FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2020

Focus

Nieuwigheden 2014: Stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2014 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

klik hier om direct naar het artikel te gaan

Vitis vinifera
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van Vitis vinifera in de behandeling van veneuze insufficiëntie zeer beperkt is.

Aclidinium
Het BCFI is van oordeel dat aclidinium geen meerwaarde heeft in vergelijking met de andere LAMA's bij de aanpak van COPD, en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel nog verduidelijkt moet worden.

Glycopyrronium + indacaterol
Het BCFI is van oordeel dat de associatie glycopyrronium + indacaterol vergelijkbaar lijkt met de andere associaties LAMA + LABA in termen van werkzaamheid en veiligheid.

Fluticason + vilanterol
Het BCFI is van oordeel dat er zowel bij astma als bij COPD geen argumenten zijn om de associatie fluticason + vilanterol te verkiezen boven de andere associaties ICS + LABA.

Exenatide voor wekelijkse toediening
Het BCFI is van oordeel dat exenatide voor wekelijkse toediening geen duidelijk voordeel biedt ten opzichte van de andere incretinemimetica. Direct vergelijkende gegevens tussen de vormen voor dagelijkse en wekelijkse toediening op klinisch relevante eindpunten ontbreken.

Alogliptine
Het BCFI is van oordeel dat alogliptine, een gliptine (of DPP-4-inhibitor), geen meerwaarde biedt ten opzichte van de andere geneesmiddelen uit dezelfde klasse. Kwaliteitsvolle, direct vergelijkende gegevens tussen de beschikbare moleculen voor de behandeling van diabetes op klinische eindpunten ontbreken.

Canagliflozine
Het BCFI is van oordeel dat het moeilijk is om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. De bemoedigende resultaten (cardiovasculair en renaal voordeel bij hoogrisicopatiënten) die zijn gezien met de gliflozinen mogen de potentieel ernstige risico's van deze klasse niet uit het oog doen verliezen (amputatie, ketoacidose, gangreen van Fournier, hypovolemie).

Cimicifuga racemosa
Het BCFI is van oordeel dat *Cimicifuga racemosa*, voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze, niet aan te bevelen is.

Vitex agnus-castus
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van *Vitex agnus-castus* bij de behandeling van het premenstrueel syndroom zeer beperkt is.

Solifenacine + tamsulosine
Het BCFI is van oordeel dat de associatie solifenacine + tamsulosine niet aangeraden is: deze associatie heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met een α_1-blokker, en de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen.

Avanafil
Het BCFI is van oordeel dat avanafil geen eerste keuze is bij de aanpak van erectiestoornissen.

Nalmefeen
Het BCFI is van oordeel dat nalmefeen slechts een heel beperkte plaats heeft bij de aanpak van alcoholverslaving, evenals de andere geneesmiddelen die hiervoor gebruikt worden.

Vaccin tegen zona
Het BCFI is van oordeel dat het 5 jaar na commercialisering van het vaccin tegen zona Zostavax®, moeilijk blijft om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd, gezien de bescheiden werkzaamheid, de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs van het vaccin.

Clindamycine + tretinoïne
Het BCFI is van oordeel dat de vaste associatie clindamycine + tretinoïne een plaats heeft in de behandeling van milde tot matige papulopustuleuze acne, wanneer niet-antibiotische lokale behandelingen (benzoylperoxide of retinoïd) onvoldoende werkzaam blijken, maar de vaste associatie maakt het onmogelijk om de dosissen van de verschillende componenten aan te passen.

Brimonidine
Het BCFI is van oordeel dat brimonidine enkel een tijdelijke verbetering van het faciaal erytheem geeft en dus een louter symptomatische behandeling is, waarvan onvoldoende duidelijk is of de voordelen opwegen tegen de potentiële nadelen.

Camellia sinensis
Het BCFI is van oordeel dat de zalf op basis van droog extract van *Camellia sinensis* een beperkte plaats heeft als alternatief voor lokale applicatie van imiquimod bij patiënten die een zelfbehandeling wensen voor condylomata acuminata (anogenitale wratten).

Ivacaftor
Het BCFI is van oordeel dat dit eerste geneesmiddel gebruikt voor sommige vormen van mucoviscidose, in monotherapie een beperkte winst geeft bij sommige genmutaties.

Vitis vinifera (Antistax®): hoofdstuk 1.11.

Een **droog extract van Vitis vinifera** (syn. rode wijnstok; **Antistax®**) dat reeds meerdere jaren beschikbaar was als voedingssupplement, werd 5 jaar geleden als geneesmiddel vergund voor de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie (op basis van *well established use*, zie Folia april 2011). De voorbije jaren kwam er geen nieuwe evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van Vitis vinifera beschikbaar.
We beschikken dus nog steeds slechts over tegenstrijdige gegevens over een hoogstens tijdelijke en geringe werkzaamheid op vlak van oedeem van de onderste ledematen en symptomen van veneuze insufficiëntie. Zoals voor de andere venotrope middelen is er geen bewijs van doeltreffendheid op lange termijn op de symptomen of de evolutie van veneuze insufficiëntie (zie Folia november 2014).
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van Vitis vinifera in de behandeling van veneuze insufficiëntie daarom zeer beperkt is. Bij ernstige last ondanks niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. steunkousen) kan een kortdurende behandeling uitgetest worden.

Aclidinium (Bretaris® ▼): hoofdstuk 4.1.2.2.

Aclidinium is een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA), met als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD). De gegevens die sinds de commercialisering gepubliceerd zijn, tonen voor aclidinium een daling van het risico van exacerbaties die een ziekenhuisopname vereisen, maar geen invloed op de evolutie van de ziekte, noch op de mortaliteit. De klinische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel lijken vergelijkbaar met deze van tiotropium. Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar met langwerkende β_2-mimetica (*long-acting β_2-agonist*: LABA) of met andere LAMA's.
Een cardiovasculaire veiligheidsstudie uitgevoerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico werd in 2019 gepubliceerd en concludeert dat de cardiovasculaire veiligheid in het algemeen vergelijkbaar was met placebo. Het aantal cardiovasculaire sterftes was echter hoger met aclidinium.
Het BCFI is van oordeel dat aclidinium geen meerwaarde heeft in vergelijking met de andere LAMA's bij de aanpak van COPD [zie Repertorium hoofdstuk 4.1. en Folia juni 2018], en dat het cardiovasculaire veiligheidsprofiel nog verduidelijkt moet worden. Aclidinium moet tweemaal per dag toegediend worden, terwijl de andere LAMA's slechts eenmaal per dag moeten genomen worden[1-6].

Glycopyrronium + indacaterol (Ultibro®): hoofdstuk 4.1.3.

Ultibro® is een vaste associatie van glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA) en indacaterol, een langwerkend β_2-mimeticum (*long-acting β_2-agonist*: LABA). Het heeft als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD).
Sinds de commercialisering heeft een studie uitgevoerd bij patiënten met matige tot ernstige COPD, met minstens één exacerbatie het vorige jaar, een voordeel getoond van de associatie glycopyrronium + indacaterol ten opzichte van de associatie salmeterol (LABA) + fluticason (inhalatiecorticosteroïd: ICS), met globaal minder exacerbaties en pneumonieën. Er was echter geen verschil in ernstige exacerbaties of mortaliteit[1]. Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een systematische review waarin de associaties LABA + LAMA vergeleken werden met de associaties ICS + LABA[2]. Een associatie LABA + LAMA kan gebruikt worden bij patiënten met ernstige COPD-symptomen en met een hoog risico op exacerbaties, wanneer de bestanddelen onvoldoende werkzaam zijn in monotherapie. Het voordeel is echter vrij gering [zie ook Folia juni 2018 COPD].
Er zijn geen directe vergelijkende studies tussen de verschillende associaties LABA + LAMA. Indirecte vergelijkingen lijken geen verschil in werkzaamheid te tonen op spirometrische of klinische criteria[3].
Het BCFI is van oordeel dat de associatie glycopyrronium + indacaterol vergelijkbaar lijkt met de andere associaties LAMA + LABA in termen van werkzaamheid en veiligheid. Direct vergelijkende gegevens ontbreken echter.

