

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2023

### FOCUS

#### Anticonceptie-advies bij vrouwen met cardiovasculaire voorgeschiedenis en risicofactoren

Er is een toename van cardiovasculaire aandoeningen en risicofactoren bij vrouwen op vruchtbare leeftijd. Bij de keuze van anticonceptie wordt in richtlijnen geadviseerd om de cardiovasculaire risicofactoren zorgvuldig te evalueren.

#### Vaccin tegen meningokokken serogroep B (Bexsero®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** Bexsero® beschermt het gevaccineerde kind partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie, en de bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan. Er is geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmunititeit.

#### COVID-19 : herfst-winter 2023-2024

De Hoge Gezondheidsraad beveelt in de herfst een herhalingsinenting met een mRNA-vaccin aan bij hoogrisicopersonen, maar niet bij gezonde personen jonger dan 65 jaar. Bescherming door primovaccinatie en herhalingsinenting tegen infectie (en dus besmettelijkheid) en symptomatische ziekte door Omicron neemt snel af, maar bescherming tegen ernstige COVID-19 houdt langer aan.

#### Tofacitinib (Xeljanz®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** de uitbreiding van de oorspronkelijke indicatie, reumatoïde artritis, naar andere vormen van artritis en colitis ulcerosa gebeurde op basis van correcte studies, maar de veiligheid blijft een aandachtspunt.

#### Baricitinib (Olumiant®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** de oorspronkelijke indicatie, reumatoïde artritis, van **baricitinib (Olumiant®)** werd uitgebreid naar matig tot ernstige atopische dermatitis en ernstige alopecia areata. Er zijn meer gegevens nodig om de precieze plaats van baricitinib bij de behandeling van deze nieuwe indicaties te bepalen.







#### Ixekizumab (Taltz®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** De indicatie van ixekizumab (psoriasis) werd uitgebreid naar psoriasis bij kinderen en gewrichtslijden. Het risico op infecties en kanker bij het gebruik van IL-inhibitoren is een aandachtspunt.

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: FoliaQuiz - Veiligheid van PPI's

### NIUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

-  **Nieuwigheden in de eerste lijn**
  - vaccin tegen RSV-virus (Arexvy®▼)
-  **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
  - avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼)
-  **Nieuwigheden in de oncologie**
  - crisantaspase (Erwinase®)
-  **Nieuwe vormen**
  - noscapine-tabletten (Nosca-Mereprine®)
-  **Nieuwe doseringen**
  - dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)
-  **Nieuwe indicaties**

- bimekizumab (Bimzelx®▼)

#### **Homeopathische nieuwigheden**

- Tussioban

#### **Stopzettingen van commercialisatie**

- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg Retard)
- lixisenatide (Lyxumia®)
- pramocaïne (Nestosyl®)
- Progesteron vaginale gel (Crinone®)

## Anticonceptie-advies bij vrouwen met cardiovasculaire voorgeschiedenis en risicofactoren

Het aantal vrouwen in de vruchtbare leeftijd met cardiovasculaire aandoeningen neemt toe, deels vanwege een groeiende populatie van volwassenen met aangeboren hartafwijkingen die nu een betere overlevingskans hebben en deels door een stijging van cardiovasculaire risicofactoren. Vrouwen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, risicofactoren of aandoening hebben een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap, zoals pre-eclampsie en trombo-embolie. Daarom is het van groot belang om bij het verstrekken van anticonceptieadvies speciale aandacht te besteden aan mogelijke absolute en relatieve contra-indicaties voor sommige contraceptiva bij deze groep vrouwen. Dit artikel bespreekt de verschillende anticonceptiemethoden en hun cardiovasculaire contra-indicaties om als arts een goed geïnformeerd advies te kunnen geven. Bij het kiezen van anticonceptie is het belangrijk om de cardiovasculaire risicofactoren zorgvuldig te evalueren. Roken, obesitas en hypertensie zijn enkele van de risicofactoren die de keuze kunnen beïnvloeden. Combinatiepreparaten met oestroprogestagenen zijn in verband gebracht met een licht verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, vooral bij rokende vrouwen en vrouwen ouder dan 35 jaar. Bij bepaalde cardiovasculaire aandoeningen zijn de combinatiepreparaten gecontra-indiceerd. Progestageen-monopreparaten en intra-uteriene devices kunnen veiligere opties zijn, afhankelijk van individuele risicofactoren en behoeften. Kortom, het is essentieel om de cardiovasculaire gezondheid van vrouwen in overweging te nemen bij het kiezen van anticonceptie.

### Cardiovasculaire ziekten en zwangerschap

Er is een toename van het aantal vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een cardiovasculaire aandoening of een voorgeschiedenis daarvan. In de Verenigde Staten wordt bijvoorbeeld geschat dat ongeveer 11,5% van de vrouwen tussen 20 en 39 jaar cardiovasculaire aandoeningen of risicofactoren (coronaire hartziekte, hartfalen, beroerte en hypertensie) heeft<sup>1</sup>. Er zijn geen Europese of Belgische gegevens.

Deze toename kan enerzijds worden verklaard door het feit dat steeds meer kinderen met aangeboren hartafwijkingen de volwassen leeftijd bereiken maar anderzijds én in belangrijker mate door het toenemend aantal jonge vrouwen met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, diabetes, obesitas ...).

Vrouwen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, risicofactoren of aandoening lopen een verhoogd risico op bepaalde complicaties tijdens de zwangerschap, zoals pre-eclampsie en trombo-embolie. Bovendien nemen zij vaak chronisch medicatie die tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd kan zijn of kan interageren met bepaalde vormen van anticonceptie. Vanwege deze risico's is het verstrekken van informatie over geschikte anticonceptiemethoden essentieel voor deze groep vrouwen, om complicaties bij ongeplande en ongewenste zwangerschappen te voorkomen.

Cardiovasculaire risicofactoren, zoals roken en overgewicht, zijn belangrijk bij de keuze van anticonceptie, omdat ze het risico op cardiovasculaire complicaties kunnen verhogen. Volgens een gezondheidsenquête in 2018 rookt 14,2 % van de 20-24-jarige vrouwen dagelijks, en heeft 15,9 % van de volwassenen obesitas (BMI  $\geq$  30)<sup>2</sup>.

Bij vrouwen met een hoog risico op cardiovasculaire complicaties tijdens de zwangerschap of die teratogene medicatie krijgen, wordt aanbevolen om te kiezen voor een langdurige en veilige vorm van anticonceptie, zoals een intra-uterien device (IUD), een subdermaal implantaat of permanente sterilisatie.

In dit artikel bespreken we de cardiovasculaire risicofactoren en hun impact op de keuze van anticonceptie. We gaan ook in op de veiligheid van verschillende anticonceptiemethoden bij

cardiovasculaire aandoeningen.

## De veiligheid van de verschillende vormen

### Anticonceptiemethoden met oestrogenen en progestageen (combinatiepreparaten)

Het gebruik van oestroprogestagenen als anticonceptie, in zowel orale, transdermale als vaginale formulering, verhoogt licht het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen zoals een beroerte en een hartaanval. Dit geldt vooral bij oestroprogestagenen met een hoog oestrogeengehalte (>50 mcg), bij rokende vrouwen en vrouwen ouder dan 35 jaar (Zie repertorium 6.2.1. oestroprogestagenen voor anticonceptie).

Daarnaast is er een licht verhoogd risico op diepe veneuze trombose bij het gebruik van combinatiepreparaten die bepaalde progestagenen bevatten (zie folia december 2020). Monofasische preparaten van de tweede generatie lijken de beste risico-batenverhouding te vertonen.

Er is een hoger risico van diepe veneuze trombose met associaties op basis van een derde generatie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest (Zie Repertorium 6.2. Anticonceptie).

Bij personen met gecompliceerde congenitale hartaandoeningen en bepaalde verworven cardiale aandoeningen is gecombineerde hormoontherapie gecontra-indiceerd. Bij vrouwen met meerdere cardiovasculaire risicofactoren is er een relatieve en soms absolute contra-indicatie voor het gebruik van gecombineerde hormoontherapie (Zie tabel 1) <sup>3-5</sup>. In deze gevallen wordt aanbevolen om anticonceptie op basis van alleen progestagenen of niet-hormonale anticonceptie te gebruiken.

**Tabel 1: cardiovasculaire contra-indicaties voor combinatiepreparaten (zowel cardiovasculaire ziektes als risicofactoren)**

<b>Absolute contra-indicatie :</b>
Diepe veneuze trombose of longembolie in het verleden, trombofilie (APC-resistentie door factor-V-Leiden-mutatie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie of antitrombine)
Voorgeschiedenis van ischemisch CVA, myocardinfarct, perifere arterieel vaatlijden
Cardiovasculaire risicofactoren zoals : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roken (&gt;15 sigaretten per dag) én leeftijd &gt; 35 jaar</li> <li>• Constante systolische bloeddruk &gt; 160 mm Hg en diastolische bloeddruk &gt; 105 mm Hg</li> </ul>
Diabetes met nefropathie, retinopathie, neuropathie of andere vasculaire aandoeningen
Hartklepziekten en gecompliceerde congenitale hartaandoeningen (bv. met pulmonale hypertensie als complicatie)
Atriale fibrillatie
Cardiomyopathie mét gestoorde cardiale functie
Migraine met aura
<b>Relatieve contra-indicatie</b>
Eerstegraads familieanamnese voor VTE, met of zonder aangetoonde trombofilie
Cardiovasculaire risicofactoren zoals : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roken (&lt;15 sigaretten per dag) en leeftijd &gt; 35 jaar</li> <li>• Constante systolische bloeddruk &gt; 140 mm Hg en diastolische bloeddruk &gt; 90 mm Hg</li> <li>• BMI van 35 of hoger</li> </ul>

### Progestagene monopreparaten

Progestagenen in monotherapie als anticonceptiva gaan algemeen niet gepaard met een verhoogd risico van veneuze trombose: dit geldt voor orale preparaten en het subcutaan implantaat. Met de prikpil is er een potentieel licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie; de prikpil wordt bijgevolg niet aangeraden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (zie Folia februari 2014)<sup>6</sup>.

