


## Folia Pharmacotherapeutica februari 2019

Recente informatie januari 2019  **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- tramadol + dexketoprofen

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide
- dolutegravir + rilpivirine

 **Schrappingen**

- aciclovir voor oftalmologisch gebruik
- codeïne siroop zonder suiker
- daclatasvir
- erythromycine granulaat (zakjes)
- glycine max

**Andere wijzigingen**

- denosumab
- direct werkende antivirale hepatitis C-geneesmiddelen

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

 **Nieuwigheden in de eerste lijn****tramadol + dexketoprofen**

**Advies van het BCFI** Een dergelijke vaste associatie (**Skudexa**<sup>®</sup>, hoofdstuk 8.3.2.) is af te raden. Men kan tramadol moeilijk titreren en de halfwaardetijd van de twee bestanddelen is sterk verschillend. Indien een NSAID aangewezen is, is dexketoprofen geen eerste keuze.

Een nieuwe associatie “tramadol 75 mg + dexketoprofen 25 mg” is gecommmercialiseerd.

**Indicaties in de SKP.** Symptomatische behandeling gedurende korte termijn van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen wanneer een combinatie van tramadol en dexketoprofen noodzakelijk wordt geacht.

**Doeltreffendheid.** Er zijn geen studies uitgevoerd in de ambulante praktijk. De associatie werd vergeleken met beide bestanddelen in monotherapie in twee klinische studies in de postoperatieve setting. Het effect op bepaalde eindpunten met betrekking tot pijn was gunstiger voor de associatie dan voor de twee bestanddelen in monotherapie, maar de associatie gaf geen betere globale patiënttevredenheid.



De associatie tramadol + dexketoprofen werd geëvalueerd in twee klinische studies bij 606 patiënten na abdominale hysterectomie, en bij 641 patiënten na heupprothese. Het primaire eindpunt was de gewogen som van de verschilwaarden van de pijnintensiteit over een interval van 8 uur (SPID<sub>8</sub>), gemeten met een visuele analoge schaal. Hoe hoger de score, hoe hoger de pijnstilling. De associatie was doeltreffender dan dexketoprofen 25 mg of dan tramadol 100 mg (hogere dosis dan in de associatie): gemiddelde SPID<sub>8</sub> 242, 185 en 157 (p < 0,001). Daarentegen bleek de associatie niet doeltreffender voor wat betreft de algemene patiënttevredenheid.<sup>1</sup>

De associatie tramadol + dexketoprofen werd ook vergeleken met de vaste associatie tramadol + paracetamol, met bewezen superioriteit wat betreft pijnverlichting, maar met moeilijk te interpreteren resultaten door de afwezigheid van een gevalideerde drempelwaarde voor het gebruikte eindpunt.



Deze associatie werd vergeleken met tramadol + paracetamol bij patiënten na tandextractie (n=653), in een non-inferioriteitsstudie. Het primaire eindpunt was de pijnverlichting tijdens de 6 uur na toediening van het geneesmiddel (TOTPAR<sub>6</sub>), beoordeeld met behulp van de Verbal Rating Scale (VRS). Non-inferioriteit, en nadien superioriteit, van de associatie tramadol + dexketoprofen ten opzichte van tramadol + paracetamol werden aangetoond: 13 versus 9 punten, verschil van 4 punten (95%-BI 2,6-5,2; p < 0,0001).<sup>2</sup>

**Eliminatie.** De twee bestanddelen hebben een zeer verschillende halfwaardetijd: 1,65 uur voor dexketoprofen, 6 uur voor tramadol (langer bij ouderen).

**Veiligheid.** In de drie klinische studies waren de meest frequente ongewenste effecten gastro-intestinale stoornissen, slaperigheid en duizeligheid. De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen en interacties zijn deze van de twee bestanddelen (zie hoofdstuk 9.1. NSAID's en hoofdstuk 8.3. Opioiden). Bij ouderen is er een verhoging van het risico van gastro-intestinale bloedingen en van nier- en hartfalen door dexketoprofen, en van obstipatie, verwardheid en sedatie door tramadol. Bij gebruik van opioïden kan afhankelijkheid optreden. Het is ook mogelijk dat de patiënt zich niet bewust is van de samenstelling van deze vaste associatie, en bijkomend nog een NSAID neemt.<sup>1-5</sup>

**Prijs.** € 9,76 voor 15 tabletten, niet terugbetaald.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### vaste associatie bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide

**Advies van het BCFI** De associatie bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (**Biktarvy**®▼, hoofdstuk 11.4.3.6.) is een therapeutische optie voor volwassenen met HIV-1-infectie die niet eerder een antiretrovirale behandeling kregen of die virologisch gecontroleerd zijn met een andere antiretrovirale behandeling.

