

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2023

### FOCUS

Geriatrische evaluatie bij ouderen met kanker: effect op behandelingskeuze en ongewenste effecten

Een geriatrische evaluatie bij ouderen met een ongeneeslijke kanker resulteert in minder ernstige bijwerkingen bij eenzelfde overleving.

Pneumokokkenvaccinatie van kinderen: aangepast HGR-advies na indicatie-uitbreiding van PCV15

De Hoge Gezondheidsraad ziet PCV13 (het vaccin dat gratis verdeeld wordt door de gemeenschappen) en PCV15 (dat recent vergund is voor vaccinatie van kinderen) als gelijkwaardige opties voor de vaccinatie tegen pneumokokken van kinderen.

Corrigeren voor bepaalde vormen van bias is belangrijk : het voorbeeld van mortaliteit door protonpompinhibitoren

Nieuwe gegevens tonen geen verband tussen regelmatig gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) en verhoogde globale sterfte, maar wel tussen PPI's en renale sterfte.

Finerenon, een toevoeging aan het therapeutische arsenaal voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes

Studies met finerenon, de eerste niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist, tonen bemoedigende resultaten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, voorlopig enkel bij patiënten met type 2-diabetes.

### VOOR U GELEZEN

Meer evidentie voor veiligheid van mRNA-vaccins tegen COVID-19 bij de zwangere vrouw

Een grote retrospectieve cohortstudie uit Canada bevestigt eerdere geruststellende gegevens: vaccinatie met een mRNA vaccin tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap gaat niet gepaard met ongewenste perinatale uitkomsten zoals vroeggeboorte, laag geboortegewicht en doodgeboorte.

Bariatrische chirurgie en perorale medicatie: stand van zaken in de Australian Prescriber

Waarop moet men letten afhankelijk van het type ingreep? Hoe kun je anticiperen op de nodige dosisaanpassingen? Een overzicht in de *Australian Prescriber*.

### NIEUWS

Het Repertorium “editie 2023”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van een tweede reeks hoofdstukken van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is afgewerkt en online geplaatst.

EMA geeft negatief advies voor vergunning molnupiravir: wat leert ons dit?

Het EMA-advies om de vergunning van het antivirale middel tegen COVID-19, molnupiravir, te weigeren, herinnert er ons aan dat het ook in noodsituaties belangrijk blijft de werkzaamheid van geneesmiddelen voldoende te onderbouwen.

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Communiceren over opioïden

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- tirbanibuline (Klisyri®▼)
- tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®▼)

### **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- mesalazine 1600 mg (Asamovon®)
- tezepelumab (Tezspire®▼)

### **Nieuwigheden in de oncologie**

- enfortumab vedotin (Padcev®)
- tepotinib (Tepmetko®)

### **Gebruiksduur**

- Levonorgestrel spiraaltje (Mirena®)

### **Terugbetalingen**

- dimethylfumaraat (Skilarence®)
- leuproreline (Depo-Eligard®)
- upadacitinib 30 en 45 mg (Rinvoq®▼)

### **Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)**

- butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk®)
- norfloxacin (Norfloxacin EG®)
- noscapine tabletten (Noscafex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

## **GENEESMIDDELENBEWAKING**

Vaste associatie ibuprofen + codeïne: risico van ernstige ongewenste effecten op ibuprofen door afhankelijkheid aan codeïne □

Het toevoegen van codeïne aan ibuprofen in een vaste associatie verhoogt het risico van langdurig gebruik van ibuprofen aan een hogere dan de aanbevolen dosis. Er zijn meldingen van ernstige ongewenste effecten, onder andere renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

## Geriatrische evaluatie bij ouderen met kanker: effect op behandelingskeuze en ongewenste effecten

### Ouderen en kankerbehandeling

Meer dan de helft van de patiënten met een nieuwe kankerdiagnose is ouder dan 65 jaar<sup>1</sup>. Geriatrische syndromen (een symptoom of symptomencomplex met verschillende mogelijke onderliggende oorzaken bij de geriatrische patiënt, bijvoorbeeld ondervoeding, dementie of vallen) komen vaker voor bij ouderen met kanker dan bij ouderen zonder kanker<sup>1,2</sup>.

Ouderen zijn meer vatbaar voor ongewenste effecten van hun oncologische behandeling door verandering in farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van geneesmiddelen. Zo zijn ze meer vatbaar voor de cognitieve effecten van de oncologische behandeling dan jonge patiënten. Omdat polyfarmacie vaker voorkomt bij ouderen, is er een grotere kans op klinisch relevante interacties tussen de gekozen behandeling en de geneesmiddelen die ze reeds nemen<sup>1</sup>.

Daarnaast stellen ouderen vaak ook andere behandelingsdoelen dan jongere oncologische patiënten. Zo zijn ongewenste effecten en kwaliteit van leven bij ouderen vaak belangrijker dan levensduurverlenging<sup>2</sup>.

Een geriatrische evaluatie (of 'geriatric assessment') zou dan ook kunnen helpen om een meer geïnformeerde keuze te maken bij de behandeling van kanker van deze meer kwetsbare groep. Hierdoor kan zowel over- als onderbehandeling vermeden worden<sup>1,2</sup>.



- Belangrijk onderdeel van een geriatrische evaluatie is de screening naar polyfarmacie, inclusief voedingssupplementen en over the counter en on demand medicatie<sup>1</sup>.
- Voorafgaand en tijdens de behandeling is het belangrijk om de therapietrouw, de ongewenste effecten van de behandeling en mogelijke interacties na te gaan. De behandelingsdoelen en de mogelijke ongewenste effecten bespreken met de patiënt en zijn mantelzorgers (*shared decision making*) zijn een belangrijk onderdeel in deze geriatrische evaluatie<sup>2,3</sup>.
- Bij voorkeur gebeurt de geriatrische evaluatie multidisciplinair. Goede communicatie door regelmatig overleg tussen huisarts, geriater en oncoloog is essentieel, zowel voorafgaand aan de behandeling als tijdens het behandeltraject<sup>2,3</sup>.

### Geriatrische evaluatie: klinische meerwaarde in de behandeling van kanker

In de clustergerandomiseerde studie van Mohile et al<sup>2</sup>, gepubliceerd in *The Lancet*, werd het effect van een geriatrische evaluatie nagegaan op het optreden van ernstige ongewenste effecten door de kankerbehandeling bij ouderen met vergevorderde kanker.

Voorafgaand aan de behandeling kregen alle patiënten een geriatrische evaluatie. In de interventiegroep kregen oncologen toegang tot de resultaten van de geriatrische evaluatie en tot de bijhorende aanbevelingen voor aanpassingen in de aanpak van de patiënt. In de controlegroep werden de oncologen enkel op de hoogte gebracht van sterk afwijkende scores op de cognitie- of depressiescreeningstests.

De primaire uitkomstmaat van deze studie was het aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten over 3 maanden.



- Volgende acht domeinen werden geëvalueerd in de geriatrische evaluatie: comorbiditeiten, cognitie, voeding, sociale steun, polyfarmacie, psychosociale status, functionele status en lichamelijke conditie. De evaluatie gebeurde op basis van objectieve metingen en gegevens uit zelfrapportage door de patiënt.
- Inclusiecriteria van de studie waren een diagnose van een ongeneeslijke vaste tumor of lymfoom, leeftijd boven 70 jaar en een beperking in minstens één domein bij geriatrische evaluatie.
- Enkel patiënten die kozen voor een palliatieve behandeling met een hoge kans op toxiciteit werden geïncludeerd.
- Randomisatie tot de interventiegroep of controlegroep gebeurde op praktijkniveau (= clustergerandomiseerd). Indien een oncoloog, onderzoeksverpleegkundige of coördinator in meerdere praktijken werkte, werden deze praktijken samen geclusterd.

De geriatrische evaluatie resulteerde bij ouderen met vergevorderde kanker in minder intensieve behandeling, minder ernstige ongewenste effecten, een vermindering van polyfarmacie en minder valincidenten. Dit zonder verschil in overleving <sup>2</sup>.



- In de interventiegroep werd er vaker gekozen voor minder intensieve combinatietherapie. Er werd vaker gekozen voor een single agent chemotherapie, voor een niet-chemotherapeutische behandeling of voor chemotherapie in combinatie met een ander product. Patiënten in de interventiegroep kregen vaker een lagere initiële dosis.
- In de interventiegroepen waren er minder patiënten met graad 3 tot 5 toxische effecten ( $p < 0,01 = 0,0001$ ) en was de non-hematologische toxiciteit lager ( $p = 0,05$ ). Voor het vaststellen van de toxische effecten werd er gebruik gemaakt van de vierde versie van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).
- De meest voorkomende ongewenste effecten waren vermoeidheid, algemene zwakte, elektrolytenstoornissen, gastro-intestinale klachten, infectie en dehydratatie. Er was geen significante reductie van de hematologische toxiciteit ( $p = 0,11$ ). De meest voorkomende hematologische stoornissen waren neutropenie, lymfopenie en anemie. Het aantal valincidenten was lager in de interventiegroep ( $p < 0,01$ ). Ook werd er vaker medicatie gestopt in de interventiegroep ( $p = 0,02$ ).
- De overleving na 6 maanden (250 (72%) van 349 patiënten versus 275 (75%) van 369 patiënten) verschilde niet tussen de twee groepen.

## Kritische bespreking en besluit

De studie van Mohile et al <sup>2</sup> is een goed uitgevoerde, grote clustergerandomiseerde studie die het nut van een geriatrische evaluatie onderzoekt op ernstige ongewenste effecten. De studie toont aan dat een geriatrische evaluatie ondersteuning kan bieden in de keuze van behandeling, indirect de toxiciteit van kankerbehandeling kan verminderen en aldus de kwaliteit van leven bij ouderen met kanker kan verbeteren zonder de levensverwachting te verslechteren.

Deze studie bevestigt vroegere studies die gunstige effecten aantoonde van een geriatrische evaluatie voorafgaand aan het opstellen van het behandelplan.



- De systematische reviews van Hamaker et al<sup>3</sup> en van Chuang et al<sup>4</sup> bevestigen dat het uitvoeren van een geriatrische evaluatie voorafgaand aan het opstellen van het behandelplan graad 3 ongewenste effecten kan voorkomen bij verschillende types kanker, in verschillende fases van de behandeling.
- De review van Chuang et al<sup>4</sup> analyseerde zes RCT's die het effect van een geriatrische evaluatie onderzochten op graad 3 toxiciteit bij ouderen die een niet-chirurgische behandeling kregen. De geïnccludeerde studies onderzochten patiënten met verschillende typen tumoren in verschillende ziektestadia, doch de studies bevatten overwegend meer patiënten met een kanker in gevorderd stadium. Zij vonden dat een geriatrische evaluatie leidde tot minder toxische ongewenste effecten door hun behandeling en tot minder frequente dosisreductie tijdens de behandeling.
- De systematische review van Hamaker et al<sup>3</sup> toonde het positieve effect van een geriatrische evaluatie aan op zowel klinische beslissingen en op klinisch relevante eindpunten alsook een verbeterde arts-patiëntcommunicatie. De geïnccludeerde studies onderzochten patiënten met verschillende typen kanker en verschillende typen behandelingen.

Hoewel er verschillen zijn in de organisatie van zorg rond geriatrische oncologie tussen de Verenigde Staten en België, bieden deze resultaten extra onderbouwing voor de implementatie van geriatrische evaluatie in de oncologie. Het ondersteunt de oncoloog bij de beslissing om al dan niet te behandelen, om de beste behandeling te bepalen met de minste toxiciteit en zo de levenskwaliteit bij ouderen met kanker te bevorderen.

Een geriatrische evaluatie wordt best geïncorporeerd in het beslissingsproces van de behandeling<sup>2, 3</sup>.