Fluticason + vilanterol (Relvar®): hoofdstuk 4.1.5.

Relvar® is een vaste associatie van fluticason (inhalatiecorticosteroïd: ICS) en vilanterol (langwerkend β_2-mimeticum of *long-acting β_2-agonist*: LABA). Het heeft als indicatie in de SKP de onderhoudsbehandeling van astma vanaf de leeftijd van 12 jaar, wanneer een associatie ICS + LABA aangewezen is. Het heeft ook als indicatie de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) bij patiënten met een ESW < 70% van de voorspelde waarde en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks een onderhoudsbehandeling met bronchodilatoren. Deze associatie mag niet gebruikt worden als *rescue* medicatie (*zo nodig*) bij astma.
Bij zowel astma als COPD lijkt de associatie fluticason + vilanterol iets werkzamer te zijn dan monotherapie, maar niet werkzamer dan de andere associaties ICS + LABA. Wanneer in klinische studies verschillen in werkzaamheid worden gevonden, zijn deze klinisch niet relevant[1-7].
Verschillende studies hebben veiligheidsgegevens gerapporteerd over deze associatie bij COPD:
- De gegevens over het risico op pneumonie zijn niet eenduidig[2,6].
- Een studie vond een verhoogd, hoewel niet significant, risico op overlijden door kanker en overlijden om eender welke reden met deze associatie in vergelijking met standaardzorg[6,8].
- Een cardiovasculaire veiligheidsstudie (SUMMIT) werd uitgevoerd bij patiënten met matige COPD met cardiovasculaire risicofactoren of met voorgeschiedenis van cardiovasculaire events; de patiënten werden gevolgd gedurende 3 jaar. De associatie fluticason + vilanterol werd vergeleken met fluticason, vilanterol en placebo. Er was voor het primaire eindpunt "mortaliteit om eender welke reden" en het samengestelde secundaire eindpunt "cardiovasculaire events", geen statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelingsgroepen. Het aantal pneumonieën was in deze studie iets lager in de groep behandeld met vilanterol alleen[9].
Het BCFI is van oordeel dat er zowel bij astma als bij COPD geen argumenten zijn om de associatie fluticason + vilanterol te verkiezen boven de andere associaties ICS + LABA. Hoewel dit de enige associatie is die eenmaal per dag kan worden toegediend, is er geen bewijs dat dit de therapietrouw of de werkzaamheid verbetert.
Bij astma zijn de associaties ICS + LABA een eerste keuze vanaf de leeftijd van 12 jaar wanneer een onderhoudsbehandeling met een ICS aan lage doses niet voldoende is. Bij COPD hebben de associaties ICS + LABA slechts een beperkte plaats, en vooral bij patiënten met een “astma-COPD-overlap”[zie Folia juni 2018).

Exenatide voor wekelijkse toediening (Bydureon®): hoofdstuk 5.1.6.

Het BCFI is van oordeel dat exenatide voor wekelijkse toediening geen duidelijk voordeel biedt ten opzichte van de andere moleculen uit dezelfde klasse, de GLP-1-analogen (incretinemimetica). De intussen gepubliceerde cardiovasculaire evaluatie lijkt neutraal. Een betere aanvaarding van een wekelijkse toediening door de patiënt is een positief element. De kwaliteit van de direct vergelijkende gegevens tussen de GLP-1-analogen onderling maakt het onmogelijk binnen deze klasse een molecule of een toedieningsschema (dagelijks of wekelijks) aan te duiden dat superieur is aan de andere.

Initiële en huidige indicaties

Exenatide voor wekelijkse toediening behoort tot de geneesmiddelenklasse van de GLP-1-analogen (of incretinemimetica). De indicatie (SKP) is niet gewijzigd sinds de commercialisering. Het wordt, altijd in combinatie met andere geneesmiddelen, als tweede of derde stap voorgesteld bij diabetes mellitus type 2 (zie Folia mei 2019). De afgelopen 5 jaar werden heel wat studies gepubliceerd, zowel over exenatide voor wekelijkse toediening als over de klasse van de GLP-1-analogen, die enige aanvullende informatie aanbrengen.

Stand van zaken over werkzaamheid en veiligheid

Op het vlak van werkzaamheid toont de EXSCEL-studie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico na 3 jaar een neutraal profiel voor exenatide in wekelijkse toediening voor wat betreft cardiovasculaire complicaties, vergeleken met placebo (geen voordeel, maar ook geen verhoogd risico)[1].
Op het vlak van veiligheid zijn er geen specifieke gegevens voor exenatide in wekelijkse toediening. Verschillende elementen die betrekking hebben op de klasse van de GLP-1-analogen in het algemeen, zijn wel het vermelden waard. Naast de ongewenste effecten die al in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn vermeld, is de afgelopen jaren de aandacht gevestigd op bepaalde nieuwe problemen waaronder een verhoogd risico op galstenen bij snel gewichtsverlies.

- Bij combinatie met basale insuline moet het verlagen van de dosis basale insuline (noodzakelijk om het risico op hypoglykemie te verminderen) voorzichtig gebeuren. Er werden immers gevallen van diabetische ketoacidose gemeld, door een te snelle verlaging van de insulinedoses[2].
- Indien pancreatitis optreedt tijdens een behandeling met een GLP-1 analoog, mag geen enkel middel uit deze klasse later nog gebruikt worden[2].
- Er wordt een verhoogd risico van galstenen en een driemaal hoger risico van intestinale obstructie vermeld met de GLP-1-analogen (epidemiologische gegevens of farmacovigilantiegegevens)[3,4]. Dit risico zou verband houden met het vertragend effect op de darmmotiliteit. Voor wat betreft het risico van galstenen zou het effect op het gewicht (gewichtsverlies) ook een rol kunnen spelen. Voorzichtigheid is dus geboden bij een patiënt met snel gewichtsverlies.
- Kankerrisico: geruststellende epidemiologische gegevens[5,6] met de oudste GLP-1-analogen (waaronder exenatide voor tweemaal daagse toediening) voor wat betreft het kankerrisico (borst, pancreas). Een meer recente epidemiologische studie vermeldt een mogelijk verhoogd risico van kanker van de galwegen met de GLP-1-analogen (nietsignificante toename) in vergelijking met andere "add-on" behandelingen voor diabetes[7].

Plaatsbepaling van het BCFI

De kwaliteit van de direct vergelijkende gegevens tussen de GLP-1-analogen onderling maakt het onmogelijk binnen deze klasse een molecule aan te duiden die superieur zou zijn ten opzichte van de andere. De geneesmiddelen met verlengde afgifte (dulaglutide, exenatide voor wekelijkse toediening en semaglutide) lijken minder gastro-intestinale ongewenste effecten te veroorzaken, maar meer reacties ter hoogte van de injectieplaats. Exenatide voor wekelijkse toediening blijft tot 10 weken na stoppen ervan in het lichaam aanwezig, wat de aanpak van ongewenste effecten moeilijker maakt, en afgewogen moet worden tegen het potentiële voordeel op het vlak van therapietrouw[8].

Alogliptine (Vipidia®): hoofdstuk 5.1.7.

Het BCFI is van oordeel dat alogliptine, een "me-too" binnen zijn klasse, geen meerwaarde biedt ten opzichte van de andere gliptinen. Gegevens die een voordeel van de gliptinen aantonen op klinische eindpunten bij diabetes (waaronder de cardiovasculaire en renale complicaties) ontbreken. Hierdoor is een duidelijke plaatsbepaling voor de gliptinen op dit ogenblik niet mogelijk. Wanneer de patiënt onvoldoende onder controle is met dieet- en levensstijlmaatregelen en metformine alleen, stellen de meeste richtlijnen een bitherapie voor van metformine, geassocieerd aan een ander antidiabeticum. Hierbij heeft men de keuze tussen verschillende moleculen, waaronder de gliptinen. Deze keuze wordt vooral bepaald op geleide van het profiel van de patiënt en het verschil in ongewenste effecten tussen de verschillende klassen.

