van de palmaire fascia [zie Folia november 2012]. Sindsdien werd Xiapex® ook vergund voor de behandeling van de ziekte van Peyronie in de stabiele fase (d.w.z. fase van pijnloze kromstand van de penis na een acute fase met pijnlijke erecties, verkorting van de penis en progressie van de kromstand).<sup>1,2</sup>

### Stand van zaken over doeltreffendheid

- *Gebruik bij ziekte van Dupuytren.* Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige Dupuytren contractuur is een gunstig effect van de collagenasen ten opzichte van placebo bewezen (o.a. afname van de contractuur). De evidentie laat echter na 5 jaar nog steeds niet toe om een behandeling met collagenasen te vergelijken met chirurgie, noch qua werkzaamheid en veiligheid, noch qua kosten.<sup>3,4</sup> Een vergelijkende studie (collagenasen versus partiële fasciectomie) is in 2017 opgestart.
- *Gebruik bij ziekte van Peyronie.* Collagenasen waren in twee studies (initiële kromstand van de penis van ongeveer 50°) doeltreffender dan placebo, met na één jaar een verbetering van de kromstand (vermindering met 38% en 31% met de collagenasen versus 21 en 15% met placebo) en een verbetering van de door de patiënt aangegeven last van de aandoening.<sup>1,2</sup>

### Stand van zaken over veiligheid

- *Gebruik bij ziekte van Dupuytren.* Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats zijn meest frequent. Daarnaast zijn zelden ook onder andere allergische reacties, peesruptuur en huidlaceratie gemeld.
- *Gebruik bij ziekte van Peyronie.* Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats (hematoom, pijn en zwelling van de penis) zijn meest frequent. Daarnaast zijn ook zelden onder andere allergische reacties en penisbreuk gemeld.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- In verband met ziekte van Dupuytren was de conclusie van een *Brits Health Technology Assessment* (*National Health Service*, 2015)<sup>3</sup> dat chirurgie nog steeds de beste kosten-batenverhouding heeft. Volgens een recente aanbeveling van het Britse *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2017)<sup>4</sup> kunnen collagenasen, in afwachting van de resultaten van de vergelijkende studie, gebruikt worden in beperkte omstandigheden en ze stellen een aantal specifieke voorwaarden voor.
- In verband met ziekte van Peyronie is het niet duidelijk of het effect van collagenasen klinisch relevant is bij personen met een ernstige kromstand van de penis, noch of door injectie met collagenasen een chirurgische behandeling kan worden vermeden.<sup>5</sup>
- Het BCFI is dan ook van oordeel dat meer gegevens nodig zijn om de plaats van collagenasen van *C. histolyticum* te kunnen bepalen.

### Asenapine (Sycrest®): hoofdstuk 10.2.4.

Asenapine is een atypisch antipsychoticum met als enige indicatie de behandeling van matige tot ernstige manische episodes geassocieerd aan bipolaire stoornissen bij volwassenen. De doeltreffendheid van asenapine lijkt niet superieur aan deze van andere antipsychotica, en er moet rekening worden gehouden met het grotere aantal ongewenste effecten en de hogere kostprijs. Het BCFI is van oordeel dat asenapine geen eerstekeuze-antipsychoticum is en dat lithium de standaardbehandeling blijft in geval van manische episode bij een patiënt met bipolaire stoornis.

### Initiële en huidige indicaties

Asenapine is een atypisch antipsychoticum met als enige indicatie de behandeling van matige tot ernstige manische episodes geassocieerd aan bipolaire stoornissen bij volwassenen [zie Folia februari 2012]. Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van psychotische stoornissen, gezien het gebrek aan evidentie over zijn doeltreffendheid.

### Stand van zaken over doeltreffendheid

In een vergelijkende studie met olanzapine, was asenapine niet doeltreffender dan olanzapine. Er zijn geen vergelijkende studies met lithium of andere stemmingsstabilisatoren, die nochtans de eerste keuze zijn bij de behandeling van een manische episode.

### Stand van zaken over veiligheid

Naast de ongewenste effecten van de antipsychotica in het algemeen (sedatieve effecten, extrapiramidale stoornissen, convulsies, verlenging van het QT-interval, gewichtstoename), geeft asenapine ook aanleiding tot ernstige overgevoeligheidsreacties, en paresthesieën en hypo-esthesie in de mond, ten gevolge van zijn lokaal anesthetisch effect.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Bij de aanpak van manische episodes geassocieerd aan bipolaire stoornissen, is asenapine geen eerstekeuze-antipsychoticum, en lithium blijft de standaardbehandeling. In verband met de behandeling van bipolaire stoornissen, zie Folia februari 2014.