## Bronnen

- 1 Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:e96-e109.
- 2 Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culaikova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1894-1904.
- 3 Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022 Jul;13(6):761-777.
- 4 Chuang MH, Chen JY, Tsai WW, Lee CW, Lee MC, Tseng WH, Hung KC. Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2022 Jul 1;51(7):afac145

## Pneumokokkenvaccinatie van kinderen: aangepast HGR-advies na indicatie-uitbreiding van PCV15

**De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft haar advies over de vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen en adolescenten herzien:** Advies 9746 (januari 2023).<sup>1</sup> Dit advies volgt op de recente indicatie-uitbreiding van het 15-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (PCV15, Vaxneuvance®) naar kinderen en adolescenten [zie "Commentaar van het BCFI"]. Begin 2023 zijn er dus twee geconjugerde pneumokokkenvaccins beschikbaar voor kinderen en adolescenten: het 13-valent vaccin PCV13 (Prevenar 13®) en het 15-valent vaccin PCV15 (Vaxneuvance®) (zie Repertorium 12.1.2.6.). Het 20-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin PCV20 (Apexnar®) komt hier *niet* aan bod want het is enkel vergund voor vaccinatie van volwassenen (situatie op 01/03/23).

+

Tot december 2021 was er ook een 10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin ter beschikking (PCV10, Synflorix®). PCV10 is een bepaalde periode ter vervanging van PCV13 gratis ter beschikking gesteld (om economische redenen) voor de vaccinatie van kinderen. Dit leidde echter tot een verhoging van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen door vooral serotype 19A die wel in PCV13, maar niet in PCV10 zit. Daarom wordt sinds 2019 opnieuw PCV13 gratis ter beschikking gesteld voor de vaccinatie van kinderen.

**De HGR ziet PCV13 en PCV15 als gelijkwaardige opties voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken.** De argumenten van de HGR zijn:

- **Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties (bv. bacteriëmie, meningitis) bij jonge kinderen** is het belangrijkste doel van de basisvaccinatie.
- Er moet bij de keuze van het vaccin rekening worden gehouden met **de lokale epidemiologie en evolutie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen**. Van de serotypen die in 2021 invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakten bij kinderen jonger dan 2 jaar, worden er ongeveer 24% gedekt door PCV13 en ongeveer 31% door PCV15. Dit betekent dat beide vaccins 70% of meer van de serotypen niet dekken. Belangrijk is dat beide vaccins wel serotype 19A dekken, de meest frequente verwekker van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar.

+

Serotypering door het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor *Streptococcus pneumoniae* (invasief)<sup>2</sup> toont voor 2021 (n=93) volgende verdeling van de serotypes die aan de oorzaak lagen van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar:

- **serotype 19A:** in 14% van de isolaten en hiermee de meest frequente verwekker (al is er een sterke daling ten opzichte van 2019 en 2020).
- **serotypes niet aanwezig in PCV13, maar wél in PCV15:** in 7,5% van de isolaten.
- **serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn:** in ongeveer 69% van de isolaten.

**Nota:** Vanwege het opmerkelijk lager aantal stammen ontvangen door het NRC voor *Streptococcus pneumoniae* (invasief) in 2020 en 2021, moeten de veranderingen tussen deze jaren en de voorgaande jaren (pre-COVID) met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

**Het schema voor de primovaccinatie is gelijk voor PCV13 en PCV15:**

- **Zuigelingen:** 3 dosissen (2+1), op de leeftijd van 8 weken, 16 weken en 12 maanden (zie ook Tabel 12a in Repertorium 12.1.).
- **Prematuren (< 37 weken):** 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 12 maanden.
- **Voor kinderen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties zijn er specifieke vaccinatieschema's.** We verwijzen naar Advies 9600 van de HGR (2021) en naar de rubriek toediening en dosering in Repertorium 12.1.2.6..

**PCV13 is het pneumokokkenvaccin dat door de Gemeenschappen gratis wordt verdeeld voor de basisvaccinatie van kinderen:** zie Tabel 12a in het Repertorium (situatie op 01/03/23). PCV15 wordt niet terugbetaald (kostprijs per dosis: 74,55 euro ; situatie op 01/02/23).

## Commentaar van het BCFI

**In de Plaatsbepaling in het Repertorium (12.1.2.6.) blijft de boodschap dat vaccinatie van zuigelingen en kinderen met een geconjugeerd pneumokokkenvaccin een gedeeltelijke bescherming biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties, maar dat de bescherming tegen middenoorontsteking en pneumonie minder zeker is.**

De pneumokokkenvaccins beschermen niet 100% tegen de vaccinserotypes die ze bevatten, en slechts 1/3 van de serotypes verantwoordelijk voor pneumokokkeninfecties worden gedekt. Daarom moet nog steeds elke invasieve infectie waarbij pneumokken de mogelijke oorzaak zijn, onmiddellijk worden behandeld met antibiotica. Dit blijft ook bij gevaccineerde kinderen van toepassing.

**De indicatie-uitbreiding van PCV15 naar zuigelingen, kinderen en adolescenten is gebaseerd op de resultaten van non-inferioriteitsstudies (PCV15 versus PCV13) bij gezonde zuigelingen, kinderen en adolescenten, met bepaling van de immuunrespons. Gegevens over klinische bescherming door PCV15 ontbreken spijtig genoeg.**

- De immuunrespons van PCV15 was ten opzichte van de immuunrespons van PCV13 **niet-inferieur** voor de gemeenschappelijke serotypes (alhoewel globaal de immuunrespons numeriek iets lager was voor PCV15 dan PCV13) en superieur voor de twee bijkomende serotypes in PCV15.
- De meeste kinderen behaalden zowel in de PCV13-groep als in de PCV15-groep voor de verschillende serotypes de **minimale antilichaamrespons voor klinische bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen** (zogenaamde *correlate of protection*, drempelwaarde van 0,35 µg IgG/ml). Of de drempelwaarde van 0,35 µg/ml ook geldt als *correlate of protection* voor de twee bijkomende serotypes in PCV15 is **niet** gekend.
- De minimale antilichaamrespons voor klinische bescherming tegen acute otitis media en pneumonie is **niet** gekend.
- Het EMA roept de fabrikant dan ook op om **post-marketingstudies** uit te voeren naar de effectiviteit tegen niet-invasieve pneumokokkenziekte, wat hopelijk zal gebeuren, en om de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte te blijven opvolgen.

[Zie ook Nieuwigheden geneesmiddelen in Folia februari 2023, met verwijzing naar het EMA-evaluatierapport]

**Continu opvolgen van de evolutie van de epidemiologie en de circulerende serotypes blijft zeer belangrijk**, zowel bij zuigelingen en kinderen, als bij volwassenen.

## Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen pneumokokken. Advies 9746, januari 2023 met Vaccinatiefiche 9746.

2 National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae*. UZ Leuven. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021. Date: May 2022 version 1.

## Corrigeren voor bepaalde vormen van bias is belangrijk : het voorbeeld van mortaliteit door protonpompinhibitoren

### Kernboodschap

- Een nieuwe publicatie, verschenen in *Gastroenterology*<sup>1</sup> en gebaseerd op twee observationele studies, **toont geen verband tussen de inname van protonpompinhibitoren (PPI's) en verhoogde globale sterfte**. Deze resultaten werden bekomen na correctie voor een specifieke vorm van bias ("protopathische bias", zie verder voor de definitie). In eerdere observationele studies - die wél een verhoogde globale sterfte door PPI's vonden - werd niet gecorrigeerd voor deze bias.
- Deze studie bevestigt daarentegen een **verband tussen inname van PPI's en renale sterfte**.
- **PPI's hebben een plaats in meerdere indicaties. Het is belangrijk na te gaan of er een ernstige onderliggende aandoening** (ter hoogte van de maag of ander orgaan) **aanwezig is. Langdurig gebruik moet vermeden** worden [zie Repertorium 3.1. en e-learning "Langdurig PPI-gebruik"].

### Waarom is deze studie belangrijk?

- In de Folia van mei 2022 vestigden we de aandacht op verschillende publicaties die een verhoogde globale sterfte door PPI's suggereerden. Volgens observationele studies zou er een verband kunnen zijn tussen inname van PPI's en verhoogde globale sterfte, cardiovasculaire of renale sterfte of sterfte door kankers van de bovenste gastro-intestinale tractus.
- Observationele studies laten evenwel niet toe een causaal verband te bewijzen, onder meer omdat geen rekening wordt gehouden met sommige vormen van bias. De studie die hier wordt besproken is interessant omdat de resultaten worden **gecorrigeerd voor eventuele "protopathische bias"**.
- Protopathische bias wordt door Minerva als volgt gedefinieerd: "*Een protopathische bias is een bias in epidemiologische studies waarbij de pathologie of het bestudeerde effect de veronderstelde blootstelling voorafgaat, waardoor men ten onrechte denkt dat dit de causale factor van de pathologie is.*" In het geval van de PPI's gaat het bijvoorbeeld om de inname omwille van "maagklachten" die later symptomen van cardiale ischemie bleken te zijn en tot het overlijden van de patiënt hebben geleid. Het overlijden werd in dit geval niet veroorzaakt door de PPI, maar door de ziekte die reeds aanwezig was (maar nog niet gediagnosticeerd) op ogenblik van starten van de PPI. Indien de studie geen rekening zou houden met deze bias, dan zou de verhoogde sterfte ten onrechte in verband worden gebracht met de PPI.

### Opzet van de studie

- Deze studie includeerde de gegevens van deelnemers aan twee prospectieve, nog steeds lopende, observationele studies bij Amerikaanse gezondheidswerkers: de *Nurses' Health Study* (NHS) en de *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS).
- Ongeveer 50 000 vrouwen en 22 000 mannen (gemiddelde leeftijd 68-69 jaar) werden geïnccludeerd. Werden uitgesloten: personen die vroeger PPI's hadden genomen en personen met antecedenten van aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus zoals gastro-oesofageale reflux, Barrett-oesofagus, ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding.
- De gegevens uit deze twee cohortstudies van de periode 2004 - 2018 werden verzameld. In deze periode van 14 jaar ontvingen de deelnemers om de twee jaar een vragenlijst, met onder meer de vraag naar regelmatig gebruik van een PPI of een H<sub>2</sub>-antagonist.
- Om te corrigeren voor protopathische bias vergeleken de onderzoekers de blootstelling aan een PPI met de mortaliteit vanaf respectievelijk 2, 4 en 6 jaar na de blootstelling.
- De eindpunten waren globale sterfte (dus door eender welke oorzaak) en mortaliteit door volgende oorzaken: cardiovasculair, respiratoir, digestief, renaal, neurologisch, infectieus of door kanker (longkanker, kanker ter hoogte van bovenste gastro-intestinale tractus, colorectale kanker, non-Hodgkin lymfoom, borstkanker, ovariumkanker).

### Resultaten in het kort

- De eerste resultaten werden verkregen na correctie voor volgende vormen van bias: etniciteit, rookgedrag, BMI, mate van fysieke activiteit, nutritionele score, alcoholgebruik, regelmatig NSAID-



gebruik, antecedenten van inname van H<sub>2</sub>-antagonisten, kanker, myocardinfarct, CVA, hypertensie, type 2-diabetes, hypercholesterolemie, gastro-oesofageale reflux, Barrett-oesofagus, ulcus pepticum, gastro-intestinale bloeding en COPD. **Zonder correctie voor protopathische bias** vond de studie **meer overlijdens bij PPI-gebruikers** dan bij niet-gebruikers: meer overlijdens door eender welke oorzaak, alsook door kanker en door cardiovasculaire, respiratoire, renale of digestieve aandoeningen. Er was daarentegen geen verband met overlijdens door neurologische of infectieuze aandoeningen.

- Wanneer **daarenboven gecorrigeerd** werd voor **protopathische bias**, vonden de onderzoekers **geen** statistisch significant **verband** meer **tussen PPI-gebruik en globale sterfte of sterfte door een specifieke oorzaak, tenzij** voor **renale sterfte**: er was een **tweemaal hoger risico van renale sterfte** bij PPI-gebruikers dan niet-gebruikers (voor een tijdsperiode van 6 jaar: HR 2,45; 95%-BI van 1,59 tot 3,78).