Initiële en huidige indicaties

Alogliptine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliptinen (DPP-4-inhibitoren). De indicatie is sedert de commercialisering niet gewijzigd.

Stand van zaken over werkzaamheid en veiligheid

Bij de commercialisering was reeds gekend dat alogliptine een beperkte hypoglykemiërende werking had, zonder verhoging van het risico van hypoglykemie, noch van het risico van cardiovasculaire complicaties [zie Folia november 2014]. De intussen gepubliceerde gegevens richten zich overwegend op de veiligheid van de gliptinen, in het bijzonder op het risico van hartfalen. De gegevens hierover zijn geruststellend, maar strikte follow-up blijft noodzakelijk bij patiënten met bestaand hartfalen[1].

De publicatie van de cardiovasculaire veiligheidsstudie SAVOR-TIMI had de vrees doen ontstaan dat het gebruik van een ander gliptine, saxagliptine, als "add-on" behandeling, geassocieerd was met een significant verhoogd risico van hospitalisatie voor hartdecompensatie, vergeleken met placebo (relatieve risicotoename van 27%)[2]. Gegevens uit andere gerandomiseerde studies hebben dit verhoogde risico van hartfalen met de gliptinen niet bevestigd, ook niet voor alogliptine[3-5]. Een systematische review met meta-analyse van zowel observationele als gerandomiseerde gegevens vermeldt evenwel een mogelijk verhoogd risico van hartfalen bij het gebruik van gliptinen (waaronder alogliptine), in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten of meerdere cardiovasculaire risicofactoren[6]. Voorzichtigheid en strikte follow-up blijven dus noodzakelijk, vooral bij patiënten met bestaand hartfalen[1].

Farmacovigilantiegegevens tonen een verhoogd risico van darmobstructie met de klasse van de incretines (de gliptinen en de GLP-1-analogen). Vergeleken met andere diabetesbehandelingen zou dit risico 9 keer hoger zijn met de gliptinen[7]. De gegevens over het risico van pancreaskanker zijn geruststellend[8]. Recente epidemiologische gegevens vermelden daarentegen een verhoogd risico (HR = 1,77; 95%-BI 1,04 tot 3,01) van cholangiocarcinoom bij het gebruik van gliptinen, vergeleken met andere "add-on" behandelingen voor diabetes[9].

Canagliflozine (Invokana®): hoofdstuk 5.1.8.

Het is moeilijk om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Canagliflozine is als enige molecule bewezen doeltreffend voor diabetische nefropathie bij diabetespatiënten met macro-albuminurie (zie Folia oktober 2019), maar houdt ook het meest uitgesproken risico in van amputatie (zieFolia augustus 2017 en Folia juni 2020). De bemoedigende voordelen die zijn gezien met de gliflozinen (cardiovasculair en renaal voordeel) bij hoogrisicopopulaties mogen de potentieel ernstige risico's van deze klasse niet uit het oog doen verliezen (amputatie, ketoacidose, gangreen van Fournier, hypovolemie). Bovendien werd het cardiovasculaire voordeel van de gliflozinen niet gezien bij populaties zonder antecedenten van cardiovasculaire events (zie Folia maart 2019). De plaats van de gliflozinen bij diabetes moet de komende jaren nog nader bepaald worden. De heel beperkte gebruikservaring laat een volledige evaluatie van een behandeling die levenslang moet worden genomen, nog niet toe.

Canagliflozine is een antidiabeticum uit de klasse van de gliflozinen (SGLT-2-inhibitoren). Het werd in december 2014 als eerste gliflozine in België gecommercialiseerd. Sinds 2015 hebben verschillende publicaties aanvullende informatie geleverd over canagliflozine en de andere gliflozinen die intussen op de markt zijn gebracht (empagliflozine, dapagliflozine, ertugliflozine).

Initiële en huidige indicaties

Canagliflozine is geregistreerd voor diabetes mellitus type 2 in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline. Er was geen uitbreiding van de indicatie sinds de commercialisering 5 jaar geleden.

Stand van zaken over werkzaamheid

De voornaamste gegevens over de werkzaamheid van canagliflozine komen uit de gerandomiseerde gecontroleerde studies CANVAS[1] en CREDENCE[2].
De CANVAS-studie[1] toont een beperkt cardiovasculair voordeel aan, overwegend bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (of zeer hoog risico) (zie Folia augustus 2017). Een voordeel van canagliflozine en van de gliflozinen in het algemeen voor wat betreft het risico van hospitalisatie voor hartfalen lijkt zich duidelijk af te tekenen (gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies[1,3,4] en epidemiologische gegevens[5,6,7]). Dit houdt mogelijk verband met hun werkingsmechanisme en hun effect op de diurese. Aanvullende studies zijn echter noodzakelijk[8].
De CREDENCE-studie[2] toont een renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met nefropathie in het stadium van macro-albuminurie (zie Folia oktober 2019). Een meta-analyse[9] vermeldt een renaal voordeel in een ruimere populatie, maar aanvullende gegevens zijn wenselijk.

Stand van zaken over veiligheid

Amputatie van de onderste ledematen en gangreen van Fournier zijn weliswaar zeldzaam, maar hebben een belangrijke impact op de patiënt, zodat voorzichtigheid geboden blijft (zie Folia augustus 2017 en september 2019). Het risico van amputatie was het voorwerp van bijkomende analyses. Momenteel is een verhoogd risico aangetoond met canagliflozine in de CANVAS-studie[1] maar ook met ertugliflozine (zie Folia juni 2020). Een post-hoc analyse van de gegevens van de CANVAS-studie vermeldt een meer uitgesproken risico van amputatie in geval van een cardiovasculaire voorgeschiedenis, vergeleken met patiënten in primaire preventie[13].
Wegens het risico van atypische diabetische ketoacidose (d.w.z. zonder uitgesproken hyperglykemie) en het effect op de diurese, met risico van volumedepletie, orthostatische hypotensie en valincidenten, is voorzichtigheid geboden bij kwetsbare patiënten, in het bijzonder oudere personen en in acute situaties. Dit rechtvaardigt ook de stopzetting van de behandeling vóór elke chirurgische ingreep[10,11].
Het verhoogde fractuurrisico bij gebruik van canagliflozine lijkt vooral voor te komen bij oudere patiënten en zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid[12].

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Gliflozinen

Het cardiovasculaire en renale voordeel van de gliflozinen lijkt duidelijk vast te staan in de gepubliceerde klinische studies, maar de beoordeelde populaties zijn streng geselecteerd. Het cardiovasculaire voordeel blijft bescheiden en lijkt beperkt tot patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events. Het renale voordeel moet worden gepreciseerd. Daarenboven zetten de veiligheidswaarschuwingen aan tot voorzichtigheid.

Wij stellen enige variatie vast tussen de recente richtlijnen over de plaats die aan deze geneesmiddelenklasse toegekend moet worden.

- ADA/EASD, in 2018 (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*)[14], legt de nadruk op de aangetoonde voordelen met de gliflozinen en plaatst deze geneesmiddelenklasse als eerste keuze (samen met de klasse van de GLP-1-analogen), vanaf de tweede behandelingsstap van diabetes, van zodra de patiënt een cardiovasculaire voorgeschiedenis en/of diabetische nefropathie heeft, of wanneer het risico van hypoglykemie en/of van effect op het gewicht doorslaggevend is. De hypoglykemiërende sulfamiden worden terzijde geschoven (zie Folia mei 2019).
- NHG, in 2018 (*Nederlands Huisartsen Genootschap*)[15], benadrukt de vele en potentieel ernstige risico's van de gliflozinen, die leiden tot een ongunstige risico-batenverhouding. De gliflozinen maken geen deel uit van de geselecteerde behandelingsopties.
- NICE, in 2019 (*National Institute for Health and Care Excellence*)[16], plaatst de gliflozinen vanaf de tweede behandelingsstap, maar niet als eerste keuze. De voorwaarden voor selectie zijn intolerantie of contra-indicatie voor een hypoglykemiërend sulfamide of een bijzonder risico van hypoglykemie of van de gevolgen daarvan. Cardiovasculaire voorgeschiedenis of nefropathie behoren niet tot de selectiecriteria.