### Belimumab (Benlysta®): hoofdstuk 12.3.2.5.

Belimumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen het eiwit BLYS (een B-celoverlevingsfactor), werd in 2012 gecommmercialiseerd als adjuvante behandeling bij volwassenen met actieve systemische lupus erythematoses met aanwezigheid van antilichamen ondanks een standaardbehandeling. Vergelijkende gegevens met andere immuunmodulerende middelen ontbreken, en het blijft moeilijk om de klinische significantie van het effect van belimumab in te schatten. Het BCFI is van oordeel dat meer gegevens noodzakelijk zijn alvorens de plaats van belimumab bij actieve systemische lupus erythematoses te kunnen bepalen.

### Initiële en huidige indicaties

Belimumab (Benlysta®), een monoklonaal antilichaam gericht tegen het eiwit BLYS (een B-celoverlevingsfactor), werd in 2012 gecommmercialiseerd als adjuvante, intraveneuze behandeling bij volwassenen met actieve systemische lupus erythematoses met aanwezigheid van antilichamen, ondanks een standaardbehandeling (meestal bestaande uit NSAID's, corticosteroiden, hydroxychloroquine en immunosuppressiva zoals methotrexaat of azathioprine) [zie Folia september 2012]. In september 2017 werd een vorm voor subcutane toediening vergund<sup>†</sup> (nog niet gecommmercialiseerd, situatie op 01/01/18).

### Stand van zaken over doeltreffendheid

Bij patiënten met actieve systemische lupus zijn er met belimumab meer responders dan met placebo, maar ook 5 jaar na commercialisering ontbreken vergelijkende gegevens met andere immuunmodulerende middelen. Ook ontbreken nog steeds gegevens bij patiënten met ernstige actieve

lupus van het centrale zenuwstelsel of met ernstige actieve lupus nefritis.

### Stand van zaken over veiligheid

Er dient rekening te worden gehouden met mogelijk ernstige ongewenste effecten van belimumab (o.a. overgevoeligheidsreacties en infuusreacties, infecties...). Volgens het standaardwerk Briggs<sup>2</sup> is, op basis van gegevens verzameld bij zwangere vrouwen, een verhoogd risico van spontane abortus en congenitale afwijkingen niet uit te sluiten, en er wordt aanbevolen om belimumab te stoppen vóór een geplande zwangerschap.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI<sup>3-5</sup>

Er is meer duidelijkheid nodig over de klinische relevantie van het effect van belimumab. Volgens een recente aanbeveling van het Britse *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2017)<sup>3</sup> kan belimumab, in afwachting van meer gegevens over de plaats ervan in de aanpak van patiënten met ernstige actieve systemische lupus erythematoses, gebruikt worden onder specifieke voorwaarden (o.a. stoppen van de behandeling wanneer geen respons na 24 weken). Het BCFI is dan ook van oordeel dat meer gegevens nodig zijn om de plaats van belimumab te kunnen bepalen.

### Fingolimod (Gilenya®): hoofdstuk 12.3.2.9.

Fingolimod is een oraal immunosuppressivum, voorgesteld in monotherapie voor de behandeling van zeer actieve vormen van recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS). In een kortetermijnstudie was fingolimod doeltreffender dan de  $\beta$ -interferonen voor het verminderen van het aantal exacerbaties, maar bij de meeste patiënten weegt dit bescheiden voordeel ten opzichte van de  $\beta$ -interferonen niet op tegen het hoge risico van soms ernstige ongewenste effecten. Het BCFI is van oordeel dat fingolimod moet voorbehouden worden voor de tweedelijsbehandeling van zeer actieve vormen van MS na falen van de  $\beta$ -interferonen en glatirameeracetaat die de eerstelijsbehandelingen vormen.

### Initiële en huidige indicaties

Fingolimod is het eerste immunosuppressivum dat voorgesteld wordt langs orale weg in monotherapie bij de behandeling van zeer actieve vormen van recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS) [zie Folia maart 2012].

### Stand van zaken over doeltreffendheid

In een kortetermijnstudie was fingolimod doeltreffender dan  $\beta$ -interferonen voor het verminderen van het aantal exacerbaties. Het voordeel ten opzichte van de  $\beta$ -interferonen lijkt echter bescheiden en er is geen bewezen effect op de verergering van de handicap op lange termijn.