Bictegravir is een nieuw antiretroviraal middel (integrase-inhibitor) dat gebruikt wordt in vaste associatie met emtricitabine + tenofovir alafenamide (reverse-transcriptaseremmers).

**Indicatie volgens de SKP.** Deze associatie heeft als indicatie de behandeling van volwassenen met HIV-1-infectie zonder huidige of eerdere bewijzen van resistentie tegen de klasse van de integrase-inhibitoren, emtricitabine of tenofovir.

**Doeltreffendheid.** Biktarvy® is bij patiënten die niet eerder werden behandeld en bij virologisch gecontroleerde patiënten niet inferieur aan andere antiretrovirale behandelingen om een virale lading van minder dan 50 kopieën/ml (aantal kopieën van HIV-RNA/ml plasma) te bereiken of te behouden.

**Veiligheid.** De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn hoofdpijn, diarree, nausea, moeheid en abnormale dromen (zie ook emtricitabine hoofdstuk 11.4.3.1.1 en tenofovir alafenamide hoofdstuk 11.4.3.1.2). De creatinine- en bilirubineserumconcentraties kunnen licht stijgen.

Biktarvy® is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Bictegravir is een substraat van CYP3A4 en gelijktijdig gebruik van een krachtige inductor van CYP3A4 kan de doeltreffendheid van bictegravir verminderen en resistentie uitlokken. Gelijktijdige behandeling met sint-janskruid of met rifampicine is daarom gecontra-indiceerd. Bictegravir is ook, net als tenofovir, een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

Zoals voor de andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden bij co-infectie met het hepatitis B- of C-virus en bij leverfunctiestoornissen. Tijdens de behandeling is het raadzaam om het gewicht en de lipiden- en glucosesparameters op te volgen, en waakzaam te zijn voor optreden van een eventueel immuunreacteringsyndroom, van osteonecrose of van niertoxiciteit.



- Het immuunreactiveringssyndroom is een geheel van klinische inflammatoire symptomen die enkele weken na de start van een antiretrovirale behandeling kunnen optreden bij sterk immuungedepimeerde HIV-patiënten. Meerdere klinische manifestaties zijn mogelijk: paradoxale verslechtering van een opportunistische infectie tijdens de behandeling, een latente infectie gedemaskeerd door de behandeling, of optreden van inflammatoire of auto-immune aandoeningen.<sup>6</sup>
- Osteonecrose is vastgesteld bij patiënten met gevorderde HIV-infectie en/of langdurig blootgesteld aan een antiretrovirale behandeling. Bijkomende risicofactoren zijn onder andere het gebruik van corticosteroïden en alcoholisme.

Het is niet uitgesloten dat Biktarvy® hematologische, metabole of neurologische stoornissen kan veroorzaken bij kinderen die in utero zijn blootgesteld.

Biktarvy® mag niet samen genomen worden met antacida die magnesium, aluminium of calcium bevatten (interval van enkele uren).<sup>7-9</sup>

**Dosering.** Eén tablet per dag.

**Kostprijs.** De prijs bedraagt € 907,70 voor één maand behandeling, terugbetaling in categorie a (hoofdstuk IV, a priori).

### dolutegravir + rilpivirine

**Advies van het BCFI** De associatie dolutegravir + rilpivirine (**Juluca®**, ▼hoofdstuk 11.4.3.6.) is een therapeutische optie bij patiënten met HIV-1-infectie die virologisch gecontroleerd zijn, en die wensen over te schakelen van tritherapie naar bitherapie, met name om de behandeling te vereenvoudigen, de tolerantie te verbeteren of de kostprijs te verminderen.

Dolutegravir (integrase-inhibitor) en rilpivirine (non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer), die reeds beschikbaar waren als monospecialiteiten, zijn nu als vaste associatie gecommercialiseerd.