Canagliflozine

Het is moeilijk om de precieze plaats van canagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Het cardiovasculaire voordeel lijkt meer uitgesproken met canagliflozine en empagliflozine dan met dapagliflozine (zie Folia mei 2019), en het risico van amputatie is meest uitgesproken met canagliflozine (zie Folia augustus 2017). Het profiel van de patiënten die in deze studies waren opgenomen, zou, althans gedeeltelijk, de verschillen kunnen verklaren. Een renaal voordeel is momenteel enkel met canagliflozine aangetoond.
Het BCFI oordeelt dat canagliflozine geen belangrijke voordelen biedt vergeleken met de andere geneesmiddelen uit deze klasse.

Cimicifuga racemosa (Donafyta Meno®): hoofdstuk 6.3.7.

Het BCFI blijft van oordeel dat *Cimicifuga racemosa*, voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze, niet aan te bevelen is. De evidentie van werkzaamheid is beperkt. Een meta-analyse (2016; n = 501)[1] laat nog steeds niet toe te concluderen dat *Cimicifuga racemosa* werkzamer is dan placebo bij de behandeling van warmte-opwellingen te wijten aan de menopauze. Bovendien heeft het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) gewezen op een risico van ernstige leverschade, allergische reacties en gastro-intestinale stoornissen.[2,3] De risico-batenverhouding van *Cimicifuga racemosa* is daarom ongunstig.

Vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®): hoofdstuk 6.9.

Het BCFI blijft van oordeel dat de plaats van *Vitex agnus-castus* bij de behandeling van het premenstrueel syndroom zeer beperkt is. De nieuwe gepubliceerde studies zijn van lage kwaliteit en laten niet toe te concluderen dat *Vitex agnus-castus* werkzamer is dan placebo.[1,2] Het BCFI herinnert eraan dat vanwege de dopaminerge en oestrogene effecten van *Vitex agnus-castus*, interacties met dopamine-agonisten en antagonisten, oestrogenen en antioestrogenen niet uitgesloten kunnen worden. Bovendien is voorzichtigheid geboden bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) oestrogeendependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom). *Vitex agnus-castus* is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Solifenacine + tamsulosine (Vesomni®): hoofdstuk 7.2.3.

Vesomni® is een vaste associatie van solifenacine (anticholinergicum) en tamsulosine (α_1-blokker) met als indicatie in de SKP de behandeling van benigne prostaathypertrofie wanneer monotherapie onvoldoende werkzaam is. In 2014 was er geen bewijs van superioriteit van de associatie van deze 2 actieve bestanddelen in vergelijking met een α_1-blokker in monotherapie bij urinaire klachten. Sindsdien zijn er geen nieuwe studies die een klinisch relevant verschil in werkzaamheid tonen. Het veiligheidsprofiel is dat van de twee moleculen, met onder meer anticholinerge effecten.
Het BCFI is van oordeel dat de associatie solifenacine + tamsulosine niet aangeraden is: deze associatie heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met een α1-blokker, en de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen. Bovendien laat een dergelijke vaste associatie niet toe om de dosering voor elk van de bestanddelen aan te passen.[1,2]

Avanafil (Spedra®): hoofdstuk 7.3.1.

Avanafil (Spedra®) is een fosfodiësterase type 5-inhibitor met als indicatie erectiestoornissen. Sinds de commercialisering zijn er nog steeds geen vergelijkende studies met andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dit van de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren.
Het BCFI is van oordeel dat avanafil geen eerste keuze is bij de aanpak van erectiestoornissen: het heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren en het is duidelijk duurder dan de meeste andere moleculen in deze klasse.[1,2]

Nalmefeen (Selincro®): hoofdstuk 10.5.1.

Nalmefeen (Selincro ®) wordt gebruikt om het alcoholgebruik bij alcoholafhankelijke patiënten te verminderen.[1,2] In 2014 wezen we op de beperkte evidentie van doeltreffendheid van nalmefeen ten opzichte van placebo (vermindering van het aantal dagen met hoog alcoholverbruik met minder dan 2 dagen per maand) en het gebrek aan vergelijking met andere behandelingen voor alcoholverslaving. Een meta-analyse die de verschillende medicamenteuze benaderingen evalueert, bevestigt dat nalmefeen een beperkte superioriteit heeft ten opzichte van placebo maar dat de studies een hoge uitval vaststellen en dat er vrij veel ongewenste effecten optreden.[3]
Het BCFI blijft van oordeel dat nalmefeen slechts een heel beperkte plaats heeft bij de aanpak van alcoholverslaving, evenals de andere geneesmiddelen die hiervoor gebruikt worden. De psychosociale aanpak behoudt de belangrijkste plaats.

- In 2014 beschikten we over 2 RCT's met grote uitval over 6 maanden ; ze toonden een vermindering van het aantal dagen met hoog alcoholverbruik met minder dan 2 dagen per maand (zie Folia juni 2014) .
- In 2018 verscheen een systematische review (Palpacuer C. et al) met meta-analyses van dubbelblinde RCT's, om de doeltreffendheid na te gaan van nalmefeen, naltrexon, acamprosaat, baclofen en topiramaat ten opzichte van placebo ("directe meta-analyse") en onderling te vergelijken ("netwerk-meta-analyse").[3] Het primaire eindpunt was de totale alcoholconsumptie. Er werden ook gegevens verzameld in verband met (potentieel ernstige) ongewenste effecten, studie-uitval en mortaliteit.
- In de systematische review werden 32 dubbelblinde RCT's met 6.036 deelnemers geïncludeerd. Geen enkele studie vergeleek nalmefeen, naltrexon, acamprosaat, baclofen en topiramaat onderling. In 81% van de studies was er een risico van onvolledige resultaten, in 53% was er een risico van selectief rapporteren van resultaten.
- Uit de resultaten van de directe meta-analyse bleek dat nalmefeen enerzijds iets meer effect had dan placebo op de totale alcoholconsumptie (TAC) (standard mean deviation = -0,19; 95% BI = -0,29 tot -0,10), maar anderzijds was er een hogere studie-uitval. Er werd met nalmefeen ook een hoger risico van ongewenste effecten vastgesteld (OR=2,00; 95% BI 1,52 tot 2,65). Er werden geen studies gevonden die nalmefeen rechtstreeks vergelijken met een andere medicamenteuze optie.
- Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies werden de middelen indirect met elkaar vergeleken op basis van studies die elk middel vergeleken met placebo. Uit de resultaten van deze netwerkmeta-analyse bleek dat topiramaat superieur was aan nalmefeen, naltrexone en acamprosaat - die onderling niet verschilden op het vlak van werkzaamheid.
- De ongewenste effecten van nalmefeen zijn vergelijkbaar met die van naltrexon: slapeloosheid, hoofdpijn, vertigo en nausea. Zeldzamer zijn hallucinaties en verwardheid. In 2017 werd diarree als ongewenst effect toegevoegd aan de SKP, in 2018 myalgie.[2,4]
- Nalmefeen kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en het besturen van machines.
- De auteurs besluiten dat er geen goed wetenschappelijk bewijs is voor het nut van nalmefeen, naltrexone, acamprosaat,

baclofen (off-label) of topiramaat (off-label) om het problematisch drinken bij patiënten met alcoholafhankelijkheid tegen te gaan. Sommige behandelingen tonen misschien een kleine tot matige afname van het drinken, maar dit is in studies met een hoog risico op bias. Nergens werd een positief effect gezien op de bredere gezondheidsindicatoren (zoals alcoholabstinentie).