### Beperkingen van de studie

- De belangrijkste beperkingen van de studie zijn, volgens de auteurs: het gebrek aan informatie over de dosering en behandelingschema van de PPI's, het feit dat voor bepaalde aandoeningen het aantal events bij PPI-gebruikers gering was, het feit dat het niet mogelijk was te corrigeren voor specifieke medische aandoeningen en het feit dat de geïnccludeerde populatie gezondheidswerkers zijn van vooral Kaukasische oorsprong.

### Commentaar van het BCFI

- Door te **corrigeren voor protopathische bias** suggereert deze studie dat PPI's **niet geassocieerd zijn met verhoogde globale sterfte** (behalve met renale sterfte). Misschien was de geobserveerde oversterfte in voorgaande studies het gevolg van het feit dat patiënten PPI's gekregen hebben voor klachten die symptomen waren van een ernstige, bestaande aandoening. De hier besproken studie herinnert er aan dat resultaten van observationele studies altijd voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.
- De resultaten van deze studie zijn bemoedigend, maar ook deze resultaten laten geen definitieve conclusie toe over de vraag of PPI's de globale sterfte verhogen.
- De studie bevestigt daarentegen dat PPI's **mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogde renale sterfte**, zoals reeds vermeld in de Folia van mei 2022.
- De conclusie in de Folia van mei 2022 blijft correct: **PPI's zijn nuttig en noodzakelijk** bij onderbouwde **indicaties**, met een **beperkte behandelingsduur**. Hun **langdurig gebruik is te vermijden**, en men moet alert zijn, in het bijzonder voor het **renale risico** et voor eventuele **alarmsignalen** die kunnen wijzen op een ernstiger aandoening. Het is nuttig om bij de start van de PPI samen met de patiënt een stopdatum af te spreken, hem of haar te informeren over het **risico van rebound reflux** wanneer de behandeling te plots wordt gestopt, en strategieën te voorzien om de rebound-symptomen te beperken wanneer deze zouden optreden (zie ook e-learning "Langdurig PPI-gebruik" en Repertorium 3.1.).

### Bronnen

1 Lo CH et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):852-861.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35788344; PMCID: PMC9509450.

## Meer evidentie voor veiligheid van mRNA-vaccins tegen COVID-19 bij de zwangere vrouw

### Kernboodschap

Een grote observationele studie (BMJ, 2022<sup>1</sup>) voegt zich bij eerdere geruststellende gegevens dat het gebruik van mRNA-vaccins tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap geen nadelige effecten heeft voor de zwangerschap en voor het kind. Een boodschap die overeenkomt met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb (Nederland) en LeCrat (Frankrijk).

Over de veiligheid van niet-mRNA Covid-19-vaccins tijdens de hele zwangerschap zijn er maar beperkte gegevens en hierover biedt deze studie geen informatie. Ook biedt ze weinig nieuwe gegevens over mRNA vaccins in het eerste trimester.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Grote en degelijke uitgevoerde observationele studies naar de veiligheid van vaccinatie tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap zijn belangrijk. In de hier besproken observationele studie (BMJ, 2022<sup>1</sup>) werd onderzocht of een vaccinatie tegen SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht of doodgeboorte.

Een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op ziekenhuisopname, opname op intensieve zorgen en sterfte bij de zwangere vrouw, vooral bij infectie in het derde trimester<sup>2</sup>. Het absolute risico van een ernstig verloop blijft gering. Bovendien gaat een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap ook gepaard met een hoger risico op zwangerschapsvergiftiging, vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging en doodgeboorte. Deze bevindingen zijn vooral gebaseerd op studies uitgevoerd in 2019-2021. Een meer recente studie (november 2021 tot en met juni 2022) toonde dat ook bij de circulatie van de minder ziekmakende omicron-varianten een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogd risico op ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit, voornamelijk bij symptomatische en niet-gevaccineerde vrouwen<sup>3-5</sup>.

Observationele studies tonen dat gevaccineerde zwangere vrouwen een lager risico hebben op een ernstig verloop van COVID-19 vergeleken met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen<sup>5-9</sup>. Daarom beveelt de HGR vaccinatie tegen COVID-19 met mRNA-vaccins (Pfizer/Moderna) aan bij alle zwangere vrouwen die nog niet gevaccineerd zijn, ongeacht hun leeftijd en zwangerschapstrimester (Advies 9622, 2021). Dit op basis van geruststellende observationele studies, de meeste met de vaccins van Pfizer of Moderna. De HGR benadrukt dat de **aanwezigheid van co-morbiditeit** zoals verhoogde BMI voor de zwangerschap, hypertensie of diabetes, of **de aanwezigheid van een hoog blootstellingsrisico aan het SARS-COV-2 virus** een bijkomend argument is om vaccinatie aan de zwangere vrouw aan te bevelen [zie Folia mei 2021] 10,11.

### Opzet van de studie

Het gaat over een grootschalige retrospectieve cohortstudie uit Canada waarbij doorheen de hele cohort gekeken werd naar een mogelijke relatie tussen COVID-19 vaccinatie en vroeggeboorte vóór 37 weken, extreme vroeggeboorte (<32 weken), laag geboortegewicht (<10de percentiel) en doodgeboorte.

### Resultaten in het kort

Tijdens de onderzoeksperiode (1/5/21 tot 31/12/21) waren er 85 162 bevallingen waarbij 43 099 vrouwen (50,6 %) minstens één dosis van een mRNA-vaccin tegen COVID-19 toegediend kregen tijdens de zwangerschap. Van de gevaccineerde vrouwen kregen 34 526 vrouwen (80,1 %) Comirnaty® (monovalent Pfizer-vaccin) en 8 453 vrouwen (19,6 %) Spikevax® (monovalent Moderna-vaccin). Minder dan 1 % kreeg een niet mRNA-vaccin.

De bevindingen waren vergelijkbaar voor vaccinatie in elk zwangerschapstrimester, het toegediende vaccin tijdens de zwangerschap en het aantal dosissen toegediend tijdens de zwangerschap. Er was bij

de gevaccineerde vrouwen ten opzichte van de niet-gevaccineerde vrouwen **geen verhoogd risico op vroeggeboortes** (cumulatieve incidentie van 6,5% versus 6,9%), **laag geboortegewicht** (9,1% versus 9,2%) **of doodgeboorte** (0,25% versus 0,44%).

### Beperkingen van de studie

De onderzoekers corrigeerden voor een aantal confounders waarvan geweten is dat ze verband houden met vroeg- of doodgeboorte zoals bijvoorbeeld roken, lagere socio-economische status en middelengebruik. Ondanks deze correctie is er nog altijd de mogelijkheid dat er andere confounders waren waarvoor niet gecorrigeerd werd.

Zwangerschappen die eindigden vóór 20 weken werden niet geïnccludeerd vanwege onvolledige gegevensregistratie in de onderzochte database. Voorgaande studies vonden echter geen verhoogd risico op een miskraam na vaccinatie met een mRNA vaccin tegen COVID-19 bij vrouwen wiens zwangerschap eindigde vóór 20 weken<sup>12,13</sup>.

Er werden relatief weinig vrouwen gevaccineerd in het eerste trimester van de zwangerschap (12,1 %). Hierdoor zijn er te weinig gegevens beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te doen over het effect van COVID-19 vaccinatie in het eerste trimester van de zwangerschap.

Binnen deze studie werd enkel de veiligheid van mRNA-vaccins tijdens de zwangerschap onderzocht. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over de veiligheid van het gebruik van de andere COVID-19-vaccins tijdens de zwangerschap.

### Commentaar van het BCFI

Deze observationele studie bevestigt de conclusies van voorgaande onderzoeken. Na vaccinatie van de zwangere vrouw tegen COVID-19 is er geen verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en doodgeboorte. De conclusie dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap met een mRNA-vaccin veilig is, komt overeen met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb en Le Crat.

De huidige vaccinatie-aanpak van een zwangere blijft dus (HGR:Advies 9724, 06/07/22):

1. Zwangere vrouwen die nog nooit gevaccineerd zijn: een volledige primovaccinatie en de eerste boosterdosering 6 maanden na de primovaccinatie.
2. Zwangere vrouwen die al één boosterdosering ontvangen hebben: een tweede boosterdosering, met een minimum interval van 3 maanden, maar bij voorkeur 6 maanden tussen de boosterdoseringen.
3. Zwangere vrouwen die twee boosters ontvangen hebben: op moment van aanbeveling (februari 2023) is geen bijkomende boosterdosering nodig.

De auteur van een recent editoriaal in de *British Medical Journal*<sup>14</sup> somt enkele prangende en onbeantwoorde vragen op over COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap in de huidige fase van de pandemie/epidemie. Dit editoriaal verscheen bij een BMJ-studie<sup>15</sup> die toonde dat vaccinatie van de moeder in het derde trimester het kind in de eerste levensmaanden beschermt tegen infectie en hospitalisatie door COVID-19 (kinderen geboren tussen mei 2021 en maart 2022).

De onbeantwoorde vragen zijn de volgende.

1. De huidig circulerende virusvarianten verschillen van de varianten in deze en voorgaande studies bij zwangere vrouwen [voor België zijn de meest actueel circulerende varianten omicron BQ (63,1%), omicron BA.2.75 (11,5 %) en omicron XBB.1.5 (4,9%), situatie in februari 2023<sup>16</sup>]. Of de bescherming dezelfde is tegen de huidig circulerende varianten is niet duidelijk. Noch is geweten welke bescherming de bivalente vaccins bieden voor moeder en kind.
2. De optimale timing van vaccinatie tijdens de zwangerschap is nog niet bepaald. De huidige evidentie toont een betere bescherming van de pasgeborene bij toediening van een boostervaccinatie in het derde trimester. Dit voordeel van toediening in het 3<sup>de</sup> trimester moet

afgewogen worden tegenover de potentiële risico's van COVID-19 infectie vóór het derde trimester.

3. Bij vrouwen die minstens het basisvaccinatieschema voltooid hebben, moet het bijkomend voordeel van (nog) een boostervaccinatie tijdens de zwangerschap nog bepaald worden. [N.v.d.r.: daarenboven maakt de verworven natuurlijke immuniteit door het zeer sterk circuleren van de recentere Omikron-varianten het mogelijk dat een bijkomende booster bij zwangere vrouwen minder bijkomend voordeel zal bieden.].

## Bronnen

- 1 Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2022;378:e071416. Published 2022 Aug 17. doi:10.1136/bmj-2022-071416
- 2 Coronavirus infectie (COVID-19) tijdens de zwangerschap. Website Lareb. (laatst geraadpleegd op 21 februari 2023)
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Precautions for people with certain medical conditions. Website CDC (laatst geraadpleegd op 22 juni 2022)
- 4 Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al, for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. doi:10.1136/bmj.m3320
- 5 Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817-26. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- 6 Morgan, J.A., et al., Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol*, 2022. 139(1): p. 107-109.
- 7 Eid, J., et al., Decreased severity of COVID-19 in vaccinated pregnant individuals during predominance of different SARS-CoV-2 variants. *Am J Reprod Immunol*, 2022.
- 8 Dagan, N., et al., Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*, 2021.
- 9 de Freitas Paganoti, C., et al., COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(5).
- 10 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Website Lareb (laatst geraadpleegd op 14 december 2022)
- 11 Le Crat. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement Website Le Crat (laatst geraadpleegd op 5 januari 2022)
- 12 Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. *N Engl J Med* 2021;385:2008-10. doi:10.1056/NEJMc2114466
- 13 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA* 2021;326:1629-31. doi:10.1001/jama.2021.15494
- 14 Danino D, Youngster I. Protecting infants through covid-19 vaccination during pregnancy. *BMJ*. 2023;380:p241. Published 2023 Feb 8. doi:10.1136/bmj.p241
- 15 Jorgensen S C J, Hernandez A, Fell D B et al. Maternal mRNA covid-19 vaccination during pregnancy and delta or omicron infection or hospital admission in infants: test negative design study *BMJ* 2023; 380 :e074035 doi:10.1136/bmj-2022-074035
- 16 Belgium COVID-19 Epidemiological Situation 2022 Sciensano. Website Sciensano (laatst geraadpleegd op 14 februari 2023).