Bepaalde veiligheidsgegevens tonen geen verband aan tussen het gebruik van orale progestagenen in monopreparaten en cardiovasculaire gebeurtenissen.

### Intra-uteriene devices

**Koperhoudende intra-uteriene devices** kunnen gepaard gaan met hevigere en langdurigere menstruaties, wat vooral merkbaar kan zijn bij vrouwen die anticoagulantia of antiaggregantia gebruiken. Dit kan een reden zijn om koper-IUD's te vermijden. In dergelijke gevallen hebben anticonceptiva die de frequentie van bloedingen sterk verminderen, zoals een hormonaal IUD, prikpil of orale progestagenen, de voorkeur<sup>1</sup>.

**Levonorgestrel-bevattende intra-uteriene devices** veroorzaken vaak amenorroe (afwezigheid van menstruatie), wat gunstig kan zijn voor vrouwen die anticoagulantia gebruiken. Bovendien gaan levonorgestrel-bevattende intra-uteriene devices niet gepaard met een verhoogd risico op veneuze trombose (zie Folia Februari 2014).

Bij het plaatsen van een IUD bestaat er een klein risico op een vasovagale reactie, die sterker kan zijn bij patiënten met preload-afhankelijke aandoeningen zoals pulmonale arteriële hypertensie of ernstige stenose van de hartkleppen. Deze reactie is meestal van korte duur en kan worden verminderd door adequate pijnbestrijding en voorlichting aan de patiënt. Over het algemeen vormt dit geen contra-indicatie voor het plaatsen van een IUD<sup>1</sup>.

## Conclusie

- Vrouwen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire antecedenten, risicofactoren of aandoeningen hebben een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap. Daarom is het van groot belang om speciale aandacht te besteden aan anticonceptievoorlichting voor deze groep vrouwen, om complicaties bij ongeplande zwangerschappen te voorkomen. Bij het kiezen van anticonceptie dient zorgvuldige evaluatie van cardiovasculaire risicofactoren plaats te vinden.
- Combinatiepreparaten met oestroprogestagenen kunnen gepaard gaan met een licht verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, vooral bij rokende vrouwen en vrouwen ouder dan 35 jaar, en zijn bij sommige cardiovasculaire aandoeningen gecontra-indiceerd. Binnen de groep van combinatiepreparaten hebben de monofasische preparaten van de tweede generatie de meest gunstige balans tussen risico en baten met betrekking tot het risico op een diepe veneuze trombose. Er is een hoger risico op diepe veneuze trombose met associaties op basis van een derde generatie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest.
- Progestageen-monopreparaten en intra-uteriene devices kunnen veiligere opties zijn in bepaalde situaties, afhankelijk van individuele risicofactoren en behoeften.

## Bronnen/Sources

1 Contraception in Women With Cardiovascular Disease Kathryn J. Lindley, MD; Stephanie B. Teal, MD, MPH

2 ENQUÊTE DE SANTÉ PAR EXAMEN BELGE 2018 « Belgian Health Examination Survey » (BELHES)

(<https://www.sciensano.be/fr/biblio/enquete-de-sante-par-examen-belge-2018>)

3 NHG standaard "anticonceptie". Gepubliceerd op mei 2020. Laatste aanpassing op april 2023.

4 Domus medica richtlijn "Hormonale Anticonceptie". Gepubliceerd op april 2012.

5 Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2016). 2016.

<http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2016.pdf>

6 Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. Published 2012 Aug 7. doi:10.1136/bmj.e4944

## Vaccin tegen meningokokken serogroep B (Bexsero®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

- **Bexsero®** (Repertorium 12.1.2.5.) was in 2017 het **eerste vaccin tegen invasieve meningokokken B-infecties** in België [zie Recente informatie maart 2017 in Folia april 2017]. Het kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 maanden. Ondertussen is er een 2<sup>de</sup> vaccin gecommercialiseerd: Trumenba®, te gebruiken vanaf de leeftijd van 10 jaar. Er zijn geen vergelijkende studies tussen Bexsero® en Trumenba®. In tegenstelling tot andere meningokokkentypes kan voor meningokokken B geen geconjugeerd polysaccharidevaccin ontwikkeld worden, wat een nadeel is voor de immunogeniciteit van de vaccins tegen meningokok B [zie ook Folia juli 2013].
- De **indicaties** van Bexsero®<sup>1</sup>, de **prijs** (€ 86,52 per injectie) en de **aflevermodaliteiten** (op voorschrift, geen terugbetaling) zijn niet gewijzigd sinds 2017.
- **Meningokokken van serogroep B** blijven de belangrijkste verwekkers van invasieve meningokokkeninfecties in België (meest recente gegevens van 2021). Voor details, zie Invasieve meningokokkeninfecties in België.
- Het **vaccinatieschema bij kinderen jonger dan 1 jaar** is de laatste jaren vereenvoudigd van 3 injecties + 1 herhalingsinenting, naar **2 injecties + 1 herhalingsinenting**.<sup>1</sup> Zie Repertorium 12.1.2.5. en Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR 9485) voor details over de vaccinatieschema's per leeftijdsgroep.
- **Real life bescherming.** Observationale studies uit het Verenigd Koninkrijk (2020)<sup>2</sup>, Portugal (2020)<sup>3</sup> en Spanje (2023)<sup>4</sup> tonen bij gevaccineerde kinderen een effectiviteit van 60 à 80% tegen invasieve meningokokken B-infecties. De Britse studie suggereert een beschermingsduur van minstens 2 jaar bij volledig gevaccineerde zuigelingen. In observationale studies zijn bias en *confounding factors* niet uit te sluiten. De zeldzaamheid van de ziekte en de schommelingen tussen de jaren bemoeilijken een precieze meting van de effectiviteit. Voor details, zie Real-life bescherming.
- **Orofaryngeaal dragerschap** is meest frequent bij tieners en jongvolwassenen, die zo een bron van infectie zijn.<sup>5</sup> Er waren in 2017 al aanwijzingen uit observationale studies dat Bexsero® geen effect heeft op orofaryngeaal dragerschap. Een Australische gerandomiseerde studie (2020)<sup>6</sup> bij meer dan 24 000 adolescenten van 15 tot 18 jaar oud vond evenmin een effect van Bexsero® op de incidentie van orofaryngaal dragerschap van meningokok B (noch van meningokokken A, C, W, X en Y). Geen effect op orofaryngeaal dragerschap betekent geen effect op transmissie en geen groepsimmunitet (herd-immunity).
- **Veiligheid.** Er waren de laatste jaren geen signalen van ernstige ongewenste effecten. Het veiligheidsprofiel is gunstig. Lokale reacties en koorts (zeker bij jonge kinderen wanneer Bexsero® samen met andere vaccins wordt toegediend) zijn frequent (zie Repertorium 12.1.2.5.).
- **Aanbevelingen in België.**
  - De **Hoge Gezondheidsraad** beveelt in haar **Advies van 2019 (HGR9485)** systematische vaccinatie tegen meningokok B niet aan, maar stelt dat de vaccinatie “op individuele basis” te overwegen is bij kinderen van 2 maanden tot 5 jaar en bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar. Argumenten tegen systematische vaccinatie van zuigelingen zijn de lage kosten-efficiëntie (duur vaccin en zeldzame ziekte) en het feit dat er geen groepsimmunitet wordt opgewekt. Vaccinatie tegen meningokok B wordt aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie) [zie ook het advies over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten, HGR 9158, 2019]. De HGR bereidt op dit ogenblik een advies voor over vaccinatie tegen meningokokken van risicogroepen (o.a. personen met verhoogd risico door onderliggend lijden).
  - De **Gemeenschappen** hebben aanbevelingen geformuleerd over post-expositievaccinatie (d.w.z. de vaccinatie van contacten met een index case met invasieve meningokokken B-infectie). Voor details, zie Post-expositievaccinatie.

**Nota.** Sinds april 2022 bevelen de gezondheidsinstanties in **Frankrijk** aan om kinderen (vanaf de leeftijd van 2 maand en vóór de leeftijd van 2 jaar) systematisch te vaccineren tegen meningokok B. Volgens *La Revue Prescrire*<sup>7</sup> is de effectiviteit van systematische vaccinatie tegen meningokok B

moeilijk te kwantificeren in de context van lage circulatie van meningokokken B.