Vaccin tegen zona (Zostavax®): hoofdstuk 12.1.1.9.

Het vaccin Zostavax®, op basis van levend verzwakt virus, heeft als indicatie in de SKP de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie vanaf de leeftijd van 50 jaar. In de eerste jaren na toediening vermindert vaccinatie het risico van herpes zoster met ongeveer 50%, maar de winst is in absolute cijfers beperkt (studie bij 60-plussers). Opvolgstudies geven aan dat 8 jaar na vaccinatie de bescherming tegen herpes zoster nog hooguit 20 à 30% bedraagt, of zelfs volledig verdwenen is. Enkele meldingen van fataal verlopende herpes zoster na toediening van Zostavax® aan immuungecompromitteerde patiënten versterken de contra-indicatie voor deze groep. Zostavax® en het 23-valent pneumokokkenvaccin kunnen tegelijkertijd worden toegediend, in tegenstelling tot de aanbeveling van 5 jaar geleden. De adviezen over vaccinatie tegen zona variëren wereldwijd, maar het recombinant vaccin tegen zona (Shingrix®, niet beschikbaar in België) krijgt gunstiger beoordelingen dan Zostavax®. De Belgische Hoge Gezondheidsraad beveelt systematische vaccinatie in geen enkele leeftijdsgroep aan.
Het BCFI is van oordeel dat er anno 2020 niets wijzigt aan het standpunt over Zostavax® beschreven in de Folia van april 2018: "Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin, met de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd. Bij 80-plussers is de ziektelast door zona het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.".[1-16]

Initiële en huidige indicaties

De indicatie van Zostavax® is niet gewijzigd sinds de commercialisering in 2014. De indicatie in de SKP is de "preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster", en dit bij personen vanaf de leeftijd van 50 jaar.[1,2] Het vaccinatieschema bestaat uit een eenmalige subcutane injectie. De kostprijs bedraagt 137,40 euro (niet terugbetaald; situatie op 01/06/20).

Stand van zaken over werkzaamheid

- We vonden geen nieuwe placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies met Zostavax®.
- De *Cochrane review* (update 2019) over vaccins ter preventie van herpes zoster bij oudere volwassenen[3] rapporteert voor Zostavax® de **bescherming tegen herpes zoster tot 3 jaar na vaccinatie**. Dat is de duur van de follow-up in de oorspronkelijke publicatie van de *Shingles Prevention Study* (2005), uitgevoerd bij 38.546 60-plussers. Na een follow-up van 3 jaar werd ten opzichte van placebo een daling van de incidentie van herpes zoster gevonden met 51% (d.w.z. 51% bescherming). In absolute cijfers betekent dit een daling van 2% na 3 jaar (33/1.000 vs. 16/1.000), m.a.w. 50 zestig-plussers dienden te worden gevaccineerd om, ten opzichte van placebo, één bijkomend geval van herpes zoster te voorkomen (*Number Needed to Treat* of NNT = 50 na 3 jaar). De bescherming tegen herpes zoster was duidelijk lager bij de 70-plussers dan bij de 60- tot 70-jarigen.
- Er zijn **langduriger follow-upgegevens** gepubliceerd. Volgens de auteurs van de *Cochrane review* (update 2019)[3] suggereren de beschikbare gegevens dat het vaccin gemiddeld 5 jaar beschermt tegen herpes zoster (op basis van de *Short-Term Persistence Substudy* van de *Shingles Prevention Study*[4]), maar ze benadrukken dat deze gegevens voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Uit nog langduriger follow-upgegevens van de *Shingles Prevention Study* (die niet in rekening worden genomen in de *Cochrane Review* 2019) en enkele observationele studies blijkt dat de bescherming tegen herpes zoster na 8 jaar nog hooguit 20 à 30% bedraagt of zelfs volledig verdwenen is.[5-9]
- De *Cochrane review* (update 2019) gaat enkel over de preventie van herpes zoster. Er is een *Cochrane review* van 2011[10] over vaccinatie ter **preventie van postherpetische neuralgie** (PHN, gedefinieerd als persisterende neuralgie tot minstens 120 dagen na optreden van de rash), met de *Shingles Prevention Study* als enige geïncludeerde studie. Na een follow-up van 3 jaar werd ten opzichte van placebo een daling van de incidentie van post-herpetische neuralgie gevonden met 69% (d.w.z. 69% bescherming). In absolute cijfers betekent dit een daling van 0,2% na 3 jaar (3/1.000 vs. 1/1.000, m.a.w. NNT = 500 na 3 jaar). De auteurs onderzochten ook of er bij de personen die herpes zoster ontwikkelden, een verschil was in optreden van PHN tussen de gevaccineerden en de niet-gevaccineerden. Het verschil (incidentie 5,4% resp. 8,4%; relatief risico van 0,69) was statistisch gezien niet significant. De auteurs besluiten dat het effect van Zostavax® op optreden van

PHN een gevolg is van de bescherming tegen herpes zoster, maar dat er geen bewijs is dat Zostavax® beschermt tegen PHN eens herpes zoster is ontwikkeld. Er is gesuggereerd dat de bescherming tegen PHN langer zou aanhouden dan deze tegen herpes zoster, maar de kwaliteit van de evidentie daarover is laag, en verder onderzoek is noodzakelijk om een uitspraak daarover te doen.[6,9]

- **Er is ook een recombinant zostervaccin Shingrix®**, met een vaccinatieschema van 2 intramusculaire injecties (schema 0 – 2 à 6 maand) [***Nota**: Shingrix® is in Belgie niet gecommercialiseerd (situatie op 01/07/20). Commercialisering wordt niet voorzien vóór 2023*]. Indirecte vergelijkingen suggereren dat de bescherming tegen herpes zoster groter is voor Shingrix® dan voor Zostavax® (ten koste van meer lokale ongewenste effecten). Enkel direct vergelijkend onderzoek kan daarover een finale uitspraak doen. Of Shingrix® meer bescherming biedt tegen postherpetische neuralgie dan Zostavax®, en of het werkzamer is bij 70-plussers, zoals is gesuggereerd, vereist meer onderzoek. Met Shingrix® blijkt de bescherming hoog te blijven in de eerste vier jaar na vaccinatie, maar langere follow-up is noodzakelijk.[3,7-9,11]

Stand van zaken over veiligheid

- Zostavax® is **gecontra-indiceerd bij patiënten met immuundepressie**. Drie case-reports[12-14] melden fataal verlopende herpes zoster, geïnduceerd door de virusstam in het vaccin, na vaccinatie van een immuungecompromitteerde patiënt. De rapporten waren aanleiding om in de SKP van Zostavax® deze contra-indicatie nog sterker te benadrukken.
- **Vergissingen** zijn gerapporteerd waarbij aan kinderen Zostavax® (hoge concentratie aan verzwakte virussen) werd toegediend in plaats van een vaccin tegen varicella (Varilrix®, Varivax®: lage concentratie aan verzwakte virussen)[15].
- Bij de commercialisering van Zostavax® werd afgeraden om dit vaccin **tegelijkertijd met het 23-valent pneumokokkenvaccin** toe te dienen omdat een kleinschalige klinische studie een verminderde immunogeniciteit van Zostavax® had getoond bij gelijktijdige toediening. Ondertussen toonde een cohortstudie geen verschil in de incidentie van herpes zoster tussen personen die beide vaccins tegelijkertijd hadden gekregen (n=16.532) en personen die Zostavax® 1 maand tot 1 jaar na het 23-valent pneumokokkenvaccin hadden gekregen (n=18.493). Gelijktijdige toediening wordt niet meer afgeraden[1,2].