## Bariatrische chirurgie en perorale medicatie: stand van zaken in de Australian Prescriber

In oktober 2022 publiceerde ons zusterblad de *Australian Prescriber*<sup>1</sup> een artikel waarin werd gekeken naar de invloed van bariatrische chirurgie op de resorptie, distributie, metabolisatie en excretie van oraal toegediende geneesmiddelen.

Een bariatrische ingreep wijzigt het resorptieoppervlak, de mate van blootstelling aan de metaboliserende enzymen en transporters in de darm, de snelheid van de maaglediging en de maag-pH. Er wordt op gewezen dat deze factoren verschillend worden beïnvloed naargelang het type ingreep (*sleeve, bypass of banding*).

Ook het gewichtsverlies na de ingreep zal de nood aan medicatie en het metabolisme (en dus de dosering) van geneesmiddelen beïnvloeden.

Het artikel geeft enkele algemene principes mee voor de follow-up (zie + Meer info) en specifiek advies over enkele geneesmiddelen die vaak aan deze groep patiënten worden voorgeschreven (antihypertensiva, antidiabetica, pijnstillers, antidepressiva, ...). Ook het effect van bariatrische chirurgie op anticonceptie wordt besproken.

De aanpak moet individueel worden afgestemd op de patiënt.



### Algemene principes voor de follow-up:

- Voer regelmatig een medicatiereview uit.
- Controleer het therapeutisch effect van de medicatie, en ook de ongewenste effecten (opgelet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge en geneesmiddelen die zeer belastend zijn voor het maagslijmvlies).
- Bij chronische aandoeningen en obesitas-gerelateerde aandoeningen: ga regelmatig na of het nodig is de medicatie voort te zetten, rekening houdend met het gewichtsverlies.
- Hou rekening met de toedieningsvormen en -volumes (vermijd bruispreparaten en tabletten groter dan een centimeter). Hou ook rekening met het koolhydraatgehalte vanwege het risico op 'dumping syndrome' (een verzamelnaam voor klachten die optreden wanneer voedsel vanuit de maag te snel wordt aangeboden aan de darm. Dit komt soms voor na een gastric bypass).
- Vermijd toedieningsvormen met een maagsapresistente laag of met een gereguleerde afgifte.
- Wees alert voor geneesmiddelen die gewichtstoename kunnen bevorderen.

## Specifieke bronnen

1 Girolamo T, Allin R. Bariatric surgery and medicines: from first principles to practice. *Aust Prescr.* 2022;45:162-6. doi: 10.18773/austprescr.2022.053.

## Het Repertorium “editie 2023”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt sinds vorig jaar gespreid over het hele jaar.

Een eerste reeks hoofdstukken werd begin januari reeds afgewerkt en online geplaatst. Een tweede reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Hormonaal stelsel, Urogenitaal stelsel, Pijn en koorts, Infecties, Antitumorale middelen, Mineralen en vitaminen en Oftalmologie**. In juni 2023 zullen de laatste hoofdstukken volgen.

De teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- **Hormonaal stelsel:**
  - 5.1. Diabetes
    - Nieuwe indicatie bij chronische nierinsufficiëntie voor finerenon (enkel bij diabetes) en dapagliflozine (al dan niet in de aanwezigheid van diabetes).
  - 5.1.8. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)
    - Dapagliflozine en empagliflozine: nieuwe indicaties (en terugbetaling) bij hartfalen.
- **Urogenitaal stelsel:**
  - geen fundamentele wijzigingen.
- **Pijn en koorts:**
  - 8.1 Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding
    - Bij dyspneu in de palliatieve zorg toont evidentie van lage kwaliteit winst met oraal of parenteraal toegediende opioïden.
  - 8.2.2 Acetylsalicylzuur
    - De rubriek Zwangerschap en borstvoeding werd bijgewerkt.
  - 8.3 Opiïden
    - De dosering bij doorbraakpijn in palliatieve situaties werd bijgewerkt.
- **Infecties:**
  - 11.1.2. Macroliden
    - De rubriek Interacties werd bijgewerkt.
  - 11.1.6. Co-trimoxazol
    - Zwangerschap wordt niet meer vermeld als contra-indicatie.
  - 11.4.2. Middelen tegen respiratoire virussen
    - Pediatriche posologie werd toegevoegd voor baloxavir en oseltamivir.
  - 11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers
    - De rubriek Interacties werd bijgewerkt voor rilpivirine.
- **Antitumorale middelen:**
  - 13.3.2. CAR-T cel therapie
    - Er wordt meer aandacht besteed aan CAR-T cel therapie die nu als een aparte groep onder 13.3. Immunotherapie ingedeeld wordt.
- **Mineralen en vitaminen:**
  - 14.2.1.2. Vitamine D en derivaten
    - De rubriek Plaatsbepaling werd bijgewerkt.
- **Oftalmologie:**
  - De dosering van geneesmiddelen bij allergische conjunctivitis en open-hoekglaucoom werd verduidelijkt.

## EMA geeft negatief advies voor vergunning molnupiravir: wat leert ons dit?

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA adviseert om de vergunning voor molnupiravir (Lagevrio®) te weigeren (EMA, 24/02/23). De firma heeft op 13/03/23 een herziening van dit negatieve advies aangevraagd.

Molnupiravir werd ontwikkeld als oraal antiviraal middel ter behandeling van COVID-19 bij niet-gehospitaliseerde patiënten zonder nood voor zuurstof maar met risico van ernstig verloop. In november 2021 publiceerde het EMA, op basis van interim-resultaten, een advies ter ondersteuning voor lidstaten die zouden beslissen om molnupiravir reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend [zie daarover ook Folia januari 2022]. Het EMA heeft nu dus, in februari 2023, na de analyse van alle data van de MOVE-OUT-studie, besloten dat een klinisch voordeel van molnupiravir in de onderzochte studiepopulatie **niet** is aangetoond: het EMA kan **niet** besluiten dat molnupiravir het risico van hospitalisatie of overlijden vermindert, of dat het de duur van de ziekte of de tijd tot herstel verkort. Het KCE meldt dat molnupiravir, na het EMA-advies tot weigering van de vergunning, niet langer beschikbaar is in België.

In België was molnupiravir opgenomen in de leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting voor uitzonderlijk gebruik in woonzorgcentra en bij ernstig immuungecompromitteerde personen.

**Wat leert ons het advies van het EMA om de vergunning van molnupiravir te weigeren?** Zolang de Europese commissie geen vergunning aflevert voor een geneesmiddel, is er in de Europese Unie geen "officiële" erkenning dat de baten opwegen tegenover de risico's. Op het ogenblik dat EMA in november 2021 een voorlopig advies gaf, waren de studieresultaten niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. Ook al leveren interim-resultaten hoop op een gunstig effect, en is in noodsituaties (wat in de piekperiode van de pandemie zeker het geval was) de roep naar behandelingen luid, het blijft belangrijk de werkzaamheid van geneesmiddelen voldoende te onderbouwen. De publicatie van de volledige MOVE-OUT-studieresultaten in de NEJM van 10/02/22 werden begeleid door kritische commentaren in editoriaalen (NEJM, BMJ) en lezersbrieven (NEJM). Zelfs in noodsituaties moeten geneesmiddelen vergund en ingezet worden op basis van evidentie, en niet op basis van optimisme: **"We need evidence, not optimism"**.

In april 2020 verklaarde de *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten, dat bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen en vaccins tegen COVID-19 de principes van rationele farmacotherapie niet mogen vergeten worden [Folia mei 2020]. Met haar beslissing volgt het EMA de principes van rationele farmacotherapie.

### Specialiteitsnamen

- Molnupiravir: Lagevrio® (werd nooit opgenomen in het Repertorium)

## Nieuwe e-learning: Communiceren over opioïden

Leer je graag door anderen aan het werk te zien? Dan is deze nieuwe e-learning iets voor jou.

Communiceren met patiënten over opioïden en chronische pijn is niet eenvoudig en kan voor weerstand zorgen bij de patiënt.

*NPS Medicinewise*, een onafhankelijke Australische evidence-based organisatie, maakte 4 video's over **effectieve communicatie tussen arts en patiënt over opioïden bij chronische niet-kankerpijn**.

We bieden je deze video's aan en verschaffen context en reflecties voor jouw praktijk.

Je krijgt advies over de basisprincipes van **motiverende gespreksvoering**. Daarna komen aan bod:

- het starten van een proefbehandeling met opioïden,
- afbouwen van opioïden
- verwijzen van de patiënt naar de psycholoog.

Er wordt ook telkens een voorbeeldconsultatie tussen arts en patiënt getoond zodat je kan zien hoe je dit in de praktijk kan toepassen.

### Voor wie?

Deze e-learning is gericht op de communicatie tussen arts en patiënt.

- Zeer nuttig dus voor **artsen** en **artsen in opleiding**.
- Ben je **apotheker**? Ben je geïnteresseerd in communicatie en de problematiek van opioïdgebruik bij chronische pijn? Dan kan ook jij hier handvatten voor communicatie ontdekken en vind je een kader over goed gebruik van opioïden in de praktijk.
- De communicatievaardigheden kunnen ook nuttig zijn voor geïnteresseerde **verpleegkundigen**.

Deze e-learning is de derde in een reeks over opioïden en chronische pijn. 'Opioïdgebruik en chronische pijn' en 'Afbouwen van opioïden' werden reeds eerder gepubliceerd.

Al onze e-learnings zijn gratis en geaccrediteerd. Schrijf je in en krijg toegang tot al onze modules!



## Finerenon, een toevoeging aan het therapeutische arsenaal voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes

### Kernboodschap

- De nieuwe niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist finerenon verminderde de verdere achteruitgang van de nierinsufficiëntie in 2 grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes en leek ook het cardiovasculair risico te verminderen bij deze patiënten. De exacte plaats van finerenon bij de aanpak van chronische nierinsufficiëntie moet nog verder bepaald worden, zeker ook ten opzichte van de gliflozines, maar deze eerste resultaten zijn bemoedigend. Hyperkaliëmie is het belangrijkste ongewenste effect.

### Waarom zijn deze studies belangrijk?

- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben naast een risico op evolutie naar terminale nierinsufficiëntie met dialysenood ook een hoog cardiovasculair risico. Het farmacotherapeutische arsenaal om bij deze patiënten de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen, is beperkt. Lange tijd beschikten we hiervoor enkel over de ACE-inhibitoren en de sartanen. Sinds kort is er ook met bepaalde gliflozines een renaal en cardiovasculair voordeel aangetoond, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes (zie Folia oktober 2019 en Folia februari 2021). Diabetes is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van nierinsufficiëntie.
- Sinds 1 februari 2023 is de niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist finerenon op de markt in België met als indicatie de behandeling van chronische nierinsufficiëntie met albuminurie bij volwassenen met type 2-diabetes (zie Repertorium 1.4.2. Kaliumsparende diuretica). Het is het eerste middel van deze geneesmiddelenklasse dat in deze indicatie voorgesteld wordt en zou een belangrijke uitbreiding van de farmacotherapeutische opties bij deze patiënten kunnen betekenen.