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** Bexsero® beschermt het gevaccineerde kind partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie, en de bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan. Er is geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmunitet (herd-immunity). De onduidelijkheid over de grootte van de werkzaamheid en de beschermingsduur van de vaccinatie tegen deze zeer ernstige maar zeldzame infectie veroorzaakt een blijvend dilemma, waarbij ook de kosten-effectiviteitsaspecten wegen.

## Invasieve meningokokkeninfecties in België

Invasieve meningokokkeninfecties zijn zeldzaam in België (< 1 geval per 100 000 inwoners per jaar), maar ze blijven een prioriteit voor de volksgezondheid door de complicaties met blijvende gevolgen (10 à 20%, bv. gehoorverlies, epilepsie, ontwikkelingsachterstand) en de hoge sterfte (5 à 10%). In **2021**, zoals in 2020, registreerde het **Nationaal Referentiecentrum voor Neisseria Meningitidis** van Sciensano een lagere incidentie van invasieve meningokokkeninfecties dan in de jaren vóór de COVID-pandemie (Sciensano 2021). Kinderen van 0 tot 4 jaar en jongeren van 15 tot 19 jaar worden het vaakst getroffen. **Serogroep B** blijft in België de belangrijkste verwekker, met 15 gevallen (62,5%) in 2021.

## Real-life bescherming

- In 2017 verschenen de eerste gegevens over bescherming in het **Verenigd Koninkrijk (VK)**, waar Bexsero® sinds 2015 is toegevoegd aan de basisvaccinaties van zuigelingen (2 doses + 1 herhalingsinenting op de leeftijd van 1 jaar). Tien maanden na de start van het vaccinatieprogramma zag men 50% minder nieuwe invasieve infecties door meningokokken van serogroep B ten opzichte van de jaren ervoor [zie Recente informatie in Folia april 2017]. **Ook een vervolgstudie** toont dat in de **periode 2015-2018** de incidentie van invasieve meningokokken B-infecties in Engeland bij de leeftijdsgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie, lager is dan de verwachte incidentie op basis van de jaren voor de start van het vaccinatieprogramma.<sup>2</sup> Er waren 63 vastgestelde gevallen ten opzichte van 253 verwachte gevallen. Dit komt overeen met een *incidente rate ratio* van 0,25 [95%-BI van 0,19 tot 0,36] of een daling met 75% in de leeftijdsgroepen die in aanmerking kwamen voor een volledige vaccinatie. De onderzoekers berekenden een bescherming van 59% bij volledig gevaccineerde kinderen, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren breed: van -311% tot 87% (niet statistisch significant). De onderzoekers wijten de brede betrouwbaarheidsintervallen aan het geringe aantal gevallen. De onderzoekers melden dat de herhalingsinenting op de leeftijd van 1 jaar gedurende minstens 2 jaar bescherming biedt.
- Een **Portugese case-control studie** (periode 2014-2019) vond dat kinderen en adolescenten die gehospitaliseerd waren voor invasieve meningokokkenziekte door meningokok B (de *cases*, n=69, mediaan-leeftijd 24 maanden), 5 keer minder kans hadden volledig te zijn gevaccineerd tegen meningokok B dan gematchte kinderen zonder invasieve meningokokkenziekte (de *controles*, n=142): 7,2% vs 23,1% (statistisch significant verschil).<sup>3</sup> De vaccin-werkzaamheid werd geschat op 79%. Ook voor invasieve meningokokkenziekte “door eender welk serotype” was de kans dat een kind volledig was gevaccineerd tegen meningokok B 5 keer lager in de groep met invasieve meningokokkenziekte dan bij de controles, maar er waren maar weinig gevallen van invasieve ziektes door andere serotypes dan serotype B.
- De **Spaanse case-control studie** (periode 2015-2019) vond dat de kinderen < 5 jaar met invasieve meningokokkenziekte (de *cases*, n=306 waarvan 80% met meningokokken B-ziekte en 20 % met niet-serotype B-ziekte) minder kans hadden volledig te zijn gevaccineerd tegen meningokok B dan gematchte kinderen zonder invasieve meningokokkenziekte (de *controles*, n=1 224).<sup>4</sup> De onderzoekers berekenden een bescherming van 76% tegen invasieve meningokokkenziekte door eender welk serotype, en van 71% tegen invasieve meningokokkenziekte door serogroep B. Bescherming tegen ‘*ernstige*’ invasieve meningokokkenziekte (overlijden, opname in een intensieve-zorgenafdeling of blijvende gevolgen, 207 van de 306 kinderen) door eender welk type bedroeg 71% en door meningokok B 70%. Serogroep B-stammen waarvan verwacht wordt dat ze gedekt worden door Bexsero®, werden vastgesteld bij 44 *cases*, geen van deze 44 *cases* was gevaccineerd.

## Enkele commentaren bij de studies

In observationele studies zijn bias en confounding niet uit te sluiten. Zo is het een gekende vaststelling dat bij kinderen uit hogere sociale klassen minder invasieve meningokokkeninfecties voorkomen.<sup>3,4</sup> In Portugal en Spanje is het vaccin tegen meningokok B niet terugbetaald. Dit maakt dat mogelijk meer gevaccineerd werd bij kinderen uit een hogere sociale klasse, die juist minder “at risk” zijn.

Ook variëren de circulerende stammen van meningokok B van regio tot regio, en dus mogelijk ook de stammen waarvan verwacht wordt dat ze gedekt worden door Bexsero®. Het is dus moeilijk om studieresultaten te extrapoleren naar andere gebieden.

Ook het geringe aantal gevallen en de schommelingen doorheen de jaren bemoeilijken een precieze meting van de effectiviteit.

## Post-expositievaccinatie

De Gemeenschappen hebben aanbevelingen geformuleerd over post-expositievaccinatie, d.w.z. de vaccinatie van contacten van een index case met invasieve meningokokken B-infectie. Gegevens ontbreken om de werkzaamheid van deze post-expositievaccinatie in te schatten.

- **Vlaamse Gemeenschap:** we citeren uit de “RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – MENINGOKOKKOSE – meningokokkenziekte” (de info over vaccinatie geactualiseerd in december 2022): *“Er wordt geen postexpositievaccinatie aanbevolen bij een solitair geval van invasieve meningokokkeninfectie veroorzaakt door een serogroep B omdat dit vaccin meerdere dosissen vereist die niet binnen 4 weken kunnen worden gegeven. MenB vaccinatie wordt wel aanbevolen bij een cluster veroorzaakt door serogroep B bij contacten die profylaxe kregen en niet werden gevaccineerd in de voorbije 12 maanden.”*
- **Fédération Wallonie-Bruxelles:**

Voor de organisatie/implementatie van post-expositie vaccinatie wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen.

## Specifieke bronnen

1 EMA. Bexsero®. EPAR.

2 Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382:309-17 (DOI: 10.1056/NEJMoa1901229). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News – 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. *N Engl J Med* 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

3 Rodriguez FM, Marlow R et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA* 2020; 324:2187-94 (DOI: 10.1001/jama.2020.20449 (met bespreking in *NEJM Journal Watch*, 16/12/2020)

4 Castilla J, Cenoz MG, Abad R et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med* 2023;388:427-38 (DOI: 10.1056/NEJMoa2206433)

5 RIVM. Meningokokken-meningitis en -sepsis. Richtlijn. Klikhier.

6 Marshall HS, McMillan M et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382:318-27 (DOI: 10.1056/NEJMoa1900236). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News – 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. *N Engl J Med* 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

7 LRP. Vaccination contre le méningocoque B. *La Revue Prescrire* 2022;42:687-1 en 687-2



## COVID-19 : herfst-winter 2023-2024

- De **Hoge Gezondheidsraad** beveelt bij personen met **hoog risico van ernstige COVID-19** een **bijkomende dosis van een mRNA-vaccin** aan. Bij **gezonde** kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 **niet** aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking.
- **Aangepaste vaccins** tegen COVID-19 zullen beschikbaar zijn voor de vaccinatiecampagne herfst-winter 2023-2024. Op 01/08/2023 hebben we geen informatie over de specialiteiten, de kostprijs of terugbetaling. Zodra deze informatie beschikbaar is, passen we ons bericht aan.
- Recente observationele studies geven **informatie over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinatie** in de periode dat de **Omicron-variant** reeds domineerde. Alle studies tonen dat een booster (zowel een 1<sup>ste</sup> booster met een monovalent mRNA-vaccin als een 2<sup>de</sup> booster met een bivalent mRNA-vaccin) bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen. De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Ook voor de aangepaste vaccins voorzien voor herfst-winter 2023-2024 zullen degelijke studies ons moeten blijven informeren over hun veiligheid en real-life bescherming tegen de huidig circulerende Omicron-subvarianten, in een situatie dat de immuniteit bij de bevolking (door vaccinatie en/of natuurlijk verworven) hoog is en de incidentie in absolute cijfers van hospitalisatie en overlijden door COVID-19 laag.
- Voor de **medicamenteuze aanpak** van COVID-19 verwijzen we naar de Belgische leidraden.