Adviezen in België en wereldwijd

- De **Belgische Hoge Gezondheidsraad** (advies 2017)[8] beveelt systematische vaccinatie van volwassenen tegen zona niet aan, maar stelt dat vaccinatie op individuele basis "in overweging kan worden genomen" bij personen tussen 65 en 79 jaar (of vanaf de leeftijd van 50 jaar in geval van voorziene immuunsuppressieve behandeling). Voor een gedetailleerde bespreking van dit advies, zie Folia april 2018.
- **Elders in de wereld** variëren de adviezen over vaccinatie tegen zona.
  - De Nederlandse Gezondheidsraad[9] beveelt vaccinatie met Zostavax® niet aan, maar staat in het advies van 2019 wel gunstig tegenover vaccinatie van 60-plussers met het recombinant vaccin Shingrix® (zie hoger, ook in Nederland is dit vaccin niet beschikbaar).
  - In het Verenigd Koninkrijk (enkel Zostavax® beschikbaar), Australië[16] (enkel Zostavax® beschikbaar), de Verenigde Staten (Zostavax en Shingrix® beschikbaar) en Canada (Zostavax® en Shingrix® beschikbaar) wordt systematische vaccinatie van oudere volwassenen tegen zona aanbevolen. In de Verenigde Staten en Canada is Shingrix® de eerste keuze.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- Wegens het blijvend gebrek aan gegevens over Zostavax® bij 80-plussers en de kortdurende bescherming wijzigt het BCFI anno 2020 niets aan zijn standpunt in de Folia van april 2018:
  "Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin [*Zostavax®*]*, met de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd. Bij 80-plussers is de ziektelast door zona het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is. Vaccineren voorafgaand aan een immunosuppressieve behandeling is een interessante denkpiste, maar gezien het gebrek aan gegevens over werkzaamheid en concrete winst in het voorkómen van ernstige vormen van zona, is het onmogelijk om een concrete aanbeveling te formuleren."*

Clindamycine + tretinoïne (Treclinax®): hoofdstuk 15.5.6.

Het BCFI is van oordeel dat de vaste associatie clindamycine + tretinoïne een plaats heeft in de behandeling van milde tot matige papulopustuleuze acne, wanneer niet-antibiotische lokale behandelingen (benzoylperoxide of retinoïd) onvoldoende werkzaam blijken. Wanneer een lokaal antibioticum noodzakelijk is in de behandeling van acne, wordt aangeraden dit steeds te combineren met benzoylperoxide of een retinoïd om de werkzaamheid van de behandeling te verhogen en resistentieproblemen te beperken. De vaste associatie maakt het onmogelijk om de dosissen van de verschillende componenten aan te passen.
De concentratie tretinoïne in de vaste associatie (0,025%) is deze die volgens de NHG-richtlijn aangeraden wordt bij personen met een gevoelige huid; standaard wordt daar een concentratie van 0,05% aangeraden; bij personen met een zeer gevoelige huid wordt een concentratie van 0,01% of applicatie om de 2 dagen voorgesteld. Een ander nadeel van deze combinatie is dat het antibioticum mogelijk langer dan aangeraden (max. 4 maanden) zal worden voorgeschreven. Anderzijds kan de vaste combinatie van deze 2 geneesmiddelen de therapietrouw verbeteren.
Clindamycine 1% is volgens BAPCOC de eerste keuze als lokaal antibioticum in deze indicatie. BAPCOC spreekt zich niet uit over de plaats van de vaste associatie clindamycine + tretinoïne (zie BAPCOC 11.5.3.1.).[1-3]

Brimonidine (Mirvaso®) : hoofdstuk 15.6.

Er zijn geen nieuwe gegevens over de werkzaamheid van brimonidine voor dermatologisch gebruik (Mirvaso®) voor de symptomatische behandeling van erytheem in het aangezicht bij rosacea. Het heeft geen effect op de inflammatoire letsels en de teleangiëctasieën.
Wel zijn er de voorbije jaren meer gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd: vooral exacerbatie van rosacea (komt bij 16% van de patiënten voor bij te snel opbouwen van de behandeling)[1-3] en verbleking van de huid[4], maar ook allergische contactdermatitis. Zeer zelden komen systemische ongewenste effecten (bradycardie, hypotensie en duizeligheid, allergie en angio-oedeem) voor; in de meeste gevallen na applicatie op geïrriteerde of beschadigde huid (inclusief na zonnebrand of lasertherapie).[3,5-7]
Er wordt eveneens gewaarschuwd voor tal van potentiële interacties, onder andere met andere geneesmiddelen die invloed hebben op het adrenerge systeem (sympathicomimetica, clonidine, chloorpromazine, methylfenidaat), bloeddrukverlagende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.[2,3,8] Het gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva, mianserine en mirtazapine is zelfs gecontra-indiceerd.[8]
Het BCFI is van oordeel dat brimonidine enkel een tijdelijke verbetering van het faciaal erytheem geeft en dus een louter symptomatische behandeling is, waarvan onvoldoende duidelijk is of de voordelen opwegen tegen de potentiële nadelen. Bij aanwezigheid van inflammatoire letsels moeten andere topische producten gebruikt worden, zoals metronidazol en azelaïnezuur, waarmee een ruime gebruikservaring bestaat[9], of sinds enkele jaren ook ivermectine.

Camellia sinensis (Veregen®): hoofdstuk 15.12.

Er is geen nieuwe evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van een zalf op basis van droog extract van Camellia sinensis (Veregen®) voor de behandeling van condylomata acuminata (anogenitale wratten). De werkzaamheid ervan is dus nog steeds enkel aangetoond ten opzichte van placebo en er zijn nog steeds geen vergelijkende studies uitgevoerd ten opzichte van andere lokale behandelingen (podofyllotoxine, imiquimod). Het gebruik ervan is in verschillende richtlijnen opgenomen als een optie naast podofyllotoxine (niet beschikbaar in België) en imiquimod, zonder duidelijke voorkeur voor één van deze 3 behandelingen[1-3]. Volgens La Revue Prescrire en Farmacotherapeutisch Kompas is het slechts derde keuze na podofyllotoxine en imiquimod[4-5].
De zalf wordt best niet gebruikt door zwangere vrouwen, patiënten met onderdrukte immuniteit en patiënten met leverfunctiestoornissen. Lokale ongewenste effecten zijn frequent en soms ernstig. De zalf kan het rubber van condooms en pessaria aantasten.
Het BCFI is van oordeel dat de zalf op basis van droog extract van *Camellia sinensis* een beperkte plaats heeft als alternatief voor lokale applicatie van imiquimod bij patiënten die een zelfbehandeling wensen voor condylomata acuminata (anogenitale wratten).

Ivacaftor (Kalydeco®) : hoofdstuk 20.3

Ivacaftor (Kalydeco®) is een weesgeneesmiddel. Het was de eerste molecule gebruikt voor de basisbehandeling van mucoviscidose met specifieke mutaties in het G551D-gen dat codeert voor het CFTR-eiwit en voorkomt bij 5% van alle gevallen van mucoviscidose. Sinds 2014 werden de indicaties uitgebreid naar kinderen onder de 6 jaar en naar bijkomende mutaties van het CFTR-eiwit. Een *Cochrane Review* uit 2019 (Skilton et al) besluit dat ivacaftor, als **monotherapie**, een beperkte impact heeft op klinisch relevante eindpunten, zoals overleving, levenskwaliteit en longfunctie, en dit bij kinderen boven de 6 jaar en volwassenen met mucoviscidose met de G551D mutatie.
Het BCFI maakt de bedenking dat in **monotherapie** ivacaftor voorlopig een onduidelijke plaats heeft en enkel een bewezen, beperkt effect op mucoviscidose met G551D mutatie vanaf de leeftijd van 6 jaar. Men moet rekening houden met de hoge kostprijs en de onduidelijkheid over ongewenste effecten op lange termijn. Daartegenover staat dat, **in combinatie met andere middelen** (lumacaftor (vaste associatie ivacaftor + lumacaftor: Orkambi®) en tezacaftor (niet beschikbaar in België)) er wel aanwijzingen zijn van een gunstig effect bij mucoviscidose met een F508del-mutatie (de meest voorkomende mutatie, in ongeveer 90% van de gevallen), maar verder degelijk uitgevoerd onderzoek en langere follow-up zijn nodig vooraleer het mogelijk is de juiste plaats van deze combinaties te bepalen[1-7].