### Stand van zaken over veiligheid

Fingolimod kan aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten, vooral cardiaal (ernstige bradycardie, atrioventriculaire blok, vooral bij starten van de behandeling); cardiovasculaire monitoring (EKG) is vereist bij de start van de behandeling, maar ook na een episode van onderbreking van de behandeling. Daarnaast zijn er met fingolimod ook signalen voor een risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie, en rebound van MS werd ook gerapporteerd bij patiënten behandeld met fingolimod bij wie de behandeling werd stopgezet of gewijzigd.

### Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat fingolimod moet voorbehouden worden voor de tweedelijsbehandeling van zeer actieve vormen van MS na falen van de  $\beta$ -interferonen en glatirameeracetaat die de eerstelijsbehandelingen vormen.

### Bilastine (Bellozal®): hoofdstuk 12.4.1.1.

Bilastine werd in 2012 gecommmercialiseerd als een niet-sederend H<sub>1</sub>-antihistaminicum voor de orale behandeling van allergische rinoconjunctivitis en urticaria. Omwille van een gebrek aan nieuwe evidentie en zijn hogere kostprijs is het BCFI van oordeel dat bilastine geen voorkeur verdient boven andere H<sub>1</sub>-antihistaminica. Wat betreft de cardiale veiligheid zijn de studies geruiststellend: bilastine lijkt, zoals de meeste H<sub>1</sub>-antihistaminica, het QT-interval niet te verlengen<sup>1,2</sup> In aanwezigheid van voedsel is de biologische beschikbaarheid van bilastine tot 30 procent lager en het wordt dus best nuchter (1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd) ingenomen.<sup>3</sup>

#### **Tafluprost (Saflutan®): hoofdstuk 16.5.4.**

Tafluprost is een prostaglandine-analoog voor gebruik bij de behandeling van open-hoekglaucoom. Tafluprost geeft een significante vermindering van de intraoculaire druk maar lijkt niet doeltreffender dan de  $\beta$ -blokkers of de andere prostaglandine-analogen en heeft dezelfde ongewenste effecten als de andere prostaglandine-analogen. Saflutan® is duurder dan de andere prostaglandine-analogen en is de enige niet-terugbetaalde specialiteit. Tafluprost biedt dus geen voordelen ten opzichte van de andere prostaglandine-analogen. Het BCFI is van mening dat de plaats van tafluprost bij de behandeling van glaucoom nog steeds niet duidelijk is.

#### **Initiële en huidige indicaties**

Tafluprost is een prostaglandine-analoog dat sinds 2012 gebruikt wordt bij de behandeling van open-hoekglaucoom of andere vormen van intraoculaire hypertensie.

#### **Stand van zaken in verband met de doeltreffendheid**

Er zijn weinig gegevens over de werkzaamheid van tafluprost, wat een vergelijking met de andere prostaglandine-analogen of met de  $\beta$ -blokkers beperkt.

Een recente netwerkmeta-analyse (2016)<sup>1</sup> vergeleek de werkzaamheid van de verschillende behandelingen die gebruikt worden bij open-hoekglaucoom, waaronder de prostaglandine-analogen en de  $\beta$ -blokkers. De resultaten van deze studie tonen dat alle prostaglandine-analogen werkzamer zijn dan placebo; vergeleken met de  $\beta$ -blokkers zijn ze doeltreffender in het verminderen van de intraoculaire druk na drie maanden behandeling; de werkzaamheid van de verschillende prostaglandine-analogen is vergelijkbaar. De geïnccludeerde studies zijn vaak van lage methodologische kwaliteit (gering aantal patiënten, aanwezigheid van bias ...) en er zijn slechts twee studies die de werkzaamheid van tafluprost direct vergelijken met deze van andere moleculen (latanoprost en timolol). De resultaten moeten dus met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

De auteurs van een andere netwerkmeta-analyse<sup>2</sup>, uitgevoerd in 2014, besluiten dat ter vermindering van de intraoculaire druk, tafluprost even doeltreffend is als timolol, maar minder doeltreffend dan de andere prostaglandine-analogen.<sup>3</sup> De auteurs stellen echter dat, aangezien tafluprost minder bestudeerd werd dan de andere prostaglandine-analogen, de resultaten van hun studie met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden.