### 1. De vaccins tegen COVID-19

#### De vaccins tegen COVID-19 voor herfst-winter 2023-2024

Voor de vaccinatiecampagne herfst-winter 2023-2024 zullen **aangepaste vaccins** beschikbaar zijn, gericht tegen de **XBB.1.5.-stam** (persoonlijke communicatie overheid). Op dit ogenblik weten we niet welke specialiteiten zullen beschikbaar zijn en hebben we geen informatie over kostprijs of terugbetaling (situatie op 01/08/2023, zodra meer informatie beschikbaar passen we ons bericht aan). De XBB.1.5.-stam behoort tot de **XBB-Omicron-subvariant van het SARS-CoV-2-virus** die op dit ogenblik dominant is in Europa (ook in België) en andere delen van de wereld (Sciensano > COVID-19, Wekelijks epidemiologisch bulletin, 21/07/2023 | EMA, news 06/06/2023). De nieuwe samenstelling van de COVID-19-vaccins volgt op een aanbeveling van de *Emergency Task Force* van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA<sup>1</sup> (EMA, News 06/06/2023 en ECDC-EMA statement (PDF)).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad herfst-winter 2023-2024

De Hoge Gezondheidsraad heeft in juni aanbevelingen gepubliceerd over de vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2023-2024: HGR, Advies 9766 (22/06/23)<sup>2</sup>. Enkele belangrijke punten **uit het Advies van de HGR**:

- Hoge leeftijd, verblijf in een instelling, onderliggend lijden, obesitas, zwangerschap en immuundepressie blijven de belangrijkste risicofactoren voor ernstige COVID-19. Personen met deze risicofactoren zijn dan ook de belangrijkste doelgroepen voor een herhalingsinenting: zie hieronder voor details. De HGR beveelt voor de herhalingsinenting een mRNA-vaccin aan.
- Bij kinderen en adolescenten is ernstige COVID-19 door de Omicron-variant zeer zeldzaam. Het *multisystem inflammatory syndrome* (MIS-C) bij kinderen is minder frequent en minder ernstig met de Omicron-variant.
- Bescherming door een mRNA-vaccin tegen ernstige COVID-19 door de Omicron-variant blijft tot 6 maand na een boosterdosis hoog. Bescherming tegen infectie en overdracht en tegen symptomatische infectie is lager dan tegen ernstige ziekte, en daalt sneller en meer uitgesproken. Zie ook verder: Enkele studies over de bescherming en veiligheid van de COVID-19-vaccins tegen de Omicron-variant.
- Long-COVID bij volwassenen lijkt minder frequent na infectie met een Omicron-variant.
- Met de booster doses van de mRNA-vaccins zijn geen nieuwe signalen van ongewenste effecten

gedetecteerd.

- Het heeft op dit ogenblik geen zin om antilichaamtiteren te bepalen om te weten of een bijkomende booster voor een individu meer of minder zinvol is.

#### *Aanbeveling voor systematisch een herhalingsinenting*

- **Groep 1: personen met verhoogd risico van ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgafdeling, overlijden):**
- **Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.**
- **Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungeprimeerde personen.**

#### *Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis*

Bij **personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken**, wordt aanbevolen om te vaccineren **op individuele basis, na overleg met de arts**. De HGR citeert enkele studies waaruit blijkt dat deze personen een hoger risico zouden hebben van complicaties, zij het minder dan de hoogrisicogroepen (zie hoger, "groep 1").

#### *Geen systematische herhalingsinenting*

Bij **gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen)** wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 **niet** aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

#### *Bijkomend over zwangere vrouwen*

##### **Aanbeveling van de HGR over de vaccinatie van zwangere vrouwen:**

- **Vrouwen die nog niet werden gevaccineerd tegen COVID-19:** primovaccinatie, gevolgd door een herhalingsinenting na 6 maanden.
- **Vrouwen die reeds een herhalingsinenting kregen in het verleden:** bijkomende booster in winter 2023-2024, met een interval van minstens 6 maanden tussen de vorige booster.

De beschikbare gegevens wijzen er op dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap met een mRNA-vaccin **geen** nadelig gevolg heeft voor de zwangerschap en voor het kind: zie Folia maart 2023, wat overeenkomt met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb en Le Crat. In Folia maart 2023 wezen we ook op enkele onbeantwoorde vragen over COVID-19 vaccinatie van zwangere vrouwen in de huidige fase van de pandemie/epidemie, zoals de mate van bescherming van de aangepaste vaccins voor moeder en kind, de optimale timing van vaccinatie tijdens de zwangerschap en het bijkomend voordeel van een boosterdosering in de huidige situatie dat de verworven natuurlijke immuniteit heel hoog is.

#### *Wanneer de herhalingsinenting toedienen?*

In het geval dat beide vaccins aanbevolen zijn, beveelt de HGR aan om het **vaccin tegen COVID-19 en het vaccin tegen influenza gelijktijdig** toe dienen in **oktober**.

Als de vaccins niet gelijktijdig (kunnen) toegediend worden, wordt als optimale periode september en oktober aanbevolen voor het vaccin tegen COVID-19, en vanaf midden oktober voor het vaccin tegen influenza.

Een **interval van minimum 6 maanden** wordt aanbevolen tussen de boosterdosering en een vorige booster van het COVID-19 vaccin.

#### **Enkele studies over de werkzaamheid en veiligheid van de COVID-19-vaccins tegen de Omicron-variant**

We rapporteren hier kort over enkele publicaties met gegevens over bescherming van vaccinatie in de periode dat de **Omicron-variant** reeds domineerde (gegevens tot ten laatste april 2023). Alle studies

tonen dat een booster (zowel een 1<sup>ste</sup> booster met een monovalent mRNA-vaccin als een 2<sup>de</sup> booster met een bivalent mRNA-vaccin) bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen. De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Het gaat om (gepoolde) observationele studies, met hun intrinsiek risico van bias en versturende variabelen. Ook is de incidentie van ernstige COVID-19 door Omicron in de boosterstudies laag (Omicron is besmettelijker dan eerdere varianten, maar veroorzaakt globaal minder ernstige ziekte, WHO).

- Een **systematische review en meta-analyse** (*JAMA Network Open*<sup>3</sup>, 40 observationele studies bij alle leeftijdsgroepen, gegevens tot april 2022, verschillende monovalente COVID-19-vaccins) toont dat de **bescherming tegen laboratorium-bevestigde Omicron-infectie en symptomatische Omicron-infectie** snel en uitgesproken daalt in de maanden na primovaccinatie en na een herhalingsinenting.
- Een andere **systematische review en meta-analyse** (*Lancet Respir Med*<sup>4</sup>, 68 studies bij volwassenen, waarvan 65 observationele studies, gegevens tot december 2022, verschillende monovalente COVID-19-vaccins) toont dat zowel na primovaccinatie als na een herhalingsinenting **de bescherming tegen COVID-19 (Omicron) geïnduceerde hospitalisatie langer aanhoudt dan de bescherming tegen infectie**. Er waren onvoldoende studies om het effect van vaccinatie op mortaliteit door de Omicron-variant te evalueren.
- Een Amerikaanse **retrospectieve cohortstudie** (*BMJ*<sup>5</sup>) bij ongeveer 184 000 volwassenen (verbonden aan de *Veterans Affairs*) met een positieve SARS-CoV-2-test toont dat gevaccineerd zijn met **3 doses van een mRNA-vaccin** (primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin) beter **beschermt tegen ernstige ziekte** door infectie met de **Omicron-variant** (bv. hospitalisatie, opname in een intensieve-zorgen-afdeling) dan vaccinatie met 2 doses (enkel primovaccinatie; gegevens januari – juni 2022).
- In de *British Medical Journal*<sup>6-9</sup> verschenen op 24 juli 2023 drie grote (population-based) **cohortstudies uit de Scandinavische landen** met real-life gegevens over **werkzaamheid en veiligheid** van de mRNA-COVID-19-vaccins.
  - Een eerste studie<sup>6</sup> (personen ≥ 50 jaar, periode juli 2022 – april 2023) vergeleek de **bescherming tegen hospitalisatie en overlijden bij personen die een herhalingsinenting met een bivalent vaccin hadden gekregen** (dus 2 doses voor primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin + 1 herhalingsinenting met een bivalent vaccin; ongeveer 2,6 miljoen personen) ten opzichte van personen die (nog) geen herhalingsinenting met een bivalent vaccin hadden gekregen (dus 2 doses voor primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin; ongeveer 1 miljoen personen). De cumulatieve incidentie van hospitalisatie en overlijden was in absolute cijfers zeer laag. Over een follow-up van 3 maanden was toediening van een **bivalent vaccin geassocieerd met een lager risico van hospitalisatie en overlijden, met een relatieve risicoreductie van 65 à 70%**. Dit betekende in absolute cijfers een vermindering van 92 tot 113 hospitalisaties en van 34 tot 39 overlijdens per 100 000 bivalente boosters (deze risicoverschillen waren groter bij de 70-plussers dan bij de personen jonger dan 70 jaar). Follow-up na 6 maanden toonde nog steeds een risicoreductie van 55 à 64%. De bescherming tussen het BA.1- en het BA.4-5.-bivalent vaccin verschilde niet.
  - Een tweede studie<sup>7</sup> (3,6 miljoen personen ≥ 18 jaar, meeste boosters toegediend in periode december 2021 - februari 2022) vond dat een **“heteroloog” vaccinatieschema** (primovaccinatie + 1 booster, met gebruik van verschillende merken van monovalente vaccins) ongeveer 25% beter beschermde tegen COVID-19 (Omicron) geïnduceerde hospitalisatie dan een **“homoloog” schema** (primovaccinatie + 1 booster, met telkens hetzelfde merk van monovalent vaccin): vermindering van 10 hospitalisaties per 100 000 personen over follow-up van 3 maanden na de laatste dosis. Primovaccinatie + 1 booster (heteroloog of homoloog) was geassocieerd met een 75 tot 95% betere bescherming tegen ernstige COVID-19 (hospitalisatie, overlijden) dan enkel primovaccinatie, maar in absolute cijfers waren de cumulatieve incidenties laag: hospitalisatie (833 events/630.741 person-years versus 3.155 events/497.608 person-years) ; overlijden (151 events/500.577 person-years versus 579 events/142.446 person-years).
  - Een derde studie<sup>8</sup> (1,7 miljoen personen ≥ 50 jaar, periode september – december 2022) onderzocht de **incidentie van 27 vooraf gespecificeerde ongewenste events na toediening van een**