Initiële en huidige indicaties

Ivacaftor (Kalydeco®) kwam in 2014 op de Belgische markt voor de behandeling van mucoviscidose met G551D-mutatie in het gen dat codeert voor het CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) -eiwit, betrokken bij de aanmaak van mucus (5% van alle gevallen van mucoviscidose). In de klinische studies bij patiënten met G551D-mutatie leidde ivacaftor tot een verbetering van de éénsecondewaarde en een vermindering van het aantal exacerbaties van longlijden, maar zonder een effect op het aantal hospitalisaties en de nood voor intraveneuze antibioticabehandelingen. De effecten op lange termijn waren niet duidelijk, waardoor de conclusie van het BCFI was dat de plaats van dit weesgeneesmiddel nog niet duidelijk was.

Sinds zijn introductie zijn de indicaties voor ivacaftor (Kalydeco®) uitgebreid qua leeftijdsgrens, soort mutatie van het CFTR-gen en combinatietherapie[1,2]. De indicaties in de huidige SKP zijn de volgende:

- Behandeling vanaf de leeftijd van 6 maanden van mucoviscidose met één van volgende specifieke klasse III mutaties (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R).
- Behandeling van mucoviscidose met de R117H mutatie vanaf de leeftijd van 18 jaar.
- In combinatie met tezacaftor (in België niet gecommercialiseerd), behandeling van mucoviscidose met homozygote F508del mutaties en heterozygote F508del mutaties in combinatie met andere mutaties, vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Meer dan 1.900 mutaties in het CFTR-gen werden tot nog toe beschreven. Zij worden onverdeeld in 6 klasses die worden bepaald door het defect dat ze veroorzaken in de CFTR-aanmaak, het transport, de werking en de stabiliteit van het eiwit[3]. Tot 90% van de mucoviscidose patiënten hebben een F508del klasse II mutatie. 5% hebben een G551D-klasse III-mutatie. De R117H-klasse IV-mutatie komt voor bij 0,7% van de patiënten.
De werking van ivacaftor is gericht op het verbeteren van de functie van het CFTR-eiwit (zogenaamde potentiator). Andere middelen, zoals lumacaftor (in België beschikbaar in vaste combinatie met ivacaftor: Orcambi®), tezacaftor (niet beschikbaar in België) en recentelijk ook elexacaftor (niet beschikbaar in België) corrigeren het eiwit (zogenaamde correctors).

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

Ivacaftor in monotherapie

In 2019 verscheen een Cochrane review (Skilton et al) die onderzocht in welke mate ivacaftor overleving, levenskwaliteit en longfunctie bij personen met mucoviscidose beïnvloedt[4]. Vijf RCTs (447 deelnemers met verschillende mutaties) werden geïncludeerd die ivacaftor vergeleken met placebo bij F508del (klasse II), G551D (klasse III) en R117H (klasse IV) mutaties, gedurende een periode van 4 tot 48 weken. De kwaliteit van bewijs was matig tot laag, vooral door onvolledige en niet precieze resultaten.
De auteurs concludeerden dat ivacaftor een klinisch relevante impact had op de eindpunten op 24 en 48 weken in kinderen boven 6 jaar en volwassenen met mucoviscidose met G551D mutatie. Zij vonden geen overtuigend bewijs van klinisch effect op de eindpunten bij patiënten met mucoviscidose met F508del mutatie, de meest voorkomende mutatie bij mucoviscidose, en met R117H mutatie.

Ivacaftor in combinatie met lumacaftor en tezacaftor

In 2018 verscheen een Cochrane review (Southern et al) die ivacaftor in combinatie met de correctors lumacaftor of tezacaftor

vergeleek met placebo bij patiënten met mucoviscidose met klasse II CFTR-mutaties (vooral F508del-mutatie)[5]. Uit de review van zes RCT's (1.898 deelnemers) blijken beide combinaties kleine verbeteringen in levenskwaliteit (matige bewijskracht) en longfunctie (hoge bewijskracht) te geven, en een vermindering van het aantal exacerbaties van longlijden (matige bewijskracht). De combinatie van lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) was geassocieerd met een voorbijgaande verhoging van de kortademigheid bij de start van de therapie en een verhoogde bloeddruk op lange termijn.
De meest voorkomende ongewenste effecten van ivacaftor zijn hoofdpijn, orofaryngeale pijn, bovenste luchtweginfecties, gastro-intestinale ongemakken, artralgie en duizeligheid. Er zijn meldingen van verstoorde leverfunctie, waarvoor regelmatige opvolging wordt aangeraden. Ook zijn er gevallen beschreven van cataract bij kinderen die met ivacaftor behandeld worden: oftalmologische controle wordt geadviseerd[6]. Bij combinatie met lumacaftor kunnen voorbijgaande kortademigheid en verhoogde bloeddruk optreden. De combinatie tezacaftor-ivacaftor lijkt op dat vlak veiliger te zijn. Multipele interacties zijn mogelijk omdat ivacaftor een substraat is van het cytochroom P450-isoenzym CYP3A4. Het is ook een inhibitor van CYP3A4 en P-glycoproteïne.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI heeft de bedenking dat de plaats van ivacaftor in **monotherapie** onduidelijk is en dat er enkel een beperkt gunstig effect is op klinische eindpunten bij patiënten met mucoviscidose met G551D mutatie, althans bij kinderen boven de 6 jaar en volwassenen. Men moet rekening met de hoge kostprijs en de onduidelijkheid over ongewenste effecten op langere termijn. In **combinatie met andere middelen** (lumacaftor, tezacaftor en elexacaftor) zijn er aanwijzingen van een gunstig effect bij patiënten met mucoviscidose met F508del mutatie[7]. Verder degelijk uitgevoerd onderzoek en langere follow-up is nodig vooraleer de juiste plaats van deze producten duidelijk zal zijn.

Specifieke bronnen

Aclidinium

1 Bretaris Genuair®-EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA.https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bretaris-genuair-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Aclidinium (Bretaris Genuair®) for chronic obstructive pulmonary disease. NPS Radar-In Brief. Aug 2014.

3 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3.Art.No.:CD010844.DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.

4 Chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane review of aclidinium bromide. NICE Jan 2015

5 Bronchopneumopathie chronique obstructive. La Revue Prescrire 2016 36 (392) : 435-443

6 Wise RA et al. Effect of Aclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease-The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(17):1693-1701. doi:10.1001/jama.2019.4973

Glycopyrronium + indacaterol

1 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385met editoriaal

Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med 2016;374:2284-6. doi: 10.1056/NEJMe1604444

2 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.

3 An update on LAMA/LABA combinations for COPD, DTB 2017, 55 (1): 8-11

Fluticason + vilanterol

1 New drugs, fluticasone furoate with vilanterol,*Australian Prescriber* 2015, 38 (1): 1-3

2 Vilanterol + fluticasone, *La Revue Prescrire* 2016, 36 (387) : 8-9

3 Commercialisations effectives, Relvar Ellipta,*La Revue Prescrire* 2019, 39 (424) : 104

4 Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010758. DOI: 10.1002/14651858.CD010758.pub2.

5 Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomized controlled trial, *The Lancet* 2017, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8

6 Vestbo J et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice*N Engl J Med* 2016;375:1253-60

7 Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta -agonists/inhaled corticosteroids combined

inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012355. DOI: 10.1002/14651858.CD012355.pub2.

8 Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol in COPD. Correspondence,*N Engl J Med* 2016, 375; 26: 2605-07.

9 Vestbo J et al, Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–26

Exenatide voor wekelijkse toediening

1 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

2 BNF : exenatide. Important safety information. last update 7-feb-2020.https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_853586898?hspl=Exenatide

3 Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531.

4 Prescrire. Hypoglycémiants incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. La Revue Prescrire 2019; 39 (434) : 908-9.