#### **Stand van zaken in verband met de veiligheid**

Tafluprost heeft dezelfde ongewenste effecten als de andere prostaglandine-analogen.<sup>4</sup> Tafluprost lijkt meer oculaire en conjunctivale hyperemie te veroorzaken dan latanoprost.<sup>5</sup>

#### **Plaatsbepaling en advies van het BCFI**

Prostaglandine-analogen zijn, zoals de  $\beta$ -blokkers, een eerste keuze bij de behandeling van glaucoom. Tafluprost werd minder bestudeerd dan de andere prostaglandine-analogen. De beschikbare gegevens tonen dat tafluprost geen voordelen heeft ten opzichte van de andere prostaglandine-analogen; het is niet doeltreffender dan latanoprost en heeft dezelfde ongewenste effecten. Tafluprost lijkt ook niet werkzamer dan de  $\beta$ -blokkers. Saflutan® is duurder dan de andere prostaglandine-analogen en is de enige niet-terugbetaalde specialiteit.

De plaats van tafluprost bij de behandeling van glaucoom blijft onduidelijk.

## Geneesmiddelen gecommmercialiseerd in 2012, en sindsdien uit de markt genomen

Volgende geneesmiddelen werden in 2012 gecommmercialiseerd maar werden ondertussen uit de markt genomen:

- **Catumaxomab (Removab®)**, een monoklonaal antilichaam dat voorgesteld werd bij maligne ascites [zie Folia februari 2012], werd in juli 2017 uit de markt genomen<sup>1</sup>
- **Telaprevir (Incivo®)**, een antiviraal middel bij chronische hepatitis C [zie Folia juni 2012], werd in juli 2016 uit te markt genomen.<sup>2</sup> Telaprevir en boceprevir (dit laatste uit de markt genomen in juli 2016) waren de eerste zogenaamde “direct werkende orale antivirale middelen”, middelen die rechtstreeks specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus inhiberen. Sinds 2014 kwamen meerdere andere direct werkende orale antivirale middelen bij hepatitis C op de markt [zie hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium].

### Specifieke bronnen: apixaban

- 1 Apixaban. Après prothèse de hanche ou de genou : une HBPM reste la référence. La Revue Prescrire 2012; 32:337-341
- 2 Apixaban et thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La Revue Prescrire 2015; 35:330
- 3 Apixaban et fibrillation auriculaire. Pas de preuve solide d'un progrès. La Revue Prescrire 2013; 33:808-812
- 4 Apixaban (Eliquis)- A new oral anticoagulant for atrial fibrillation ? The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2013; 55:9-10

### Specifieke bronnen: ticagrelor

- 1 Antithrombotic Drugs. The Medical Letter 2014; 56:103-8
- 2 Wallentin L., Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57
- 3 Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al.: Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. Circulation 2016; 134:1603-1612.
- 4 Ticagrélór (Brilique®) à distance d'un infarctus du myocarde. La Revue Prescrire 2017; 37:409-411
- 5 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. : Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372:1791-800
- 6 Keaney JF: Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. N Engl J Med 2015; 372:1854-6
- 7 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016; 375:35-43
- 8 Aarts J et Aaten M. Ticagrelor effectiever in secundaire preventie bij atherosclerotische TIA of beroerte. Pharma Selecta, juni 2017
- 9 Hiatt WR, Fowkes GR, Heizer G et al. Ticagrelor versus clipidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med 2017; 376: 32-40

### Specifieke bronnen: racecadotril

- 1 Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. Archives of Disease in Childhood 2016; 101:234-240. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676
- 2 Gharial J, Laving A, Were F Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. BMJ Open Gastroenterology 2017; 4:e000124. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000124
- 3 Kang G1, Thuppal SV, et al. Racecadotril in the Management of Rotavirus and Non-rotavirus Diarrhea in Under-five Children: Two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials. Indian Pediatr. 2016 Jul 8; 53(7):595-600. doi : 10.1007/s13312-016-0894-0
- 4 Racécadotril + IEC : angioedèmes. La Revue Prescrire Décembre 2015/Tome 35 n°386 – 905

### Specifieke bronnen: linagliptine

- 1 Geneesmiddelenintroducties vijf jaar na dato. Pharma Selecta 2017; 33:3-7
- 2 An update on the gliptins. DTB 2016; 54:138-141
- 3 Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-

analysis. *BMJ* 2017; 357: j2499

4 Linagliptine + metformine. Ecarter les gliptines, seules ou associées. *La Revue Prescrire* 2013; 33:255

5 Linagliptine en ajout à l'insuline. Repousser les gliptines. *La Revue Prescrire* 2013; 33: 814

### Specifieke bronnen: chloormadinon (+ ethinylestradiol)

1 Premiers Choix *Prescrire*. Contraception. *La revue Prescrire* 2017 -4.

2 Moins d'embolies pulmonaires et d'accidents cardiovasculaires avec les contraceptifs dosés à 20 microg d'éthinylestradiol. *La Revue Prescrire* 2017 -37:432-33.