- Een rol van aldosteron in de onderliggende inflammatoire en fibrotische processen van chronische nierinsufficiëntie wordt al geruime tijd vermoed. Behandelingen met de reeds lang beschikbare steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonisten (MRA) spironolacton en eplerenon werden echter nog niet onderzocht in grootschalige studies in deze populatie, onder andere uit vrees voor de ernstige en hinderlijke ongewenste effecten (hyperkaliëmie, gynaecomastie), in deze hieraan zeer gevoelige populatie. Gegevens uit kleine, kortlopende studies tonen een significante daling van de albuminurie ten opzichte van de basismeting met spironolacton en eplerenon, maar gegevens op harde eindpunten en op langere termijn ontbreken<sup>1,2</sup>.
- Finerenon is een niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist, die zeer selectief is voor de mineralocorticoïdreceptor en met een andere distributie over het lichaam en een andere manier van interageren met de mineralocorticoïdreceptoren. Hierdoor verschillen de gewenste en ongewenste effecten van finerenon mogelijk van de steroïdale MRA's, hoewel hierover nauwelijks klinische studiegegevens voorhanden zijn<sup>2</sup>.

### Opzet van de studies

- De werkzaamheid van finerenon bij patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie werd onderzocht in twee grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De eerste studie, **FIDELIO-DKD**<sup>3</sup>, werd hoofdzakelijk uitgevoerd bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie en macro-albuminurie (zie meer info) en had een samengesteld renaal primair eindpunt (nierfalen, aanhoudende afname van de eGFR met minstens 40%, renale mortaliteit). Belangrijkste secundair eindpunt was een samengesteld cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of CVA, hospitalisatie wegens hartfalen). De tweede studie, **FIGARO-DKD**<sup>4</sup>, werd opgezet om finerenon te onderzoeken in patiëntengroepen die in de FIDELIO-DKD-studie ondervertegenwoordigd of zelfs geëxcludeerd waren. Ze includeerde vooral patiënten met minder ernstige nierinsufficiëntie en een beperktere albuminurie (zie meer info).

FIGARO-DKD had een samengesteld cardiovasculair eindpunt als primair eindpunt en een samengesteld renaal eindpunt als belangrijkste secundaire eindpunt. De onderdelen van de samengestelde renale en cardiovasculaire eindpunten waren identiek in beide studies.

- Beide studies werden gesponsord door de fabrikant van finerenon, die ook de statistische analyse voor zijn rekening nam.
- Beide studies includeerden patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis. Belangrijkste exclusiecriteria waren een serum kaliumconcentratie hoger dan 4,8 mmol/l en de aanwezigheid van chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction.
- De streefdosis in de interventiegroep bedroeg 20 mg finerenon éénmaal daags. Patiënten met een eGFR  $\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> kregen een gereduceerde startdosis van 10 mg éénmaal daags die na 1 maand werd verhoogd naar 20 mg éénmaal daags, op voorwaarde dat de serum kaliumconcentratie  $\leq 4,8$  mmol/l bleef en de nierfunctie stabiel was.

	FIDELIO-DKD <sup>3</sup>	FIGARO-DKD <sup>4</sup>
Inclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- type 2-diabetes én</li> <li>- chronische nierziekte, gedefinieerd als               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 30-300 mg/g én eGFR van 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> én voorgeschiedenis van diabetische retinopathie</li> <li>■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 300-5000 mg/g én eGFR van 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>- onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis</li> <li>- serum kaliumconcentratie <math>\leq 4,8</math> mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- type 2-diabetes én</li> <li>- chronische nierziekte, gedefinieerd als               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 30-300 mg/g én eGFR van 25-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 300-5000 mg/g én eGFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>- onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis</li> <li>- serum kaliumconcentratie <math>\leq 4,8</math> mmol/l</li> </ul>

Het renale eindpunt was samengesteld uit nierfalen, aanhoudende afname van de eGFR met minstens 40% en renale mortaliteit. Onder nierfalen werd verstaan daling van de eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of het ontwikkelen van end stage renal disease (langdurige dialyseenood gedurende meer dan 90 dagen of niertransplantatie).

Het cardiovasculaire eindpunt was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, niet fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en hospitalisatie wegens hartfalen.

Globale mortaliteit en hospitalisaties (voor gelijk welke reden) waren secundaire eindpunten in beide studies.

## Resultaten in het kort

- De FIDELIO-studie includeerde 5674 patiënten en de FIGARO-studie 7352 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, waarvan 70% mannen. Zo goed als alle patiënten werden behandeld met een ACE-inhibitor of sartaan en met bloedsuikerverlagende medicatie. Het gebruik van gliflozines en GLP-1-analogen was beperkt (minder dan 10% van elk). De bloeddruk- en glycemiecontrole waren gemiddeld gezien redelijk goed, maar de populatie was duidelijk obees en kende nog 14-18% rokers. De overgrote meerderheid van de patiënten in de FIDELIO-studie had nierinsufficiëntie graad 3 of 4 en een ernstig verhoogde urinaire albumine-creatinineratio ( $> 300$  mg/g). In de FIGARO-studie had slechts iets minder dan 40% van de patiënten nierinsufficiëntie graad 3 of 4 en ongeveer de helft van de patiënten had een ernstig verhoogde urinaire albumine-creatinineratio ( $> 300$  mg/g).
- In de FIDELIO-studie werd zowel voor het samengestelde renale (primaire) eindpunt als voor het samengestelde cardiovasculaire (secundaire) eindpunt een verschil gezien in het voordeel van finerenon, met een number needed to treat (NNT) van 29 over 3 jaar voor het renale eindpunt en een NNT van 42 over 3 jaar voor het cardiovasculaire eindpunt.

In de FIGARO-studie werd enkel voor het samengestelde cardiovasculaire (primaire) eindpunt een verschil gezien in het voordeel van finerenon, met een NNT van 47 over 3,5 jaar. Voor het samengestelde renale (secundaire) eindpunt werd er geen verschil gezien tussen de interventiegroep en de placebogroep.

Geen van beide studies vond een effect van finerenon op de globale mortaliteit.

In beide studies was er een klein verschil van ongeveer 3 mmHg in systolische bloeddruk tussen beide groepen in het voordeel van finerenon; HbA1c en lichaamsgewicht werden niet beïnvloed.

- Globaal gezien waren er in beide studies geen significante verschillen tussen finerenon en placebo voor wat betreft het optreden van ernstige ongewenste effecten of ongewenste effecten leidend tot stopzetting van de studiemedicatie. Hyperkaliëmie trad wel dubbel zo vaak op in de finerenon-groep als in de placebo-groep.

Patiëntenkenmerken	FIDELIO-DKD <sup>3</sup> (n = 5674)	FIGARO-DKD <sup>4</sup> (n = 7352)
gem. leeftijd, geslacht	65,6 j, 70,2% man	64,1 j, 69,4% man
gem. HbA1c	7,7%	7,7%
gem. syst. bloeddruk	138,0 mmHg	135,8 mmHg
gem. BMI	31,1 kg/m <sup>2</sup>	31,4 kg/m <sup>2</sup>
roker	14,2%	17,5%
nierfunctie (eGFR)		
≥60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	11,6%	61,7%
<60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	88,4%	39,3%
albuminurie (UACR)		
<300 mg/g	12,5%	49,2%
≥300 mg/g	87,5%	50,7%
medicatie bij start studie		
ACE-inhibitor of sartaan	99,9%	99,9%
bloedsuikerverlagende medicatie	97,4%	97,9%
gliflozine	4,6%	8,4%
GLP-1 analoog	6,9%	7,5%

Resultaten (finerenon vs placebo)	FIDELIO-DKD <sup>3</sup> (mediane follow up: 2,6 jaar)	FIGARO-DKD <sup>4</sup> (mediane follow up: 3,4 j)
samengesteld renaal eindpunt	17,8% vs 21,1% HR 0,82 (95%BI 0,73 tot 0,93) p = 0,001 NNT: 29 over 3 jaar	9,5% vs 10,8% HR 0,87 (95%BI 0,76 tot 1,01) NS (secundair eindpunt)
samengesteld cardiovasculair eindpunt	13,0% vs 14,8% HR 0,86 (95%BI 0,75 tot 0,99) p = 0,03 NNT: 42 over 3 jaar (secundair eindpunt)	12,4% vs 14,2% HR 0,87 (95%BI 0,76 tot 0,98) p = 0,03 NNT: 47 over 3,5 jaar
globale mortaliteit (secundair eindpunt)	7,7% vs 8,6% HR 0,90 (95%BI 0,75 tot 1,07) NS	9,0% vs 10,1% HR 0,89 (95%BI 0,77 tot 1,04) NS

Voor wat betreft het renale eindpunt, maakten aanhoudende dalingen van de eGFR (≥ 40%) het grootste aandeel uit van de events in beide studies, met telkens een significant verschil in het voordeel van finerenon<sup>5</sup>.

Het voordeel op het cardiovasculaire eindpunt werd in de FIGARO-studie vooral gedreven door een afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen. In de FIDELIO-studie zag men niet dat het voordeel op cardiovasculair vlak gedreven werd door één van de componenten van het samengestelde eindpunt<sup>5</sup>.

Ongewenste effecten (finerenon vs placebo)	FIDELIO-DKD <sup>1</sup>	FIGARO-DKD <sup>2</sup>
ernstige OE	31,9% vs 34,3%	31,4% vs 33,2%
leidend tot stopzetting	7,3% vs 5,9%	5,6% vs 5,0%
hyperkaliëmie	18,3% vs 9,0%	10,8% vs 5,3%
leidend tot stopzetting	2,3% vs 0,9%	1,2% vs 0,4%

## Beperkingen van de studies

- Beide studies includeerden **enkel patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes**. Of finerenon ook werkzaam is bij chronische nierinsufficiëntie met andere oorzaken, wordt momenteel nog onderzocht.
- Hartfalen komt vaak voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en/of diabetes. Patiënten met **hartfalen** met gedaalde ejectiefractie werden echter uitgesloten uit beide studies omdat mineralocorticoïdreceptor-antagonisten (spironolacton, eplerenon) reeds deel uitmaken van het behandelalgoritme voor de behandeling van hartfalen. De associatie van twee

mineralocorticoïdreceptor-antagonisten is gecontra-indiceerd en eplerenon of spironolacton konden niet zomaar vervangen worden door finerenon omdat de werkzaamheid van finerenon in deze indicatie nog niet is vastgesteld. Studies met finerenon specifiek bij hartfalenpatiënten zijn reeds lopende.

- Sommige **gliflozines en GLP-1-analogen** hebben ondertussen een aangetoond gunstig effect op cardiovasculaire en/of renale eindpunten. Het beperkte aantal patiënten dat in beide studies behandeld werd met gliflozines of GLP-1-analogen en de afwezigheid van direct vergelijkende studies laten geen uitspraak toe over de werkzaamheid van finerenon ten opzichte van deze geneesmiddelen, of over de werkzaamheid en veiligheid van associëren van finerenon aan deze geneesmiddelen. De onderzoekers en sommige commentatoren vergelijken indirect met de gliflozines op basis van onder andere de CREDENCE (zie Folia oktober 2019) en de DAPA-CKD-studies (zie Folia februari 2021) en stellen dat het effect van finerenon kleiner zou zijn dan dat van de gliflozines<sup>6,7</sup>. Er zijn echter belangrijke verschillen in studiepopulatie, studiedesign en eindpunten tussen deze studies en de finerenon-studies. Eveneens op basis van indirecte vergelijkingen, worden in de KDIGO-richtlijn over de behandeling van diabetes bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie de gliflozines, toegevoegd aan een ACE-inhibitor of een sartan, verkozen boven finerenon als voorkeursbehandeling ter preventie van verdere achteruitgang van de nierfunctie<sup>8</sup>. Enkel direct vergelijkende studies kunnen klaarheid scheppen over de plaats van finerenon ten opzichte van de gliflozines. Een studie die finerenon vergelijkt met empagliflozine en met de combinatie finerenon-empagliflozine is momenteel lopende.