5 Hicks BM, Yin H Yu OHY, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. BMJ 2016;355:i5340. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5340

6 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ 2016;352:i581. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581

7 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018;363:k4880. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880

8 Prescrire. Exénatide hebdomadaire (Bydureon) et diabète de type 2. Gare à la gestion de certains effets indésirables avec une forme à libération prolongée. La Revue Prescrire 2016 ; 36(391) : 333-4.

Alogliptine

1 BNF: alogliptine. last update 23-jan-2020.https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_492220160.

2 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.

3 Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015; 385: 2067–76.

4 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

5 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. JAMA 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269

6 Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. BMJ 2016;352:i610. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i610

7 Prescrire. Hypoglycémiants incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. La Revue Prescrire 2019 ; 39 (434) : 908-9.

8 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ 2016;352:i581. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581

9 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018;363:k4880. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880

Canagliflozine

1 Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-657.

2 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

3 Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)

4 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

5 SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes. DTB Select 2017; 55(10) : 111-2.

6 Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin Versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. BMJ 2018;360:k119. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k119

7 Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. BMJ 2019;366:l4772. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772

8 Fang JC. Editorials. Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? N Engl J Med 2019;381 : 2063-4.

9 Ai Ng SY, Zhu D, Herrington WG. In type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors reduce risk for major kidney outcomes. Comment on : Neuen BL, Young T,

Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:845-54. ACP Journal Club. Annals of Internal Medicine 2020; 172(4)J18. doi:10.7326/ACPJ202002180-018.

10 BNF: canagliflozine. Last update 17-apr-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_629412592

11 Farmacotherapeutisch Kompas. Canagliflozine. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/canagliflozine. (Geraadpleegd op 20/05/2020).

12 Voelker R. News From the Food and Drug Administration. JAMA 2015 ; 314(15): 1554.

13 CVS effects of canagliflozin. DTB Select 2018; 56(2): 15.

14 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.

15 NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening) Actualisering juli 2018: (partieel) herzien t.o.v. de versie van 2013. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2

16 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources.

Cimicifuga racemosa

1 Franco OH et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis*Journal of the American Medical Association* 2016; 315: 2554-63. doi: 10.1001/jama.2016.8012.

2 Peters CP et al. Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen.*Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2019. Via https://www.ntvg.nl/artikelen/acuut-leverfalen-na-gebruik-van-voedingssupplementen

3 Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, 29th March 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

Vitex agnus-castus

1 Verkaik S et al. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017; 217:150-66. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.028

2 Csupor D et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of doubleblind randomised controlled trials. Complementary Therapies in Medicine, 2019; 47: 102190. doi : 10.1016/j.ctim.2019.08.024

Solifenacine + tamsulosine

1 Transparantiefiche "Mictieklachten bij mannen (BPH)" (literatuur geraadpleegd tot 15/12/2017)

2 Formularium Ouderenzorg. Mictieklachten bij mannen. (Literatuur geraadpleegd tot: 31/05/2017)

Avanafil

1 Spedra® : EPAR : Procedural steps taken and scientific information after authorization:https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/spedra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Lüers JFJ. Verrassende koplopers; de geneesmiddelintroducties uit 2015 vijf jaar later. Pharma Selecta 2020;36:3-7

Nalmefeen

1 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/selincro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.

2 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Product Information. Bron:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/selincro-epar-product-information_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.

3 Palpacuer C et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction, Wiley, 2018; 113 (2): 220-237. DOI: 10.1111/add.13974

4 La Revue Prescrire. Nalméfène: myalgies ajoutées dans le RCP. 2018 ; 38 :419.

Vaccin tegen zona

1 SKP Zostavax (via de blauwe gelule ter hoogte van de specialiteitZostavax® op onze website)

2 EMA. Zostavax. Human medicine European public assessment report (EPAR) > Procedural steps taken and scientific information after authorization (last update 05/03/20). Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax (laatst geraadpleegd op 14/05/20)

3 Gagliardi_AMZ, Andriolo_BNG, Torloni_MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019,

Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
4 Schmader_KE, Oxman_MN, Levin_MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(10):1320–8. DOI: 10.1093/cid/cis638
5 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al.; for the Shingles Prevention Study Group. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900–9 DOI: 10.1093/cid/ciu918
6 Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:103–108. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5
7 Shingrix – An Adjuvanted, Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *The Medical Letter* 2017;59:195-6
8 Hoge Gezondheidsraad (België). Vaccinatie tegen herpes zoster virus (zona) (HGR 9209) (juli 2017), via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9209-vaccinatie-tegen-herpes-zoster-virus-zona
9 Gezondheidsraad (Nederland). Vaccinatie tegen gordelroos (2019), via https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos
10 Chen N, Li Q, Zhang Y et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007795. DOI: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
11 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029), met editoriaal BMJ 2018;363:k4203 (doi: 10.1136/bmj.k4203)
12 Bhalla P, Forrest GN, Gershon M et al. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1068-74.
13 Costa E, Buxton J, Brown J et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2015212688 (doi:10.1136/bcr-2015-212688)
14 Alexander KE, Tong PL, Macartney K et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine* 2018; 36: 3890-3
15 Erreurs liées aux vaccinations: les analyser pour les éviter. *La Revue Prescrire* 2017 ;37 :264-274
16 Herpes zoster vaccination in Australia: what's available and who benefits? Aust Prescr 2020;43:2–6 https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.001

Clindamycine + tretinoïne

1 BAPCOC 2019, via https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=8000010
2 Farmacotherapeutisch Kompas, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/acne_vulgaris
3 Bruinsma M et al. NHG-Standaard Acne. *Nederlands Huisartsen Genootschap,* 2017. Via https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acne

Brimonidine

1 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select January 2017. Brimonidine gel: risk of exacerbation of rosacea *Drug Ther Bull.* 2017;55:2. doi: 10.1136/dtb.2017.1.0447
2 Farmacotherapeutisch Kompas. Brimonidine (cutaan). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/brimonidine__cutaan_. Laatst bezocht op 19/05/2020.
3 British National Formulary. https://www.bnf.org/
4 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: décolorations cutanées fréquentes. *Rev Prescr.* 2017;37:744.
5 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: des effets indésirables généraux aussi. *Rev Prescr.* 2016;36:900.
6 La Revue Prescrire. Brimonidine cutanée: bradycardies, hypotensions artérielles. *Rev Prescr.* 2017;37:749.
7 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select September 2017. Brimonidine gel and adverse cardiovascular effects. *Drug Ther Bull.* 2017:55/98-9. doi: 10.1136/dtb.2017.9.0520
8 Brimonidine. Summary of Product Characteristics.
9 Premiers Choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019.www.prescrire.org

Camellia sinensis

1 Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J, 2019 European Guideline for he management of anogenital warts. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf
2 British Association for Sexual Health and HIV. UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015. https://www.bashhguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf
3 Centers for Disease Control and Prevention. Anogenital Warts. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, p. 86-90. https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf
4 La Revue Prescrire. Extrait de feuilles de thé vert (Veregen®): un topique agressif dans les condylomes anogénitaux *Rev Prescr.* 2015;35:6.
5 Farmacotherapeutisch Kompas. Sinecatechins. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sinecatechins. Laatst bezocht

op 19/05/2020.

6 British National Formulary. https://www.bnf.org/

7 Drug and Therapeutics Bulletin. Green tea extract for external anogenital warts. *Drug Ther Bull.* 2015;53:114-6. doi: 10.1136/dtb.2015.10.0355

Ivacaftor

1 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kalydeco-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 24/05/2020.

2 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Oridyct Ubfirlatuib. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco#product-information-section. Geraadpleegd op 24/05/2020.

3 Pranke I et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. 2019, Front. Pharmacol. 10:121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121

4 Skilton M et al. Potentiator (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, 1, CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub3.

5 Southern KW et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, 8, CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

6 Martindale. Ivacaftor (Kalydeco®). Geraadpleegd op 24/05/2020.

7 Smyth RL. New drug treatments for cystic fibrosis. BMJ 2020;368:m118. DOI: 10.1136/bmj.m118

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.