### Specifieke bronnen: febuxostat

1 European public assessment report Adenuric®; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000777/WC500186945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000777/WC500186945.pdf)

2 e-TF jicht, via <https://tf.farmaka.be/nl/frontend/indication-group/10/summary>

3 Febuxostat for hyperuricaemia. *Australian Prescriber* 2015; 38:139-40 (doi:10.18773/austprescr.2015.051) Via <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/febuxostat>

4 The management of gout. *Australian Prescriber* 2016; 39:119-22 (doi:10.18773/austprescr.2016.047) via <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-management-of-gout>

5 De geneesmiddelintrouducties uit 2010 opnieuw beoordeeld; parels en een uitpuilende vuilniszak. *Pharma Selecta* 2014; 30:75-80 Via <http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2014hfd/343-nr-14-de-geneesmiddelintrouducties-uit-2010-opnieuw-beoordeeld-parels-en-een-uitpuilende-vuilniszak>

6 Febuxostat. *Geneesmiddelenbulletin* 2015; 49:46-8. Via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/febuxostat-1/>

7 Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. (doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2)

8 Febuxostat for hyperuricaemia in chronic gout. *Duodecim Medical Publications*. (laatste update 10.04.2013) Via *EBMPracticeNet* (Cebam).

9 Fébuxostat et syndrome de lyse tumorale. Surcroît d'événements indésirables mortels. *La Revue Prescrire* 2016; 36:177-8

10 Bardin Th, Chalès G, Pascart T et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2016; 83:314-17 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.07.011>)

11 MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014; 4:e005354 (doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354)

12 [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(12\)00295-5/fulltext](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(12)00295-5/fulltext)

### Specifieke bronnen: collagenasen van *C. histolyticum*

1 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human\\_med\\_001423.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)

2 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002048/WC500187327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002048/WC500187327.pdf)

3 Brazzelli M, Cruickshank M, Tassie E, McNamee P, Robertson C, Elders A, et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Dupuytren's contracture: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(90) (via <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19900/#/abstract>), met discussie in *Drug and Therapeutics Bulletin* [2016; 54:17 (doi: 10.1136/dtb.2016.2.0380)]

4 Collagenase clostridium histolyticum for treating Dupuytren's contracture. *Technology appraisal guidance (TA459)* (26 juli 2017). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta459>

5 Ruiter AEC en Meuleman EJH. De ziekte van Peyronie. *Stand van zaken. Ned Tijdschr voor Geneesk* 2014; 158:A7189

### Specifieke bronnen: asenapine

1 Asénapine. Un neuroleptique moins efficace et plus dangereux. *La Revue Prescrire* 2012; 32:255

2 Asénapine : de plus en plus d'effets indésirables pour ce neuroleptique à écarter. *La Revue Prescrire* 2013; 33:505

3 Drugs for psychotic disorders. *The Medical Letter* 2013; 58:60-4

4 Geneesmiddelen uit 2011 opnieuw onder de loep ; zonder scrupules de stoffige zolder opgeruimd. *Pharma Selecta* 2016; 1

### Specifieke bronnen: belimumab

- 1 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002015/WC500234773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002015/WC500234773.pdf)
- 2 Briggs GG, Freeman RK, Towers CV en Forinash AB. Drugs in Pregnancy and Lactation, 11de editie (2017)
- 3 NICE. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Technology appraisal guidance [TA397] (juni 2016). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta397>
- 4 Belimumab for systemic lupus erythematosus. Aust Prescr 2013;36:139-42 (doi:10.18773/austprescr.2013.056) Via <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/belimumab>
- 5 Béliumab. La Revue Prescrire 2013;33:258

### Specifieke bronnen: fingolimod

- 1 Geneesmiddelen uit 2011 opnieuw onder de loep ; zonder scrupules de stoffige zolder opgeruimd. Pharma Selecta 2016, 1
- 2 Fingolimod : surveillance cardio-vasculaire à réitérer après une interruption de traitement. La Revue Prescrire 2013; 33:743
- 3 Médicaments de la sclérose en plaques et leucoencéphalopathies multifocales progressives. La Revue Prescrire 2017; 37:24
- 4 MHRA/CHM advice: Multiple sclerosis therapies: signal of rebound effect after stopping of switching therapy [www.gov.uk](http://www.gov.uk) (24 april 2017)
- 5 La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD009371. DOI: 10.1002/14651858.CD009371.pub2.