**herhalingsinenting met een bivalent mRNA-vaccin** (BA.1- of BA.4-5.-vaccin). De onderzoekers vonden **geen extra risico** van neurologische, cardiovasculaire, auto-immune of andere ernstige events in de 28 dagen na de vaccinatie, noch globaal, noch na analyse in functie van leeftijd, geslacht, of type bivalent mRNA-vaccin.

## 2. De geneesmiddelen bij COVID-19

- Voor de medicamenteuze aanpak van COVID-19 verwijzen we naar:
  - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van **niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting en woonzorgcentra**: website KCE > Gebruik in een ambulante setting en in woonzorgcentra. De laatste versie van de samenvatting voor huisartsen dateert van 14/3/2023 (situatie op 27/07/2023).
  - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van **COVID-19 in de ziekenhuissetting**: website KCE > Gebruik in een ziekenhuis. De laatste versie van de *INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM* dateert van juli 2023 (situatie op 27/07/2023).
- In de **Folia van april 2023** bespraken we een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie (COVID-OUT-studie) waaruit blijkt dat behandeling met **ivermectine, metformine of fluvoxamine** progressie naar ernstige COVID-19 **niet** tegenhoudt: de incidentie van hypoxemie, spoedopname, hospitalisatie of sterfte door een COVID-19 infectie was niet lager dan met placebo. Volgens de Belgische leidraden is er in de klinische praktijk geen enkele plaats voor ivermectine of fluvoxamine bij de behandeling van zowel ernstige als niet ernstige COVID-19 (er wordt niets gezegd over metformine)
- In de **Folia van maart 2023** berichtten we dat het EMA een negatief advies had gegeven voor de definitieve vergunning van het antivirale middel **molnupiravir** (Lagrevio®). De firma heeft op 13/03/23 een herziening van dit negatieve advies aangevraagd. Ondertussen heeft het EMA nog geen nieuwe uitspraak gedaan.
- In de **Folia van mei 2023** besloten we dat er voorlopig geen bewezen effectieve medische benadering is voor de preventie of behandeling van **blijvende symptomen na een COVID-besmetting** (“long-COVID”, “post COVID”, “langdurige COVID”).

## Bronnen

- 1 EMA. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants. News 06/06/23.
- 2 Hoge Gezondheidsraad. COVID-19: Vaccinatiestrategie 2023-2024 voor de Belgische bevolking. HGR, Advies 9766 (22/06/23)
- 3 Menegale F et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2023;6(5):e2310650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.10650.
- 4 Wu N. et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023;11: 439–52. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2).
- 5 Bohnert A SB et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. *BMJ* 2023;381:e074521. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074521>.  
Met editorial: Kundi M. Vaccine effectiveness against delta and omicron variants of SARS-CoV-2. *BMJ* 2023;381:p1111. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1111>.
- 6 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075286. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-075286>.
- 7 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of heterologous third dose vaccine schedules against severe covid-19 during omicron predominance in Nordic countries: population based cohort analyses. *BMJ* 2023;382:e074325. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074325>.
- 8 Andersson NW et al. Safety of BA.4-5 or BA.1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075015. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075015>.
- 9 Macartney K en B Liu. Opinion. Why older adults can continue to benefit from covid-19 boosters. *BMJ* 2023;382:p1662. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1662>.

## Tofacitinib (Xeljanz®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De JAK-inhibitor tofacitinib (Xeljanz®) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij falen of intolerantie van andere behandelingen (zie 9.2. Chronische artritis en Folia oktober 2020).

- De indicatie werd uitgebreid naar andere vormen van artritis en colitis ulcerosa.
- **Ernstige ongewenste effecten** (zie “lees meer”) hebben geleid tot beperkingen rond het voorschrijven van JAK- inhibitoren.
- Tofacitinib werd ook als siroop goedgekeurd, een meerwaarde bij de pediatrische indicaties.

### *Nieuwe indicaties*

#### **Reumatologische aandoeningen**

Tofacitinib heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling van **arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en juveniele idiopathische artritis (JIA)** na falen van eerdere behandelingen. De goedkeuring van tofacitinib voor deze nieuwe indicaties is gebaseerd op placebogecontroleerde studies waarvan de resultaten samengevat zijn in de SKP. Naast de tabletvorm werd tofacitinib als siroop goedgekeurd voor de indicatie JIA.

#### **Colitis ulcerosa**

Tofacitinib heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassenen na falen van een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel. De goedkeuring is gebaseerd op drie RCT's (zie “lees meer”).

### *Andere onderzochte indicaties (niet vergund)*

Tofacitinib werd onderzocht voor de behandeling van pneumonie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19.<sup>1</sup> De “levende” WHO richtlijn suggereert tofacitinib niet te gebruiken bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19.<sup>2</sup> Tegelijkertijd geeft de WHO-richtlijn (versie maart 2023) en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 (versie juli 2023) een plaats aan tofacitinib bij deze patiënten wanneer baricitinib en IL-6 inhibitoren niet beschikbaar zijn. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op lage *certainty of evidence*.

### *Veiligheid*

- Studies met tofacitinib wijzen op een hoger risico op ernstige infecties, cardiovasculaire events, veneuze trombo-embolie, kanker en mortaliteit vergeleken met de TNF-inhibitoren (zie “lees meer”). Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) beschouwt dit als een klasse-effect en beveelt aan JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn: zie Folia december 2022.
- Er zijn meldingen van hypoglykemie bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen en van retinale veneuze trombose.<sup>3</sup> Bij patiënten die werden behandeld met tofacitinib zijn fracturen waargenomen.

## **Colitis ulcerosa**

### Werkzaamheid

De medicamenteuze behandeling van colitis ulcerosa bestaat uit 2 fasen: een inductiebehandeling om de ziekte in remissie te brengen en vervolgens een onderhoudsbehandeling.

- Tofacitinib als **inductiebehandeling** werd onderzocht in 2 studies bij patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa na falen van minstens 1 conventionele behandeling zoals corticosteroiden, immuunmodulatoren en/of een TNF-remmer.<sup>4</sup> In beide studies bereikte een hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met 2x10 mg tofacitinib het primaire eindpunt remissie (gebaseerd op de totale Mayo score). Eén studie vond 18.5% remissie in de tofacitinib-groep versus 8,2% in de placebogroep, de andere 16.6% versus 3.6%.
- Patiënten die een respons hadden op de inductiebehandeling werden opnieuw gerandomiseerd in een vervolgstudie die een **onderhoudsbehandeling** met tofacitinib onderzocht.<sup>(4)</sup> Meer patiënten op 2x5

mg of 2x10 mg tofacitinib bereikten remissie vergeleken met placebo na 52 weken behandeling: respectievelijk 34,3%, 40,6% en 11,1%.

### Veiligheid

- In de studies waar inductiebehandeling werd onderzocht, kwamen (ernstige) infecties vaker voor met tofacitinib dan met placebo.

### **Veiligheid: de *Oral surveillance* studie**

De *Oral surveillance* studie heeft geleid tot beperkingen in het voorschrijven van JAK-inhibitoren<sup>5</sup>:

- In deze noninferioriteitsstudie werden 4 362 patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks methotrexaat gerandomiseerd naar 2x5 mg of 2x10 mg tofacitinib of een TNF-remmer. Patiënten **ouder dan 50 jaar met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor** werden geïnccludeerd. De co-primaire eindpunten waren majeure cardiovasculaire complicaties (MACE, *major adverse cardiovascular events*) en kanker (excl. niet-melanoom huidkanker).
- Vijf jaar na de start van de studie werd de dosering verminderd van 2x10 mg naar 2x5 mg tofacitinib, omdat er meer longembolen optraden in de groep op 2x10 mg tofacitinib vergeleken met TNF-remmers. Daarnaast was de mortaliteit hoger in de groep op 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg tofacitinib of een TNF-remmer.
- Na een mediane follow-up van 4 jaar was het risico op **MACE** hoger in de tofacitinib-groep (beide doseringen) vergeleken met de groep op TNF-remmers (3,4% versus 2,5%). Noninferioriteit voor MACE werd aangetoond voor 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg. Dit was niet het geval wanneer er geen rekening werd gehouden met de gegevens bekomen na de omschakeling van 2x10 mg naar 2x5 mg na 5 jaar wegens de eerder vermeldde verhoogde mortaliteit en risico op longembolen. Het ging bij tofacitinib vooral om niet-fataal myocardinfarct en bij TNF-remmers om niet-fatale beroerte.
- Na een mediane follow-up van 4 jaar was het risico op **kanker** hoger in de tofacitinib-groep (beide doseringen) vergeleken met de groep op TNF-remmers (4,2% versus 2,9%). Noninferioriteit voor het risico op kanker werd aangetoond voor 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg.
- Het risico op MACE en kanker was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar.
- Opportunistische infecties (vooral herpes zoster), herpes zoster (ernstig en niet ernstig) en niet-melanoom huidkanker kwamen meer voor bij patiënten op beide doseringen van tofacitinib dan op een TNF-remmer.