## Commentaar van het BCFI

- Op basis van de bemoedigende eerste studieresultaten lijkt finerenon een aanvulling op het beperkte farmacotherapeutische arsenaal dat momenteel ter beschikking staat voor de behandeling van chronische nierinsufficiëntie. Het werd enkel nog maar onderzocht bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes. De meeste commentatoren schatten het effect van finerenon ten opzichte van placebo eerder bescheiden in<sup>9</sup>.
- Op het moment van registratie van finerenon bij het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) waren enkel de gegevens uit de FIDELIO-studie volledig beschikbaar. Aanvankelijk vroeg de fabrikant volgende indicatie aan: vertragen van progressie van nierinsufficiëntie en preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4 met albuminurie) en type 2-diabetes. In tegenstelling tot het Amerikaanse FDA, aanvaardde het EMA het gedeelte over preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit niet omdat ze onvoldoende overtuigd zijn dat finerenon op dat vlak een substantiële meerwaarde biedt<sup>5</sup>.
- De FIDELIO-studie includeerde hoofdzakelijk patiënten met **gevorderd nierfalen** (stadium 3-4 met ernstige albuminurie). Of ook patiënten met minder ernstig nierfalen (stadium 1-2 en/of matig ernstige albuminurie) baat hebben bij een behandeling met finerenon, is minder duidelijk. De FIGARO-studie toonde, in een meer heterogene studiepopulatie met een lager basisrisico, minder duidelijke voordelen met finerenon, zodat het moeilijk vast te stellen is welke bijkomende patiëntengroepen een voordeel zouden kunnen ondervinden van finerenon. Niettemin breidde het EMA recent de indicatie uit naar alle stadia van nierfalen met albuminurie<sup>10</sup>.
- De toegekende indicatie omvat alle stadia nierinsufficiëntie. In beide studies lag de ondergrens van de eGFR echter op 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Finerenon is dus onvoldoende onderzocht bij een groot deel van de patiënten met **nierinsufficiëntie graad 4** (met name patiënten met een eGFR van 15-25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ook de SKP stelt dat het niet aanbevolen is finerenon op te starten bij patiënten met een eGFR van minder dan 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; een ingestelde behandeling kan echter voortgezet worden tot de eGFR daalt onder 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. De Belgische terugbetalingscriteria weerspiegelen nog volledig de inclusiecriteria van de FIDELIO-studie en hanteren dus ook deze ondergrens van 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en beperken de terugbetaling tot chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 (situatie op 31/03/2023).
- De studies kenden een mediane follow up van 2,6 en 3,4 jaar. Zowel diabetes als nierinsufficiëntie zijn chronische aandoeningen waarvoor behandeling vele jaren aangehouden wordt. De werkzaamheid en veiligheid van finerenon **op langere termijn** is nog niet gekend<sup>6</sup>.
- **Hyperkaliëmie** blijft een grote bezorgdheid bij gebruik van mineralocorticoïdreceptor-antagonisten,

zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie (spironolacton en eplerenon zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie). Hoewel de onderzoekers claimen dat finerenon minder vaak hyperkaliëmie zou geven dan spironolacton of eplerenon, zijn hierover weinig gegevens uit klinische studies beschikbaar<sup>2</sup>. Het risico van hyperkaliëmie kan nog verder toenemen door mogelijke interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (andere geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken (zie Repertorium Inl.6.2.7.) of CYP3A4-remmers (zie tabel Ic in Repertorium Inl.6.3.)). Het zal belangrijk zijn dat finerenon enkel binnen de toegekende indicatie gebruikt wordt en onder nauwe monitoring van de kaliëmie, wat zeker in de eerste lijn problematisch blijft door de gevoeligheid van de kaliumbepaling voor pre-analytische fouten (hemolyse bij bloedafname, suboptimale transportcondities, groot tijdsinterval tussen bloedafname en -analyse).

- Op het eerste zicht zijn de studies uitgevoerd bij patiënten met een redelijk goed geregelde glykemie en bloeddruk. Aangezien enkel gemiddelde waarden worden gerapporteerd en deze tegen de bovengrens van de streefwaarden aanleunen, kunnen we ervan uitgaan dat een substantieel deel van de patiënten suboptimaal geregeld was. Ook het percentage rokers en de gemiddelde BMI lagen nog vrij hoog. Men kan zich afvragen hoeveel winst met een striktere aanpak van deze risicofactoren zou kunnen bekomen worden in vergelijking met de winst bekomen met het toevoegen van alweer een nieuw geneesmiddel aan de behandeling van vaak gepolymediceerde patiënten.
- Eén maand behandeling met finerenon kost meer dan 70 €. Gezien het eerder bescheiden effect, dringt een grondige kosteneffectiviteitsanalyse zich op, zeker omdat het aantal patiënten met type 2-diabetes en nierinsufficiëntie toeneemt. De vraag rijst echter ook of de reeds beschikbare MRA's (eplerenon en vooral het veel goedkopere spironolacton) eenzelfde werkzaamheid met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zouden kunnen hebben bij chronische nierinsufficiënte<sup>9,11</sup>. Omdat het gaat om goedkope patentvrije geneesmiddelen, is de kans klein dat dit ooit in grootschalige klinische studies zal worden onderzocht.

## Bronnen



- 1 Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindharth M et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127. doi:10.1186/s12882-016-0337-0
- 2 Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauerschans J, Haller H et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42:152-61. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
- 3 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29. doi:10.1056/NEJMoa2025845
- 4 Pitt B, Filipatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-63. doi:10.1056/NEJMoa2110956
- 5 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report EMA/78746/2022, 16 December 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 6 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Finerenone – Halting relative hyperaldoosteronism in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:2285-6. doi:10.1056/NEJMe2031382
- 7 Mayne KJ, Herrington WG. In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes. *Ann Intern Med.* 2022;175:JC54. doi:10.7326/J22-0029
- 8 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022; 102:s1-s127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
- 9 The Medical Letter. In brief: Finerenone (Kerendia) for diabetic kidney disease. *Med Letter Drugs Ther.* 2023;65:15-6. doi:10.58347/tml.2023.1668e
- 10 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report (variation) EMA/41550/2023, 15 December 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kerendia-h-c-5200-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kerendia-h-c-5200-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 11 Brett AS. Cardiovascular effects of finerenone, a new mineralocorticoid-receptor antagonist. *NEJM Journal Watch.* 2 September 2021. <https://www.jwatch.org/na54000/2021/09/02/cardiovascular-effects-finerenone-new-mineralocorticoid>

## Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2023


### Nieuwigheden in de eerste lijn

- tirbanibuline (Klisyri®): actinische keratose van het gezicht en de hoofdhuid
- tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®)

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- mesalazine 1600 mg (Asamovon® ): colitis ulcerosa
- tezepelumab (Tezspire® ): ernstige, niet-gecontroleerde astma






### Nieuwigheden in de oncologie

- enfortumab vedotin (Padcev®  ): urotheliaal carcinoom
- tepotinib (Tepmetko® ): niet-kleincellige bronchuscarcinoom

### Gebruiksduur


- Levonorgestrel spiraaltje (Mirena® )


### Terugbetalingen


- dimethylfumaraat (Skilarence® )
- leuproreline (Depo-Eligard® )
- upadacitinib 30 en 45 mg (Rinvoq®   


### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk®)
- norfloxacin (Norfloxacin EG)
- noscapine tabletten (Noscafex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

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

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

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


: contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 60 en 30 ml/min).

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van maart houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 3 maart op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van april.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 17 maart aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### tirbanibuline (Klisyri®

**Tirbanibuline (Klisyri® ), hoofdstuk 15.12)** is een **topische behandeling** met als indicatie de behandeling van niet-hyperkeratotische en niet-hypertrofische **actinische keratose** van het gelaat of de hoofdhuid bij volwassenen (samenvatting van de SKP).

Het is een microtubulaire inhibitor die apoptose induceert. Dit type van product wordt doorgaans parenteraal toegediend in de oncologie.

Actinische keratose komt vaak voor bij oudere mensen met een lichte huid die vaak aan de zon blootgesteld werd. Het kan spontaan verdwijnen of evolueren naar een epidermoidcarcinoom (in 0,5% van de gevallen volgens bepaalde bronnen). Recidieven treden vaak op.<sup>1-3</sup>

#### Commentaar van het BCFI

De **plaats** van tirbanibuline in de behandeling van actinische keratose moet nog **bepaald** worden. Het zorgt er **op korte termijn** voor dat de letsels verdwijnen of verkleinen. Tirbanibuline is **niet rechtstreeks vergeleken met andere behandelingen** voor actinische keratose (bv. cryotherapie, fluoro-uracil of fotodynamische therapie). Het **hoeft slechts een kortere periode gebruikt te worden**, wat een voordeel kan zijn.

**De werkzaamheid en veiligheid op langere termijn zijn niet bekend.** Het is niet bekend of tirbanibuline het risico op evolutie naar carcinoom verlaagt.

De gebruikelijke maatregelen voor bescherming tegen de zon vormen de beste preventie.

### Werkzaamheid

- Tirbanibuline is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij 700 patiënten (gemiddelde leeftijd van 69 jaar) met actinische keratose van het gelaat of de hoofdhuid. De meeste patiënten hadden vooraf een andere plaatselijke behandeling gekregen.
- Na 57 dagen toonden de gegroepede gegevens van de twee studies de volgende resultaten :
  - **Vaker volledige verdwijning van de letsels met tirbanibuline dan met placebo** (49% versus 9%, statistisch significant verschil).
  - Vaker gedeeltelijke verdwijning (letsels voor >75% verdwenen) met tirbanibuline (72% versus 18%).
  - De werkzaamheid was hoger op het gelaat dan op de hoofdhuid.
  - Er werden geen carcinomen vastgesteld, noch in de behandelde groep, noch in de placebogroep.
- Na een jaar had 47% van de patiënten bij wie de letsels op dag 57 verdwenen waren een recidief, en in het totaal had 73% van de patiënten een recidief of nieuwe letsels. Het percentage letselvrije patiënten bedroeg 27%.<sup>4-7</sup>
- Op basis van een indirecte vergelijking in een netwerk-meta-analyse konden geen conclusies getrokken worden over verschillen in werkzaamheid tussen tirbanibuline, imiquimod of fluoro-uracil.<sup>8</sup>

### Veiligheid

- Ongewenste effecten: voorbijgaande plaatselijke reacties
  - Zeer vaak: erytheem (90%), schilfervorming (80%), korstjes, zwelling, erosie.
  - Vaak (8-9%): pijn, pruritis, blaasjes en pustels.
- Zwangerschap en borstvoeding: wegens het gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding afgeraden.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
  - Vermijd alle contact met de ogen, de lippen, de binnenkant van de oren of van de neus.
  - De zalf mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid.
  - Voorzichtigheid is aanbevolen bij immuungedepimeerde patiënten.<sup>9</sup>

**Dosering:** een applicatie per dag gedurende 5 dagen rekening houdend met bepaalde voorzorgen (zie SKP: Wijze van toediening).

**Kostprijs:** € 62,75, terugbetaald in a !

### tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®▼)

**Er is een tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®▼, hoofdstuk 12.1.1.16.)** beschikbaar met als indicatie de **preventie van dengue vanaf de leeftijd van 4 jaar** (samenvatting van de SKP). Het betreft een **levend geattenuerd vaccin**. Het bevat de 4 stammen van het denguevirus (DENV1, 2, 3 en 4), die meestal samen in de endemische zones circuleren.<sup>1</sup>

Het vaccin werd getest **bij kinderen** tussen 4 en 16 jaar **die in een endemische zone leven**. In die populaties bleek het **de koorts en de ziekenhuisopnames wegens dengue te verlagen** tot minstens 3 jaar na de 2e dosis. Het is niet bekend of een booster dosis nuttig is, maar er loopt momenteel een studie.

De evaluatie van de werkzaamheid van de vaccinatie bij volwassenen is gebaseerd op immunogeniciteitsstudies (niet-inferieure immuunrespons ten opzichte van de immuunrespons bij



kinderen en adolescenten).

Het veiligheidsprofiel is dat van levende vaccins.

Het is beschikbaar in ziekenhuizen (reisklinieken) en publieke apotheken.