**Indicatie volgens de SKP.** Juluca® heeft als indicatie de behandeling van HIV-1-infectie bij volwassenen die virologisch gecontroleerd zijn onder stabiele antiretrovirale behandeling gedurende ten minste zes maanden, zonder antecedenten van virologisch falen en zonder bekende of vermoede resistentie tegen non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers of integrase-inhibitoren.

**Doeltreffendheid.** De associatie dolutegravir + rilpivirine is niet minder doeltreffend gebleken dan een standaard tritherapie bij patiënten zonder antecedenten van virologisch falen, zonder bekende resistentie tegen antiretrovirale middelen en met stabiele virologische status.

**Veiligheid** De voornaamste ongewenste effecten zijn diarree en hoofdpijn (zie ook dolutegravir in hoofdstuk 11.4.3.5. en rilpivirine in hoofdstuk 11.4.3.1.3.).

Beide bestanddelen zijn substraten van CYP3A4, en dolutegravir is ook een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening met bepaalde anti-epileptica, rifampicine of sint-janskruid is gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van een geneesmiddel dat het risico van *torsades de pointes* verhoogt.

Zoals met andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden in geval van co-infectie met hepatitis B- of C-virus. Immuunreactiveringssyndroom of osteonecrose zijn mogelijk (zie hoger, Biktarvy®).

Juluca® mag niet samen met H<sub>2</sub>-antihistaminica, antacida, ijzersupplementen, calcium of multivitaminen worden ingenomen (interval van 6 à 12 uur vóór of 4 uur na inname van Juluca®). Gelijktijdige toediening met PPI's is gecontra-indiceerd.

Juluca® kan de plasmaconcentraties van metformine verhogen; een doseringsaanpassing van metformine is meestal noodzakelijk bij starten en stoppen van de behandeling.

Gebruik tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.<sup>10,11</sup>

**Dosering** Eén tablet per dag

**Kostprijs** De kostprijs bedraagt € 874,29 voor één maand behandeling, terugbetaling in categorie a (hoofdstuk IV, a priori).

## **Schrappingen**

### **aciclovir oftalmologische zalf**

Aciclovir oogzalf (**Zovirax**<sup>®</sup>, hoofdstuk 16.1.3.) is uit de markt genomen. Eén antiviraal middel voor oftalmologisch gebruik blijft beschikbaar: ganciclovir. Antivirale middelen in oogzalf worden aanbevolen bij een acute opstoot van keratitis door *Herpes simplex*. Ze worden ook gebruikt bij bewezen oftalmische zona, maar evidentie in verband met de doeltreffendheid ontbreekt; bij oftalmische zona is orale toediening van antivirale middelen te verkiezen [zie Transparantiefiche Zona, rubriek Oftalmische zona].

### **codeïnesiroop zonder suiker**

De specialiteit Toux-San Codeïne<sup>®</sup> (**Toux-San Codeine**<sup>®</sup>, hoofdstuk 4.2.1.) zonder suiker is uit de markt genomen. Het was de enige beschikbare suikervrije siroop op basis van codeïne. Antitussiva worden niet aanbevolen bij hoest omwille van twijfel over hun doeltreffendheid en omwille van hun ongewenste effecten. Codeïne is gecontra-indiceerd tot de leeftijd van 12 jaar en tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. De ongewenste effecten en contra-indicaties van codeïne zijn deze van de morfinederivaten, en misbruik is mogelijk.

### **daclatasvir**

Daclatasvir (**Daklinza**<sup>®</sup>, hoofdstuk 11.4.5.) is uit de markt genomen. Het werd gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis C. Voor meer info in verband met de behandelingen van hepatitis C, zie ook Folia september 2014 en november 2017 en verder in dit artikel i.v.m. de terugbetaling.