### **Referenties**

- 1 Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415.
- 2 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2023;380:p692
- 3 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/xeljanz-h-c-psusa-00010588-202111-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/xeljanz-h-c-psusa-00010588-202111-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf)
- 4 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1723-1736.
- 5 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326.

## Baricitinib (Olumiant®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De JAK-inhibitor baricitinib (Olumiant®) werd 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij falen of intolerantie van andere behandelingen (zie 9.2. Chronische artritis en Folia oktober 2020). De indicatie werd ondertussen uitgebreid naar de behandeling van atopische dermatitis en alopecia areata. Als gevolg van nieuwe gegevens over **ernstige ongewenste effecten** gelden er beperkingen bij het voorschrijven van JAK-inhibitoren.

### *Nieuwe indicaties*

#### **Atopische dermatitis**

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling matige tot ernstige atopische dermatitis enkel bij volwassenen (zie Folia februari 2022).

De goedkeuring is gebaseerd op 3 RCT's waar baricitinib al dan niet in combinatie met lokale corticosteroïden significant beter was dan placebo met aanwijzingen van klinisch relevante verschillen wat betreft werkzaamheid (zie "lees meer") en levenskwaliteit na 16 weken behandeling. De werkzaamheid lijkt aan te houden in vervolgonderzoek met gegevens tot 68 weken.

Baricitinib was ook werkzamer dan placebo in een RCT bij patiënten die eerder faalden op oraal ciclosporine, dit niet verdroegen of die een contra-indicatie voor ciclosporine hadden.

**Conclusie van het BCFI:** er zijn meer gegevens nodig om de precieze risico-batenverhouding van de JAK-inhibitoren bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis te bepalen.

#### **Alopecia areata**

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassenen op basis van twee fase III studies. Het gaat om de eerste fase III studies ooit met gelijk welk geneesmiddel voor deze indicatie. Er was met baricitinib een klinisch relevant verschil voor werkzaamheid vergeleken met placebo (zie "lees meer"). De levenskwaliteit en psychosociale effecten (met uitzondering van de HADS schaal voor angst en depressie) zijn helaas niet onderzocht. Het is momenteel nog onduidelijk of baricitinib langdurig moet ingenomen worden om de hernieuwde haargroei te behouden. Naast de mogelijke ongewenste effecten (zie paragraaf "veiligheid") bij langdurig gebruik, dient rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van deze behandeling.<sup>1,2</sup>

**Conclusie van het BCFI:** gecontroleerd onderzoek in dit zeer weinig onderzocht probleem is toe te juichen. Opvolging op lange termijn voor werkzaamheid en veiligheid is noodzakelijk.

### *Andere onderzochte indicaties (niet vergund)*

Baricitinib is ook onderzocht geweest voor ernstige COVID-19 en systemische lupus erythematoses, maar dit heeft niet geleid tot een vergunning voor deze indicaties. De WHO geeft wel een plaats aan baricitinib bij ernstige COVID-19. Zie "lees meer" voor meer informatie. Een studie bij juveniele idiopathische artritis bevindt zich in de finale fase.

### *Veiligheid*

Studies met de JAK-inhibitor tofacitinib wijzen op een hoger risico op ernstige infecties, cardiovasculaire events, veneuze trombo-embolie, kanker en mortaliteit vergeleken met de TNF-inhibitoren. Preliminaire gegevens met baricitinib wijzen ook in deze richting. Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) beschouwt dit als een klasse-effect en beveelt aan JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn: zie Folia december 2022.

## Atopische dermatitis

## Werkzaamheid

- In twee studies werden 3 groepen vergeleken na 16 weken behandeling: baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Het primaire eindpunt was een globale beoordeling door de behandelaar (*Investigator's Global Assessment* (IGA)-score (range: 0-4) waarbij een IGA-score van 0 of 1 correspondeert met een responder). Het percentage responders was respectievelijk 14%-17%, 11% en 5%.
- In één studie werden baricitinib en placebo met elkaar vergeleken in combinatie met lokale corticosteroiden na 16 weken behandeling. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met 75% verbetering van de *Eczema Area and Severity Index* (EASI)-score ten opzichte van baseline (EASI-75). Het percentage responders was 31%, 24% en 15% in respectievelijk de groep op baricitinib 4 mg + lokale corticosteroiden, baricitinib 2 mg + lokale corticosteroiden en placebo + lokale corticosteroiden.
- In één studie werd baricitinib onderzocht bij falen van oraal ciclosporine of in geval van intolerantie of contra-indicatie ervoor. Het primair eindpunt was het aantal patiënten die EASI-75 bereikten na 16 weken behandeling. Het percentage responders was 31,5%, 28% en 17% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo.

## Alopecia Areata

### Werkzaamheid

- Baricitinib werd onderzocht in 2 fase III studies bij patiënten met ernstige alopecia areata gedefinieerd als een *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score van  $\geq 50\%$ . Een SALT-score van 100 correspondeert met een volledig verlies van hoofdhuidbedekking met haar. Het primair eindpunt was een SALT-score van  $\leq 20$  na 36 weken behandeling. Het percentage patiënten dat een SALT-score van  $\leq 20$  bereikte was 34%, 20% en 4% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo.<sup>1</sup>

### Andere onderzochte indicaties (niet vergund)

- Een aanvraag bij het EMA voor een uitbreiding van de indicatie van baricitinib naar de behandeling van bepaalde gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 werd door de firma ingetrokken. Op het moment van de intrekking werd de risico-batenverhouding door het EMA als negatief beschouwd. Daarentegen, werd baricitinib voor deze indicatie wel goedgekeurd in de Verenigde Staten en wordt het onder bepaalde voorwaarden aanbevolen door NICE in het Verenigd Koninkrijk (off-label gebruik).<sup>3,4</sup>  
In de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 wordt erop gewezen dat de "levende" WHO-richtlijn een plaats geeft aan baricitinib, ondanks de negatieve evaluatie van de EMA. De WHO-richtlijn geeft een sterke aanbeveling voor baricitinib als alternatief voor IL-6 inhibitoren in combinatie met corticosteroiden bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19.<sup>5</sup>
- Na tegenvallende resultaten in studies bij systemische lupus erythematoses<sup>6-8</sup>, besliste de firma om hun programma met baricitinib voor deze indicatie niet verder te zetten.

## Referenties

- 1 King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
- 2 Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1751-1752.
- 3 COVID-19 Update: Baricitinib (Olumiant) FDA-Approved for Treatment of COVID-19 (online only). *Med Lett Drugs Ther*. 2022 Jun 13;64(1652):e2-3
- 4 COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>. Accessed on 09/06/2023
- 5 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2022; 376 :o80 doi:10.1136/bmj.o80
- 6 Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet*. 2023;401(10381):1001-1010.



- 7** Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet.* 2023;401(10381):1011-1019.
- 8** Durcan L, Murphy G. SLE-BRAVE I and II. *Lancet.* 2023;401(10381):972-973.

## Ixekizumab (Taltz®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De IL-17 inhibitor ixekizumab (Taltz®, hoofdstuk 13.3.2.2.7.) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis bij volwassenen. Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019) voor een overzicht van de aanpak van plaque psoriasis. De indicatie werd ondertussen uitgebreid naar **psoriasis bij kinderen, psoriatische artritis en axiale spondyloartritis**. De IL-17 inhibitor secukinumab (Cosentyx®) heeft ook deze indicaties. We verwijzen naar Folia augustus 2021 voor een uitgebreide bespreking en stand van zaken van secukinumab die ook van toepassing is voor ixekizumab. De IL-inhibitoren worden gebruikt na falen van conventionele behandelingen. Er is geen voorkeur tussen de verschillende IL-17 inhibitoren.

Het verhoogd risico op infecties en mogelijk kanker is gekend bij gebruik van IL-inhibitoren. We bespraken de stand van zaken i.v.m. het kankerrisico in Folia september 2021. Voor reumatologische aandoeningen werd er een *number needed to harm* (NNH) berekend van 250 voor één extra geval van kanker vergeleken met placebo. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over het kankerrisico bij psoriasis.

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** De indicatie van ixekizumab (psoriasis) werd uitgebreid naar psoriasis bij kinderen en gewrichtslijden. Het risico op infecties en kanker bij het gebruik van IL-inhibitoren is een aandachtspunt.

## Nieuwe e-learning: FoliaQuiz - Veiligheid van PPI's

Veel Belgen krijgen PPI's voorgeschreven, vaak te langdurig. Is dit gebruik veilig? Wat zijn de risico's op lange termijn? Wat zeggen de laatste studies hierover? En wat kun je hieruit opmaken voor je praktijk?