#### Commentaar van het BCFI

De mogelijke **plaats** in de **preventie van dengue bij reizigers is niet bekend**. De Hoge Gezondheidsraad stelt momenteel een aanbeveling op (situatie op 13/03/2023). Wanneer deze gepubliceerd wordt, zullen wij daar een Folia-artikel aan wijden.

Om dengue te voorkomen, blijven de gebruikelijke preventieve maatregelen tegen muggenbeten van cruciaal belang.

#### Werkzaamheid

- Er is een studie uitgevoerd naar de werkzaamheid van het tetravalente vaccin (2 dosissen met een interval van 3 maanden) bij 20.000 kinderen tussen 4 en 16 jaar oud in endemische zones (Latijns-Amerika en Azië).
- Het vaccin bleek het risico van koorts door dengue te verlagen in de periode van 30 dagen tot 12 maanden na de tweede dosis (werkzaamheid 80,2%, primair evaluatiecriterium) en het risico van ziekenhuisopname door dengue te verlagen in de periode van 30 dagen tot 18 maanden na de tweede dosis (95,4%, secundair evaluatiecriterium).<sup>1-3</sup>
- De werkzaamheid is afhankelijk van het serotype. Het vaccin lijkt niet te beschermen tegen de DENV-3-stam bij mensen die op het moment van de vaccinatie seronegatief zijn.
- Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid tegen de DENV-4-stam te evalueren.
- Uit een studie is gebleken dat de bescherming tot 3 jaar na de vaccinatie aanhoudt :
  - Bescherming tegen koorts door dengue: 54% bij de mensen die seronegatief zijn op het moment van de vaccinatie en 65% bij de mensen die seropositief zijn (die al een dengue-infectie doorgemaakt hebben).
  - Bescherming tegen ziekenhuisopname door dengue: 77% bij seronegatieven en 86% bij seropositieven.<sup>4</sup>
- Momenteel loopt er een studie naar een booster dosis (toegediend ongeveer 4 jaar na de 2de dosis)<sup>5</sup>

#### Veiligheid


- De contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgsmaatregelen en aanbevelingen voor de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn deze van de vaccins en in het bijzonder van de levende geattenueerde vaccins (zie 12.1. in het Repertorium).
- Ongewenste effecten
  - Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): infecties van de bovenste luchtwegen, verminderde eetlust, hoofdpijn, sufheid, prikkelbaarheid, spierpijn, reacties op de plaats van injectie, malaise, asthenie, koorts.
  - 49% van de patiënten die voordien seronegatief waren en 16% van de patiënten die seropositief waren hebben in de 2e week na de 1e injectie een postvaccinatie-viremie vertoond (hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, huiduitslag), die gemiddeld 4 dagen duurde.
- Interacties
  - Het vaccin tegen dengue mag samen toegediend worden met het vaccin tegen hepatitis A of gele koorts, maar op een andere injectieplaats.<sup>6</sup>

**Dosering:** 2 subcutane injecties in de bovenarm met een interval van 3 maanden.

**Kostprijs:** € 89,70 voor een injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023.

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

mesalazine 1600 mg (Asamovon® )

**Mesalazine** bestaat nu in een **dosis van 1600 mg (Asamovon®** , tabletten met gereguleerde afgifte, hoofdstuk 3.7.3) met, net als de andere doseringen van mesalazine, als indicatie de onderhoudsbehandeling en de behandeling van acute opstoten van **colitis ulcerosa** (samenvatting van de SKP). Zie Repertorium voor de positionering en het veiligheidsprofiel van mesalazine.

### Dosering

- Onderhoudsbehandeling: 1 tablet per dag
- Behandeling van de acute fase: tot 4800 mg per dag in één of meerdere innamen<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 69,75 voor 60 tabletten, terugbetaald in b op 1 maart 2023.

### tezepelumab (Tezspire®▼)

**Tezepelumab (Tezspire®▼**, hoofdstuk 12.3.2.6.5.) is het eerste monoklonale antilichaam dat gericht is tegen thymisch stromaal lymfopoëetine (**anti-TSLP**). Het heeft als indicatie de **aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma die onvoldoende onder controle is** ondanks een hooggedoseerd inhalaticorticosteroïd in combinatie met een andere behandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (samenvatting van de SKP).

Uit twee studies met een duur van één jaar bij volwassenen en adolescenten met matig tot ernstig astma is gebleken dat tezepelumab **het jaarlijkse aantal exacerbaties verlaagt**. Er is **geen vergelijkende studie uitgevoerd met andere monoklonale antilichamen die in deze indicatie gebruikt worden**. Het kan **ernstige ongewenste effecten** (anafylaxie) veroorzaken. In de studies zijn **cardiovasculaire complicaties** waargenomen. De werkzaamheid en veiligheid op langere termijn zijn niet bekend.

#### Opmerking van het BCFI

Er is slechts een beperkt deel van de astmapatiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tezepelumab: 3 tot 10% van de astmapatiënten heeft ernstig astma.<sup>1</sup>

Tezepelumab is het enige monoklonale antilichaam dat gebruikt mag worden ongeacht het aantal eosinofielen. Er zijn echter **geen specifieke studies uitgevoerd met tezepelumab bij patiënten met een laag aantal eosinofielen**, en in de gegroepeerde a posteriori-gegevens bij dit type van patiënten werd geen statistisch significante daling van het aantal exacerbaties aangetoond.<sup>2,3</sup> Hoewel de werkzaamheid vooral aangetoond is bij patiënten met een hoog aantal eosinofielen, kan tezepelumab volgens GINA 2022 een optie vormen bij patiënten met niet-inflammatoir astma van type 2 (niet allergisch, eosinofielen < 150/µl, fractie van FeNO < 20 ppb), maar er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten die orale corticosteroïden krijgen.<sup>1</sup>

**De plaats van tezepelumab ten opzichte van andere monoklonale antilichamen is niet bekend.**



## Werkzaamheid

### Opzet van de pivotale studies

- De werkzaamheid van tezepelumab is onderzocht in twee placebogecontroleerde studies met een duur van 52 weken bij patiënten vanaf 12 jaar oud en bij volwassenen (studie bij volwassenen en adolescenten, gemiddelde leeftijd 49 jaar, studie bij volwassenen, gemiddelde leeftijd 50 jaar) met matig tot ernstig astma. Inclusiecriteria waren in het bijzonder het gebruik van langwerkende bètamimetica (LABA's) en een middelmatige of hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) gedurende minstens 6 maanden, met in het voorbije jaar minstens 2 exacerbaties waarvoor orale corticosteroiden (CSO) moesten worden toegediend, of een exacerbatie die ziekenhuisopname vereiste.

### Resultaten

- In de studie bij volwassenen bedroeg het geannualiseerde aantal exacerbaties na 52 weken 0,20 versus 0,72 (primaire criterium, RR 71%; 90% BI, 54 tot 82,  $p < 0,001$  statistisch significant resultaat).<sup>4</sup>
- In de studie bij patiënten vanaf 12 jaar bedroeg het geannualiseerde aantal exacerbaties na 52 weken 0,93 versus 2,10 (primaire criterium, RR 0,44; 95% BI, 0,37 tot 0,53,  $p < 0,001$  statistisch significant resultaat).<sup>3</sup>
- Een a-posteriori-analyse van de twee studies over de gegroepeerde gegevens van patiënten met niet-inflammatoire astma van type 2 toonde geen statistisch significante verlaging van het risico op exacerbaties onder tezepelumab.<sup>2</sup>
- In een kleine gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij patiënten met ernstig astma die orale corticosteroiden kregen waren de benodigde doses van CSO na 52 weken niet gedaald bij patiënten die tezepelumab kregen.<sup>5,6</sup>

## Veiligheid

### Ongewenste effecten

- Vaak (1-10%): faryngitis, huiduitslag, gewrichtspijn, reactie op de plaats van injectie.

**Zwangerschap en borstvoeding:** wegens het gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding afgeraden.

**Interactie:** net zoals bij andere immunomodulerende behandelingen moet de toediening van levende geattenueerde vaccins vermeden worden.

### Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Net zoals voor de andere monoklonale antilichamen die gebruikt worden bij astma :
  - Risico van overgevoeligheidsreacties met inbegrip van anafylaxie.
  - Risico van ernstige infecties of parasitaire infecties (wormen)
- In de studies hebben zich vaker ernstige cardiovasculaire complicaties (waaronder CVA en hartdecompensatie) voorgedaan in de tezepelumab-groep dan in de placebogroep. Patiënten moeten gewaarschuwd worden voor symptomen die op een hartprobleem kunnen wijzen.<sup>7,8</sup>

**Dosering:** één subcutane injectie per maand in de bil of de buik (zelfinjectie mogelijk na opleiding).

**Kostprijs:** € 1176,20 voor een maandelijkse injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023

## Nieuwigheden in de oncologie

### enfortumab vedotin (Padcev® ▼)

**Enfortumab vedotin (Padcev® ▼)**, hoofdstuk 13.2.1, gebruik in het ziekenhuis, via intraveneus infuus) is de combinatie van een monoklonaal antilichaam IgG1 kappa en een middel dat de microtubuli ontregelt. Het heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van gevorderd **urotheliaal carcinoom** bij patiënten die voordien een andere chemotherapie en immuuntherapie gekregen hebben (samenvatting van de SKP).

In vergelijking met andere vormen van chemotherapie lijkt het **de mediane overlevingstijd met ongeveer 4 maanden te verlengen**. Enfortumab vedotin gaat gepaard met **frequente en mogelijk ernstige ongewenste effecten** (ernstige huidreacties, diabetische ketoacidose, mogelijk met fatale afloop).<sup>1</sup>

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



#### Veiligheid

##### Ongewenste effecten

- Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): haaruitval, vermoeidheid, vermindering van de eetlust, sensitieve perifere neuropathie, maag-darmstoornissen, pruritis, dysgeusie, anemie, gewichtsverlies, maculopapuleuze uitslag, droge huid, stijging van de leverenzymen, hyperglykemie, droge ogen, huiduitslag.
- Er is melding gemaakt van ernstige huidreacties en hyperglykemie met ketoacidose, die een fatale afloop kenden.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen moeten tot 12 maanden na stopzetting van de behandeling een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruiken; mannen tot 9 maanden na stopzetting van de behandeling.

##### Interacties

- Enfortumab vedotin is een substraat van CYP3A4, en voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik van krachtige remmers of inductoren van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Intro.6.3.).

##### Bijzondere voorzorgsmaatregelen (gedurende de hele behandeling op te volgen)

- Ernstige huidreacties. Koorts of een griepaal syndroom kunnen hiervan de eerste symptomen zijn.
- Glykemie.
- Perifere neuropathie.
- Oogaandoeningen: er kunnen preventief kunststranen gebruikt worden.<sup>2</sup>

**Kostprijs:** € 636 tot € 954, afhankelijk van de dosis, voor een flacon terugbetaald in a !

## tepotinib (Tepmetko®)

**Tepotinib (Tepmetko®▼**, hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een reversibele proteïne kinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van **niet-kleincellig bronchuscarcinoom** met bepaalde MET-mutaties dat niet op een voorgaande behandeling gereageerd heeft (samenvatting van de SKP).

Tepotinib is alleen geëvalueerd in een open studie zonder comparator op intermediaire eindpunten (primair eindpunt: totale of partiële respons op medische beeldvorming). **Ongewenste effecten treden vaak op en kunnen ernstig zijn** (interstitieel longlijden).<sup>1</sup>



## Veiligheid

### Ongewenste effecten

- Zeer vaak ( $\geq 20\%$ ): perifeer oedeem, gastro-intestinale stoornissen, hypoalbuminemie, stijging van het creatinine.
- In 1% van de gevallen kan interstitieel longlijden optreden (mogelijk met fatale afloop).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zowel mannen als vrouwen moeten tot een week na stopzetting van de behandeling een doeltreffende anticonceptiemethode (die zeker een barrièremethode omvat) gebruiken.

### Interacties

- Tepotinib is een substraat en inhibitor van P-gp. Gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren of inhibitoren van CYP en P-gp moet vermeden worden (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.) en (zie Tabel Id. in Intro.6.3.).
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie Intro.6.2.2. QT-verlenging en *torsades de pointes*).

### Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Bij ernstige nier- of leverinsufficiëntie wordt het gebruik afgeraden.
- Te controleren: ontstaan van interstitieel longlijden, leverenzymen, verlenging van het QT-interval<sup>2</sup>

**Dosering:** 2 tabletten 1 keer per dag

**Kostprijs:** € 7.950 voor 60 tabletten

## Gebruiksduur

### Levonorgestrel spiraaltje (Mirena® ▼)

De vergunde **gebruiksduur** van het hormoonspiraaltje met levonorgestrel Mirena® ▼ is voor **anticonceptie** verlengd naar **8 jaar**. Een onderzoek bij vrouwen die Mirena® gedurende 6 tot 8 jaar gebruikten, toonde een vergelijkbare anticonceptieve werkzaamheid als in de eerste 5 jaar<sup>1</sup>. Voor de andere indicaties (menorragie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutie therapie) blijft de gebruiksduur 5 jaar.

## Terugbetalingen

### dimethylfumaraat (Skilarence® ▼)

De **specialiteit op basis van dimethylfumaraat (Skilarence® ▼)**, voor gebruik bij matige tot ernstige plaque psoriasis, wordt **niet langer terugbetaald**. De andere specialiteiten op basis van dimethylfumaraat (Tecfidera® en Dimethyl Fumarate Mylan®) worden gebruikt bij multiple sclerose, waarvoor onder bepaalde voorwaarden terugbetaling is voorzien in categorie b.

### leuproreline (Depo-Eligard® ▼)

De **terugbetaling** in categorie a van leuproreline voor de palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom, kan voortaan **zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts**. Dit was reeds het geval voor de specialiteit met triptoreline die ook deze indicatie heeft (Decapeptyl®).

### upadacitinib 30 en 45 mg (Rinvoq® ▼ 🇳🇱)

**Upadacitinib 30 en 45 mg** worden onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in categorie b voor de behandeling van **colitis ulcerosa**. De dosering van 15 mg werd reeds terugbetaald bij colitis ulcerosa, maar ook bij spondylitis ankylosans en psoriatische artritis (zie terugbetalingsvoorwaarden).

### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden hier vermeld:

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onbeschikbaarheden worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

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

### **butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk®)**

Butoconazol voor vaginaal gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. Voor de lokale behandeling van vulvovaginale candidose kunnen andere azoolderivaten gebruikt worden (zie aanbevelingen BAPCOC 2022). Ook nystatine, dat recent op de markt werd gebracht, kan gebruikt worden. BAPCOC sprak zich nog niet uit over de plaatsbepaling van nystatine.

### **norfloxacin (Norfloxacin EG®)**

De laatste specialiteit op basis van norfloxacin wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het gebruik ervan was afgeraden omdat er slechts lage plasmaconcentraties mee bekomen worden. Wegens het risico van resistentie en de mogelijke invaliderende ongewenste effecten, moet het gebruik van chinolonen in het algemeen beperkt worden (zie Folia december 2018 en Folia november 2020). Volgens BAPCOC hebben de chinolonen volgende indicaties: gecompliceerde urineweginfecties (op geleide van het antibiogram), urethritis, orchi-epididymitis, *pelvic inflammatory disease* en, in geval van penicilline-allergie, luchtweginfecties bij volwassenen en diverticulitis (zie 11.1.5.Chinolonen).

### **noscapine tabletten (Noscafex®)**

Noscapine tabletten worden niet meer gecommmercialiseerd. Het blijft wel beschikbaar onder de vorm van siroop. Het gebruik van antitussiva is te vermijden: hun werkzaamheid is onvoldoende aangetoond en ze gaan gepaard met een risico van, soms ernstige, ongewenste effecten, vooral bij kinderen en ouderen. Ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en af te raden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

### **Sterculia urens (Normacol®)**

*Sterculia urens*, een zwelmiddel (laxativum), wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere zwelmiddelen zijn beschikbaar. Wanneer in geval van obstipatie een medicamenteuze behandeling aangewezen is, zijn de osmotische laxativa beter onderzocht.

### **Bronnen**

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen

geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

## Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op 10 maart 2023

## Specifieke bronnen

### tirbanibuline

- 1 <https://www.huidarts.com/huidaandoeningen/actinische-keratose/>
- 2 Infosanté.be-kératose actinique
- 3 Rev Prescrire 2023 ; 43 (471) : 57
- 4 Klisyri®-EPAR- Assessment Report May 2021
- 5 N Engl J Med 2021; 384:512-520. DOI:10.1056/NEJMoa2024040
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2021 May 3;63(1623):70-1
- 7 Pharma Selecta 2021 (december) Pharm Sel 2021;37:84-86.
- 8 Tirbanibuline bij actinische keratose. Ge-Bu July 2022. 7(56).
- 9 Klisyri® – Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

### tetraivalent vaccin tegen dengue

- 1 Biswal S, et al, TIDES Study Group. Efficacy of a Tetraivalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov 6.
- 2 Evaluation of a tetraivalent dengue vaccine by serostatus and serotype.Wilder-Smith A.Lancet. 2020 May 2;395(10234):1402-1404. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30603-6. Epub 2020 Mar 17.PMID: 32197106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197106/>
- 3 Lancet 2020; 395: 1423–33
- 4 Rivera L, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864.
- 5 Qdenga-EPAR-Assessment Report – octobre 2022
- 6 Qdenga®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

### mesalazine 1600 mg

- 1 Asamovon®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023).

### tezepelumab

- 1 GINA 2022\_Main Report. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- 2 Tézépelumab\_Avis ANSM\_demande accès précoce\_avril 2022
- 3 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384:1800-9
- 4 N Engl J Med 2017;377:936-46. DOI:10.1056/NEJMoa1704064
- 5 Wechsler et al. Respiratory Research (2020) 21:264<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z>
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):25-6
- 7 Tezpire®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)
- 8 Tezpire®-EPAR-Assessment Report-juli 2022

### enfortumab vedotin

- 1 Padcev®- EPAR-Assessment Report février 2022
- 2 Padcev®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

### tepotinib

1 Tepmetko®- EPAR-Assessment Report mai 2022

2 Tepmetko®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

## **Levonorgestrel-bevattend spiraaltje**

1 *NEJM J Watch*, October 4, 2022, reviewing Jensen JT et al. *Am J Obstet Gynecol* 2022 Sep 9.



Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Vaste associatie ibuprofen + codeïne: risico van ernstige ongewenste effecten op ibuprofen door afhankelijkheid aan codeïne □

Het is goed bekend dat NSAID's ernstige ongewenste effecten kunnen veroorzaken, onder andere gastro-intestinale en renale ongewenste effecten, zeker bij risicopatiënten (bv. ouderen) en bij langdurig gebruik van hoge doses. Het associëren van codeïne met ibuprofen, zoals in de vaste associatie Brufen Codeïne® (400 mg ibuprofen + 30 mg codeïne per tablet), kan chronisch gebruik en misbruik in de hand werken. Dit kan leiden tot langdurig gebruik van ibuprofen aan veel hogere doses dan de aanbevolen dosis.

Er zijn meldingen van ernstige renale, gastro-intestinale en metabole toxiciteit bij patiënten die ibuprofen + codeïne gebruiken, soms met fatale afloop. In de meeste gevallen was er sprake van **langdurig gebruik van hoge doses ibuprofen** door het ontstaan van **afhankelijkheid aan codeïne**. De voornaamste gemelde ongewenste effecten waren: gastro-intestinale perforatie en bloeding, ernstige anemie, nierinsufficiëntie, renale tubulaire acidose, ernstige hypokaliëmie.

Het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité** (PRAC) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) evalueerde recent het risico van **renale tubulaire acidose en hypokaliëmie** na gebruik van de vaste associatie ibuprofen + codeïne.

- De meerderheid van de meldingen van renale tubulaire acidose en hypokaliëmie betroffen patiënten die meer dan 12 tabletten per dag namen, soms gedurende meerdere jaren. Maar in 3 gevallen gaat het over patiënten op therapeutische doses gedurende 5 weken (n = 1), 3 maand (n = 1) of 1 jaar (n = 1). De patiënten van wie de leeftijd bekend was, waren tussen 28 en 58 jaar oud (mediaan 38 jaar). In de meeste gevallen hadden de patiënten geen voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische co-morbiditeit.
- Er moet aan renale tubulaire acidose gedacht worden bij patiënten op ibuprofen + codeïne die zich aanbieden met onverklaarbare hypokaliëmie en metabole acidose of symptomen die kunnen wijzen op renale tubulaire acidose, zoals algemene zwakte of verminderd bewustzijn.
- Er wordt een waarschuwing voor dit risico opgenomen in de SKP's en bijsluiters van de specialiteiten met ibuprofen + codeïne.<sup>1,2</sup>



Op basis van literatuuronderzoek en gegevens uit de Ierse en Europese databases voor geneesmiddelenbewaking werden 24 gevallen van **renale tubulaire acidose** en 8 gevallen van **hypokaliëmie** (zonder renale tubulaire acidose) geïdentificeerd met ibuprofen+codeïne. Er werden ook 6 gevallen van renale tubulaire acidose met ibuprofen alleen geïdentificeerd. De patiënten van wie de leeftijd bekend was (n = 31) waren tussen 28 à 58 jaar oud (mediaan 38 jaar). In de meeste gevallen hadden de patiënten geen voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische co-morbiditeit. De ongewenste effecten werden meestal gezien na gebruik van de associatie in hoge doses (meestal tussen de 12 à 40-60 tabletten per dag), gedurende enkele maanden tot jaren.

In de Europese database voor geneesmiddelenbewaking werd ook gezocht naar gevallen van **misbruik en afhankelijkheid** met de associatie ibuprofen+codeïne: er werden 99 gevallen van afhankelijkheid en 48 gevallen van geneesmiddelmisbruik geïdentificeerd waarvoor de associatie het enige verdachte geneesmiddel was. De meest frequent gemelde ongewenste effecten waren: gastro-intestinale bloeding, anemie, ulcus pepticum/ gastro-intestinale perforatie, acute nierinsufficiëntie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was ongeveer 40 jaar.

De meeste gevallen werden gemeld in landen waar, anders dan in België, ibuprofen + codeïne vrij verkrijgbaar is.

### Commentaar van het BCFI

- De vaste associatie ibuprofen + codeïne kan afhankelijkheid veroorzaken, waardoor langdurig hoge doses ibuprofen gebruikt worden. Naast de gekende risico's van ibuprofen (bv. gastro-intestinale ongewenste effecten, ... : zie Repertorium 9.1.1.), moet rekening gehouden worden met een risico van renale tubulaire acidose en hypokaliëmie. De aanbeveling van het PRAC om dit risico te vermelden in de SKP versterkt onze boodschap in het Repertorium hoofdstuk 8.3.2.: “*De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.*” Uit de veiligheidsgegevens blijkt dat de meldingen ook jonge personen betreffen (gemiddelde leeftijd ongeveer 40 jaar) en personen zonder bekende voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische stoornissen.
- In dit artikel wordt hypokaliëmie onder de aandacht gebracht. Dit mag niet verward worden met het risico van hyperkaliëmie door NSAID's, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken.
- Gezien het risico van afhankelijkheid aan tramadol kan een soortgelijk risico niet uitgesloten worden met de vaste associatie tramadol + dexketoprofen.
- **Besluit:** vaste associaties van een opioïd en een NSAID zijn in principe af te raden, en als ze toch gebruikt wordt, dan enkel voor zeer kortdurende behandelingen. Wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt zouden moeten worden, is het beter te opteren voor de individuele componenten in aparte specialiteiten. Dit laat toe de dosis beter aan te passen en vermindert het risico op ongewenste effecten door het NSAID.

## Specifieke bronnen

1 EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022 News 30/09/22

2 EMA. PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/781568/2022 (24/10/22)

### 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.