### Specifieke bronnen: bilastine

- 1 Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. J Clin Pharmacol. 2012; 52(6):893-903. doi: 10.1177/0091270011407191
- 2 Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. Clin Drug Investig. 2012; 32(5):339-51. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000
- 3 Stockley's Drug Interactions, August 2017 Update. <http://www.medicinescomplete.com/mc/> (online geraadpleegd op 16/10/17)

### Specifieke bronnen: tafluprost

- 1 Li T, Lindsey K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ophthalmology 2016 -123(1):129-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
- 2 Lin L, Zhao YJ, Chew PT et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Annals of Pharmacotherapy 2014 - 48: 1585-93. doi: 10.1177/1060028014548569.
- 3 New drugs and preparations for open-angle glaucoma in adults. Drug and Therapeutics Bulletin 2017; 53(12):42-3. doi: 10.1136/dtb.2015.12.0372
- 4 Australian Prescriber. Online: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/tafluprost>
- 5 Tafluprost, une occasion manquée. La Revue Prescrire 2012 -32:409-10.

### Specifieke bronnen “Uit de markt genomen”

- 1 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/human/000972/WC500231226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/human/000972/WC500231226.pdf)
- 2 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2016/10/WC500213779.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/10/WC500213779.pdf)



Goed om te weten

## **Elektronisch voorschrift: verplicht vanaf 1 juni 2018**

De verplichting van het elektronisch voorschrijven van geneesmiddelen voor ambulante patiënten treedt pas in werking op 1 juni 2018. Dit maakte het RIZIV kenbaar via een mededeling op haar website op 4 december 2017.

Er zijn uitzonderingen voorzien, zoals voor artsen die op 1 juni 2018 de leeftijd van 62 jaar bereikt hebben, artsen op bezoek aan huis of een instelling. De procedure is niet van toepassing op het voorschrijven van niet-geneesmiddelen zoals bv. de meeste vitamines. Meer informatie, ook met betrekking tot de applicatie PARIS<sup>1</sup> kan u vinden op de website van het RIZIV.

### **Specifieke bronnen**

Nieuwsbericht van het RIZIV 04/12/17

Infopagina van het RIZIV over PARIS

**1** 'PARIS' biedt een minimale service voor het elektronisch voorschrift van geneesmiddelen en niet-geneesmiddelen aan zorgverleners die (tijdelijk) geen toegang hebben tot hun softwarepakket voor het beheer van het patiëntendossier of (nog) geen Elektronisch Medisch Dossier hebben.

Goed om te weten

## **Geen bewezen meerwaarde van homeopathie ten opzichte van placebo volgens een rapport van de “Europese adviesraad van wetenschapsacademies”, en vraag naar dezelfde rigoureuze eisen als voor klassieke geneesmiddelen** □

De *European Academies Science Advisory Council* (EASAC, de Europese adviesraad van wetenschapsacademies) heeft een rapport over homeopathie gepubliceerd.<sup>1</sup> De conclusie is duidelijk: er is op dit ogenblik geen valabele evidentie dat homeopathische producten meer werkzaam zijn dan placebo. EASAC beveelt aan dat een homeopathisch product, om erkend te worden als “geneesmiddel”, aan dezelfde eisen van werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit moet voldoen als een klassiek geneesmiddel. Dit betekent dus ook dat de werkzaamheid moet aangetoond worden op basis van evidentie uit degelijk uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek. Het is immers volgens de EASAC vanuit wetenschappelijk oogpunt niet te verdedigen waarom de eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel verschillen van deze voor de klassieke geneesmiddelen, wat nu het geval is. De conclusies en standpunten in het EASAC-rapport zijn volledig in lijn met het artikel over homeopathie in de *Folia* van november 2010.

EASAC beveelt de Europese beleidsmakers aan om de eisen inzake het onderzoek, de vergunning en de publiciteit van homeopathische producten te herzien.

### **Specifieke bronnen**

<sup>1</sup> European Academies' Science Advisory Council (EASAC). Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU. Via [www.easac.eu/fileadmin/PDF\\_s/reports\\_statements/EASAC\\_Homeopathy\\_statement\\_web\\_final.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/EASAC_Homeopathy_statement_web_final.pdf) (rapport van 20/09/17) [In EASAC ([www.easac.eu](http://www.easac.eu)) zetelen de wetenschapsacademies van de Europese lidstaten, onder andere de “Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten” en de “*Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts de Belgique*”.]