Test jezelf en versterk je kennis over de veiligheid van PPI's aan de hand van onze nieuwste FoliaQuiz!

Lees zeker ook deze Folia-artikels die je op weg helpen: Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten en Corrigeren voor bepaalde vormen van bias is belangrijk: het voorbeeld van mortaliteit door protonpompinhibitoren.

Doe de FoliaQuiz zomer 2023 en werp een frisse blik op PPI's!

Totale duur: 30 minuten

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

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings.

## Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2023

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen RSV-virus (Arexvy®)

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- avalglucosidase alfa (Nexviadyme®): tekort aan zure  $\alpha$ -glucosidase

### Nieuwigheden in de oncologie

- crisantaspase (Erwinase®) : acute lymfatische leukemie


### Nieuwe vormen

- noscapine-tabletten (Nosca-Mereprine®): hoest

### Nieuwe doseringen

- dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

### Nieuwe indicaties


- bimekizumab (Bimzelx®): axiale spondyloartritis en psoriatische artritis


### Homeopathische nieuwigheden


- Tussioban®: hoest


### Stopzettingen van commercialisatie

- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg)
- lixisenatide (Lyxumia®)
- pramocaine (Nestosyl®)
- progesteron vaginale gel (Crinone®)

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

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 juli op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van september.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 25 augustus aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### vaccin tegen RSV-virus (Arexvy®

Een **eerste vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 14 augustus 2023 beschikbaar in België: **Arexvy®** (hoofdstuk 12.1.1.17., recombinant vaccin op basis van het oppervlakte-eiwit glycoproteïne F).

Arexvy® heeft als **indicatie de preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV bij volwassenen  $\geq$  60 jaar** (samenvatting van de SKP). Arexvy® werd in juni 2023 vergund op Europees niveau via een versnelde evaluatieprocedure (News EMA, 26/4/2023 en EPAR Arexvy®).<sup>1</sup>

**RSV-infecties** zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij jonge kinderen en bij ouderen, vooral kwetsbare ouderen en ouderen met onderliggende cardiopulmonale aandoeningen.

Arexvy® werd bestudeerd in een **gerandomiseerde studie bij  $\approx$  25.000 personen  $\geq$  60 jaar<sup>2</sup>** in 1 RSV-seizoen en met een follow-up van ongeveer 7 maanden. Er waren **slechts 47 gevallen van**

**RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen:** 7 gevallen in de RSV-vaccingroep versus 40 gevallen in de placebogroep (bescherming van 82%, absolute risicoreductie van 0,264%, Number Needed to Vaccinate van 378; primair eindpunt). Er waren **18 gevallen van “ernstige” RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen:** 1 geval versus 17 gevallen (bescherming van 94%, secundair eindpunt). Er waren **122 gevallen van RSV-gerelateerde acute luchtweginfecties:** 27 gevallen versus 95 gevallen (bescherming van 71,7%, secundair eindpunt). (zie verder voor de definiëring van de eindpunten).

De studie toonde goede bescherming tegen zowel het RSV-A- en RSV-B-subtype en in verschillende leeftijdsgroepen. Ongeveer 40% van de geïncludeerde personen had risicofactoren voor RSV-complicaties. Slechts 8% was ouder dan 80 jaar, en immuungecompromitteerde patiënten waren uitgesloten. De studie laat geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden. De studie loopt nog verder om de bescherming over meerdere seizoenen en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen, en om het veiligheidsprofiel beter te definiëren. Ongewenste effecten zijn vooral lokale reacties en moeheid, spierpijn en hoofdpijn binnen de dagen na de injectie.

De **Hoge Gezondheidsraad** stelt momenteel een aanbeveling op over het gebruik van RSV-vaccins bij ouderen (situatie op 31/07/2023). Wanneer deze gepubliceerd wordt, zullen wij daar een Folia-artikel aan wijden. **[aanvulling 15/01/2024:** zie ook de artikels in Folia oktober 2023

“Volwassenen vaccineren tegen RSV? Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad?” en in Folia januari 2024 “Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers”.

Arexvy® bevat het glycoproteïne F (aanwezig op het oppervlak van het RSV-virus), gestabiliseerd in de prefusie-conformatie: “RSVPreF3”. RSVPreF3 is verkregen door recombinant-technologie. AS01E is toegevoegd als adjuvans.<sup>1</sup>

**Nota:** het EMA gaf op 21 juli 2023 een gunstig advies voor de vergunning van een **tweede** vaccin tegen RSV: **Abrysvo®**, voor bescherming tegen RSV van personen  $\geq$  60 jaar, maar ook voor de bescherming van zuigelingen tot de leeftijd van 6 maand door de vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (News EMA, 21/07/23). Ook voor dit vaccin gaat het om een versnelde evaluatie. De Europese commissie moet de finale goedkeuring voor Abrysvo® nog geven (situatie op 31/07/2023).

### Werkzaamheid

De vergunning van Arexvy® is gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij  $\pm$  25.000 volwassenen in 17 landen (met o.a. studiepersonen uit België). De studie is nog lopende, en onderzoekt verder de bescherming van 1 dosis van het vaccin over meerdere RSV-seizoenen, de nood voor een herhalingsinenting en het veiligheidsprofiel. De resultaten over een **follow-up van 6,7 maanden**, dus over 1 RSV-seizoen, zijn beschreven in het EMA-assessment report<sup>1</sup> en zijn in februari 2023 gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup>. Deelnemers werden ingesloten vanaf eind mei 2021 tot eind januari 2022. De studie werd dus uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie wat de resultaten kan hebben beïnvloed door de lager dan verwachte circulatie van het RSV-virus. In het kort over deze studie:

- **Geïncludeerde personen:** 24.960 personen van 60 jaar en ouder (gemiddeld 69,5 jaar; ongeveer 8%  $\geq$  80 jaar). 39% van de personen in de vaccin- en in de placebogroep hadden aandoeningen met verhoogd risico van ernstige RSV-infectie (bv. COPD, hartfalen, diabetes). 1% van de personen woonde in een zorgcentrum.
- Waren **uitgesloten:** immuungecompromitteerde personen, personen met ernstige of niet-stabiele medische aandoeningen, personen met dementie.
- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair.
- **Werkzaamheid** (na mediane follow-up van 6,7 maanden en gemeten vanaf 15 dagen na de injectie)
  - **Primair eindpunt:** er waren **47 gevallen van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen\***: 7 gevallen/12.466 personen in de RSV-vaccingroep (0,056%) versus 40 gevallen/12.494 personen in de placebogroep (0,320%). Dit komt neer op een bescherming van **82,6%** [96,95%-BI van 57,9 tot 94,1]. De absolute risicoreductie bedraagt 0,264% en de Number Needed to Vaccinate (NNV) 378 (bron: GEBU). [\*lage-luchtwegaandoening werd gedefinieerd als minstens 2

lage-luchtwegsymptomen (bv. sputum, hoest, dyspnoe) of -tekenen (bv. wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie) gedurende  $\geq 24$  uur (waarvan minstens 1 lage-luchtweg teken) OF minstens 3 lage-luchtwegsymptomen gedurende minstens 24 uur].

#### – Secundaire eindpunten :

- Er waren **18 gevallen** van **PCR-bevestigde RSV-gerelateerde “ernstige”\*\*\* lage-luchtweg-aandoeningen**: 1 geval/12.466 personen in de RSV-vaccingroep versus 17 gevallen/12.494 personen in de placebogroep. Dit komt neer op een bescherming van **94,1%** [95%-BI van 62,4 tot 99,9]. [\*\* “ernstige” lage-luchtwegaandoening werd gedefinieerd als een lage-luchtwegaandoening met minstens 2 lage-luchtwegtekenen (bv. wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie), die als ernstig werd beschouwd door de onderzoeker OF een lage-luchtwegaandoening met nood voor ondersteunende behandeling (bv. zuurstoftoediening)].
- Er waren **122 gevallen** van **PCR-bevestigde RSV-gerelateerde acute luchtweginfecties\*\*\***: 27 gevallen/12.466 personen in de RSV-vaccingroep versus 95 gevallen/12.494 personen in de placebogroep. Dit komt neer op een bescherming van **71,7%** [95%-BI van 56,2 tot 82,3]. [\*\*\* acute luchtweginfectie werd gedefinieerd als minstens 2 respiratoire tekenen of symptomen (bv. neuscongestie, sputum, hoest, dyspnoe, wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie) gedurende  $\geq 24$  uur OF minstens 1 respiratoir teken of symptoom + 1 systemisch teken of symptoom (bv. koorts, hoofdpijn) gedurende  $\geq 24$  uur].
- De bescherming tegen PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen was telkens hoger dan 80% (1) tegen zowel RSV-A-subtype en RSV-B-subtype; (2) bij personen 60-69 jaar en personen 70-79 jaar en (3) bij personen met onderliggende aandoeningen en bij de personen aangeduid als “pre-frail”. Bij personen > 80 jaar en bij de kwetsbare personen (aangeduid als “frail”) waren er te weinig gevallen om de werkzaamheid adequaat te evalueren. Ook laat de studie geen uitspraak toe over effect op hospitalisatie of overlijden.