### **erythromycine granulaat (zakjes)**

Erythromycine onder vorm van granulaat (zakjes, voor suspensie) **Erythroforte**<sup>®</sup>, hoofdstuk 11.1.2.1.) is uit de markt genomen. De siroop is de enige nog beschikbare orale vorm. De plaats van erythromycine is sinds de komst van de neomacroliden verminderd: de neomacroliden hebben een gelijkaardig antibacterieel spectrum, een betere resorptie na orale toediening en minder gastro-intestinale ongewenste effecten. Het BCFI herinnert er echter aan dat de macroliden in het algemeen geen eerstekeuze-antibiotica zijn, gezien de hoge resistentie [zie hoofdstuk 11.1.2. in het Repertorium]. Het gebruik van erythromycine als gastroprokineticum is eveneens afgeraden om dezelfde redenen [zie Folia april 2001].

### **glycine max**

Het extract van glycine max (**Gynosoya**<sup>®</sup>, hoofdstuk 6.3.1.4.) is uit de markt genomen. Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel gecommercialiseerd. Fyto-oestrogenen worden gebruikt voor de symptomatische behandeling van perimenopauzale klachten. Ze hebben geen invloed op de botdensiteit. In geval van invaliderende symptomen zijn oestrogenen gedurende een zo kort mogelijke periode de eerste keuze als medicamenteuze behandeling. Ze moeten geassocieerd worden aan een progestageen wanneer de uterus nog ter plaatse is [zie ook hoofdstuk 6.3. in het Repertorium].

## **Andere wijzigingen**

### **denosumab (Prolia<sup>®</sup>): nieuwe indicatie**

Denosumab (Prolia<sup>®</sup>, hoofdstuk 9.5.5.) is een monokonaal antilichaam gebruikt voor de behandeling van osteoporose. Denosumab heeft nu ook als indicatie de behandeling van botverlies geassocieerd aan langdurig gebruik van systemische corticosteroïden bij volwassenen met hoog fractuurrisico. In een studie verhoogde denosumab de botmineraaldichtheid (BMD) meer dan risedronaat. De studie liet echter niet toe na te gaan of denosumab werkzamer was in termen van fractuurpreventie, nochtans de belangrijkste klinische vraag.



Denosumab werd vergeleken met risedronaat bij 795 patiënten tussen 20 en 94 jaar (70% vrouwen), die reeds minstens 3 maanden  $\geq 7,5$ mg prednisolon of een equivalent ervan innamen, of die deze behandeling startten. Het primaire eindpunt was de botmineraaldichtheid (BMD). De behandeling werd twee jaar toegediend, en geassocieerd met minimaal 1000 mg calcium en minimaal 800 IE vitamine D per dag. Zowel in de groep die het corticosteroïd verder nam als in de groep die het corticosteroïd startte, was na 1 jaar en na 2 jaar de toename van de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom hoger met denosumab dan met risedronaat. De studie was niet opgezet om het optreden van fracturen te evalueren.<sup>12</sup>

De risico-batenverhouding van denosumab in zijn verschillende indicaties is niet duidelijk. Vergelijkende studies tussen denosumab en bisfosfonaten met fractuurpreventie als primair eindpunt ontbreken. Er zijn mogelijk ernstige ongewenste effecten [zie ook Folia januari 2017 en de Transparantiefiche Osteoporose ].

### direct werkende antivirale hepatitis C-geneesmiddelen: wijziging van de terugbetaling

Sinds 1 januari 2019 zijn de vergoedingsvoorwaarden van de specialiteiten op basis van direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen versoepeld [zie “Goed om te weten” in dit nummer van de Folia]. Het gaat om de specialiteiten Harvoni®, Sovaldi®, Epclusa®, Vosevi®, Maviret® en Zepatier®: zie hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium).

### Bronnen

- 1 Commission de la transparence, HAS, Skudexum, juni 2016.
- 2 Commission de la transparence, HAS, Skudexum, februari 2018.
- 3 Skudexa, SKP
- 4 Dexkétoprofène + tramadol (Skudexum®) et douleurs aiguës, La Revue Prescrire, 2017 tome 37, n°409, 811-812
- 5 What place is there for tramadol/dexketoprofen ? DTB vol 56, N°6, June 2018
- 6 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27.
- 7 Biktarvy®, SKP
- 8 La Lettre Médicale, volume 42 (ML 1553), n°11
- 9 <https://www.farmacotherapieutischkompas.nl/>
- 10 Juluca®, SKP
- 11 Med Lett Drugs Ther. 2018 Dec 3;60(1561):e202-204
- 12 Prolia®, SKP

### 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.