## Gedeeltelijke overname van activiteiten en personeel van vzw Farmaka door het BCFI

Op 1 januari 2018 wordt een aantal van de projecten van de vzw Farmaka overgedragen aan het BCFI waarbij een aantal personeelsleden van vzw Farmaka door het BCFI wordt overgenomen. Deze overdracht gebeurt op initiatief van de overheid binnen haar herstructureringsplan van de pijler onafhankelijke geneesmiddeleninformatie in het beleid rond *Evidence-Based Practice* (EBP-Plan). Concreet betekent dit dat er negen nieuwe collega's het BCFI-team zullen versterken en dat het BCFI met haar versterkte ploeg verder zal instaan voor het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, de Folia Pharmacotherapeutica, de "Goed om te Weten"-berichten, de Transparantiefiches, het Formularium Ouderenzorg en de voorbereidingen van de consensusvergaderingen van het RIZIV. Op onze website zullen alle publicaties toegankelijk zijn. We zullen ook stap voor stap meer investeren in het gebruik van het scala aan moderne (digitale en andere) middelen die kunnen helpen om onze onafhankelijke geneesmiddeleninformatie op een vernieuwende manier bij ons doelpubliek te brengen. Deze onverwachte aanpassingen, die op zeer korte termijn aan het BCFI werden toegewezen, zullen ongetwijfeld nieuwe perspectieven bieden, maar in een eerste fase zal dit zeker ook nog heel wat kinderziekten veroorzaken. Het BCFI zal alles in het werk stellen om de hinder voor zijn gebruikers tot een minimum te beperken en om zijn doelstelling, het verspreiden van onafhankelijke geneesmiddeleninformatie, zo goed mogelijk te verwezenlijken.

## Recente informatie december 2017

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- susoctocog alfa

### Nieuwigheden in de oncologie

- palbociclib

### Schrappingen

- vaccin Infanrix-IPV®

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

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### susoctocog alfa (bijgewerkt op 17/01/2018)

Susoctocog alfa (**Obizur**®▼, hoofdstuk 2.2.1) is een biosynthetische analoog van de “factor VIII”-stollingsfactor met als indicatie de behandeling van bloedingsepisodes bij patiënten met verworven hemofilie (een zeldzame aandoening waarbij de patiënt spontaan antilichamen vormt tegen factor VIII). In 1 à 10 % van de patiënten werd vorming van neutraliserende antilichamen gesignaleerd. De kostprijs van susoctocog alfa bedraagt € 1.076 voor een flacon van 500 IE.<sup>1</sup>

### Nieuwigheden in de oncologie

#### palbociclib

Palbociclib (**Ibrance**®▼; hoofdstuk 13.7.), een selectieve inhibitor van proteïnekinase CDK4/6, heeft als indicatie de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met oestrogeenpositieve en HER2-negatieve receptoren, in associatie met hormonale therapie (aromatase-inhibitor of fulvestrant). De voornaamste ongewenste effecten van palbociclib zijn hematologische stoornissen, stomatitis, visusstoornissen en rash. Een effect op het QT-interval werd tot nu toe met palbociclib niet vastgesteld. Palbociclib is een substraat van CYP3A4. In twee gecontroleerde gerandomiseerde studies leidde de associatie van palbociclib met een aromatase-inhibitor of fulvestrant tot een toename van de ziektevrije overleving (*progression free survival*) van 5 tot 10 maanden, maar een effect op de globale overleving is niet aangetoond. Er zijn geen studies die palbociclib direct vergelijken met andere behandelingen van hormoondependente borstkanker. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van palbociclib (€ 4.049 voor één maand behandeling). De plaats van palbociclib bij de aanpak van hormoondependente borstkanker is dus nog niet duidelijk. Volgens de *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), is een hormonale behandeling, bij voorkeur door een aromatase-inhibitor, op dit ogenblik de eerste keuze bij hormoondependente gemetastaseerde borstkanker.<sup>2</sup>

### Schrappingen

#### het vaccin Infanrix-IPV®

Het vaccin **Infanrix-IPV**® (hoofdstuk 12.1.3.7.) tegen difterie, tetanus, kinkhoest en polio voor gebruik bij zuigelingen en kinderen, is uit de markt genomen. Voor de primovaccinatie en de herhalingsinenting bij zuigelingen en kinderen wordt meestal een hexavalent vaccin gebruikt (difterie-tetanus-kinkhoest-polio-Hib-hepatitis B). Zie basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a in 12.1).

## Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>

<sup>2</sup> Palbociclib (Ibrance) for metastatic breast cancer. *The Medical Letter* 2015;57:115-6; Palbociclib; de eerste CDK 4/6-remmer.

Pharma Selecta 2017; 33:47-50

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Tremor van medicamenteuze oorsprong

In het tijdschrift *La Revue Prescrire* [2017;37:750-6] werd onlangs de stand van zaken gegeven in verband met tremor van medicamenteuze oorsprong. De voornaamste geneesmiddelen die kunnen aanleiding geven tot tremor zijn vermeld in de onderstaande tabel (niet-exhaustieve lijst).

Bij tremor van medicamenteuze oorsprong kan het gaan om **rusttremor** (zoals bij de ziekte van Parkinson en bij parkinsonsyndromen) of **actietremor** (zoals fysiologische tremor, essentiële tremor of tremor ten gevolge van andere neurologische aandoeningen). Oudere personen hebben meer kans op het ontwikkelen van tremor. Bij optreden of verergering van tremor moet men denken aan de rol van geneesmiddelen als één van de mogelijke oorzaken. Reductie van de dosis of stoppen van het betrokken geneesmiddel kan meestal leiden tot vermindering of onderdrukking van de tremor.

### Tabel: Geneesmiddelen die tremor kunnen veroorzaken (niet-exhaustieve lijst)

#### Rusttremor ten gevolge van extrapiramidale stoornissen/parkinsonachtige verschijnselen

- Meest frequent met:
  - Antipsychotica (risico geringer voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica)
  - Anti-emetica verwant aan de antipsychotica: vooral metoclopramide [n.v.d.r.: en alizapride], minder frequent met domperidon
  - Flunarizine
- In mindere mate met:
  - SSRI's
  - Cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine, rivastigmine)
  - Calciumantagonisten (zelden)
  - Thalidomide (rapporten van verergering van ziekte van Parkinson)
  - Valproïnezuur (vooral bij jonge patiënten en na een behandeling van maanden tot jaren)

#### Tremor als symptoom van serotoninesyndroom

Tremor is één van de symptomen van serotoninesyndroom, meestal veroorzaakt door inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen: voor een lijst van geneesmiddelen geassocieerd aan het serotoninesyndroom, zie Folia mei 2016 en Inl.6.2.4. in het Repertorium.

#### Verergering van fysiologische tremor

- Antidepressiva
  - SSRI's
  - Venlafaxine
  - Tricyclische antidepressiva
- Geneesmiddelen met sympathicomimetische eigenschappen
  - Adrenaline
  - Dopamine
  - Isoprenaline
  - Bêta-2-mimetica (fijne tremor t.h.v. de extremiteiten)
  - Amfetaminederivaten: methylfenidaat, bupropion
  - Modafinil
  - Orale vasoconstrictoren, bv. pseudo-efedrine
  - Nefopam
- Theofylline (tremor soms als teken van overdosering)
- Valproïnezuur (vooral door te sterke dosisverhoging bij het begin van de behandeling)

#### Beven als ontwenningverschijnsel bij plots stoppen van het geneesmiddel

- Benzodiazepines
- Opioiden

## Beven als symptoom van neurotoxiciteit

- Anti-aritmica zoals amiodaron, flecaïnide [n.v.d.r.: en cibenzoline en propafenon]
- Talrijke antitumorale middelen en immunosuppressiva zoals tacrolimus en ciclosporine
- Disulfiram (toxische encefalopathie)

## Beven als symptoom van overdosering

- Levothyroxine
- Lithium (beven t.h.v. de handen gepaard gaande met andere problemen zoals coördinatiestoornissen, spierkrampen, spasmen t.h.v. het aangezicht)
- Nicotinesubstitutie
- Theofylline

## Mechanisme van beven en frequentie ervan niet gespecificeerd

- Aciclovir
- Agomelatine
- Baclofen
- Desloratadine
- *Fluorochinolonen*
- Foscarnet
- Lacosamide
- Lithium (fijne tremor t.h.v. de handen, ofwel tijdelijk bij begin van de behandeling, ofwel laatijdig na een langdurige behandeling)
- Mefloquine
- Mirtazapine
- Montelukast
- Pregabaline
- Varenicline
- Voriconazol

### 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.