## Veiligheid

- **Lokale reacties (vaccin versus placebo)**: pijn ter hoogte van de injectieplaats was meest frequent: 60,9% (versus 9,3%). Andere reacties: erytheem (7,5% versus 0,8%) en zwelling (5,5% versus 0,6%).
- **Systemische reacties (vaccin versus placebo)**: moeheid was meest frequent: 33,6% (versus 16,1%). Andere reacties: koorts (2,0% versus 0,3%), hoofdpijn (27,2% versus 12,6%), spierpijn (28,9% versus 8,2%), gewrichtspijn (18,1% versus 6,4%).
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig en verdwenen binnen de 4 dagen (gemiddelde duur van 1 à 2 dagen).
- In de vaccingroep was er 1 geval van Guillain-Barré-syndroom waarvoor een causaal verband mogelijk wordt geacht, en waren er 2 gevallen van Bell’s palsy (facialisparalyse) met twijfelachtige causaliteit. Post-marketing opvolging is noodzakelijk om oorzakelijkheid en incidentie verder te onderzoeken.

**Dosering**: 1 injectie, intramusculair (bij voorkeur in de deltaspier). De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

**Kostprijs**: € 206,30 voor 1 injectie, niet terugbetaald op 1 augustus 2023.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼▼)

**Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼▼)**, (hoofdstuk 20.3, voor intraveneus infuus, aflevering in het ziekenhuis) is een zuur  $\alpha$ -glucosidase met als indicatie de **langetermijnbehandeling** van patiënten met **tekort aan zure  $\alpha$ -glucosidase** (ziekte van Pompe).

De ziekte van Pompe veroorzaakt een ophoping van glycogeen in verschillende weefsels (hart, longen, spieren) en leidt tot cardiomyopathie, ademhalingsmoeilijkheden en spierzwakte.<sup>1,2</sup>

Volgens de SKP is avalglucosidase alfa even doeltreffend in het verbeteren van de longfunctie als alglucosidase alfa (Myozyme®▼).

De belangrijkste ongewenste effecten zijn **hypersensitiviteitsreacties** (43,5%, anafylaxie bij 2% van de patiënten) en **infuusgerelateerde reacties** (26%). Andere veel voorkomende ongewenste effecten (10%) zijn pruritis, huiduitslag, urticaria, hoofdpijn, moeheid, misselijkheid en rillingen.<sup>2,3</sup>

Toediening thuis is mogelijk, onder toezicht van de behandelend arts.  
Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA ▼) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** een infuus om de 2 weken, dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie SKP)

**Kostprijs:** € 899 voor 1 flacon, terugbetaald in a! op 1 augustus 2023.

## Nieuwigheden in de oncologie

### crisantaspase (Erwinase®)

**Crisantaspase (Erwinase®**, hoofdstuk 13.4, voor intramusculaire of intraveneuze toediening, hospitaalgebruik) is een asparaginase met als indicatie de **behandeling**, in combinatie met andere chemotherapeutica, van patiënten met **acute lymfatische leukemie** die overgevoeligheid hebben ontwikkeld voor asparaginase van *E.coli*.

Het gaat gepaard met ernstige ongewenste effecten, voornamelijk **overgevoeligheidsreacties** en **stollingsstoornissen** (inclusief overlijdens).

**Dosering:** een infuus 3 keer per week gedurende 2 weken, dosis afhankelijk van het lichaamsoppervlak (zie SKP).<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 4229 voor 5 flacons, terugbetaald in a! op 1 augustus 2023.

## Nieuwe vormen

### noscapine-tabletten (Nosca-Mereprine®)

**Noscapine** wordt opnieuw gecommmercialiseerd in de vorm van **tabletten (Nosca-Mereprine®**, hoofdstuk 4.2.1). Het werd eerder gecommmercialiseerd onder de merknaam Noscaflex. Het is ook verkrijgbaar in siroopvorm (Nosca-Mereprine® siroop).

**Het gebruik van antitussiva moet worden vermeden:** hun werkzaamheid is onvoldoende bewezen en ze brengen een risico op soms ernstige ongewenste effecten met zich mee, vooral bij kinderen en ouderen. Ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

**Dosering:** volwassenen: tot 3 keer per dag 15 tot 30 mg

**Kostprijs:** € 8,89 voor 20 tabletten, niet terugbetaald op 1 augustus 2023.

## Nieuwe doseringen

### dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

**Dupilumab** is nu beschikbaar in een dosering van **200 mg/1,14 ml (Dupixent® 200 mg**, hoofdstuk 12.3.2.2.2, voor subcutane injectie). Deze dosering is geschikt voor toediening

- Bij atopische dermatitis, bij adolescenten die minder dan 60 kg wegen en kinderen van 6 maanden tot 5 jaar met een gewicht tussen 5 en 15 kg.
- Bij ernstig astma
  - bij volwassenen of adolescenten die niet worden behandeld met orale corticosteroïden, of wiens asthma niet geassocieerd is met ernstige atopische dermatitis of ernstige neuspoliepen.

- bij kinderen van 6 tot 11 jaar met een gewicht tussen 30 en 60 kg<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 1214,35 voor 2 injecties, terugbetaald in b! op 1 augustus 2023.

## Nieuwe indicaties

### bimekizumab (Bimzelx<sup>®</sup>▼)

**Bimekizumab (Bimzelx<sup>®</sup>▼**, hoofdstuk 12.3.2.2.7, voor subcutane injectie) is een IL-17A- en IL-17F-inhibitor met **nieuwe indicaties bij volwassenen: axiale spondyloarthritis/spondylitis ankylopoetica en psoriatische artritis**. Het had reeds als indicatie de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen.

Gezien het **gebrek aan studiegegevens versus actieve comparator** moet de plaats van bimekizumab bij deze indicaties nog worden bepaald.

Het veiligheidsprofiel komt overeen met dat van IL-17-inhibitoren.

**Dosering:** een injectie van 160 mg om de 4 weken.

**Kostprijs:** € 1860,29 voor een behandeling van 2 maanden, niet terugbetaald voor de nieuwe indicaties op 1 augustus 2023. De behandeling wordt terugbetaald in b! bij matige tot ernstige plaquepsoriasis.

## Homeopathische nieuwigheden

### Tussioban

Tussioban<sup>®</sup> is een homeopathisch geneesmiddel met als indicatie hoest.<sup>1</sup>


Momenteel is er geen enkel valide bewijs dat homeopathische geneesmiddelen beter zouden werken dan een placebo [zie Folia van november 2010 en Folia van januari 2018]. De vereisten voor werkzaamheid en veiligheid voor de goedkeuring van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

## Stopzettingen van commercialisatie

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

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

### alfuzosine 5 mg (Xatral<sup>®</sup> 5 mg Retard)

Alfuzosine, een alfa<sub>1</sub>-blokker gebruikt bij benigne prostaathypertrofie, is niet meer beschikbaar in de 5 mg-dosis. De dosering van 10 mg in 2 giften zal niet meer mogelijk zijn. De inname van 10 mg in 1 dagelijkse gift blijft mogelijk (Xatral<sup>®</sup>  10 mg Uno of generiek), maar de behandeling starten aan volle dosis gaat gepaard met een groter risico van hypotensie.

### lixisenatide (Lyxumia<sup>®</sup>)

De stopzetting van commercialisatie van lixisenatide, een GLP-1-analoog gebruikt bij type 2-diabetes, wordt aangekondigd voor 31 augustus 2023. Andere GLP-1-analogen zijn beschikbaar. Overschakelen gebeurt best in overleg met de diabetoloog.



## pramocaïne (Nestosyl®)

De specialiteit Nestosyl®, een zalf op basis van chloorhexidine, pramocaïne en zinkoxide, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van pramocaïne. Deze zalf werd, zoals de andere lokaal toegepaste middelen bij traumata en veneuze aandoeningen, gebruikt zonder bewezen werkzaamheid.

## Progesteron vaginale gel (Crinone®)

Progesteron vaginale gel wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere specialiteiten op basis van progesteron in de vorm van ovules of zachte vaginale capsules zijn beschikbaar.

## 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.

## Specifieke bronnen

### vaccin virus respiratoire syncytial

- 1 Arexvy®: EPAR. Website EMA. CHMP assessment report (26/04/2023)
- 2 Papi A. et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023;388:595-608 (DOI: 10.1056/NEJMoa2209604).
- 3 ACP Journal Club. In older adults, an AS01E-adjuvanted RSVPreF3 OA vaccine reduced RSV-related lower respiratory tract disease. Annals.org 06/06/2023. Doi: 10.7326/J23-0038.
- 4 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20.

### avalglucosidase alfa

- 1 <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme>
- 3 Nexviadyme®-Samenvatting van de productkenmerken

### crisantaspase

- 1 Erwinase®- Samenvatting van de productkenmerken

### dupilumab

- 1 Dupixent®- Samenvatting van de productkenmerken

### bimekizumab

- 1 <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/rhumatologie-rhumatisme-psoriasique>
- 2 McInnes IB et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2023; 401: 25–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9
- 3 Bimzelx®- Samenvatting van de productkenmerken

### Tussioban®

- 1 Tussioban®- Samenvatting van de productkenmerken

## **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.