Folia
Pharmacotherapeutica

# FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2020

## INTRO: Deze maand in de Folia

## ARTIKELS

### Vergelijkingen tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's en tussen DOAC's onderling

Op basis van gegevens uit niet-gerandomiseerde studies en van indirecte vergelijkingen, worden regelmatig uitspraken gedaan over de keuze tussen een vitamine K-antagonist en een direct oraal anticoagulans (DOAC). Voor veel patiënten die een nieuwe langdurige anticoagulerende behandeling starten, blijven vitamine K-antagonisten een goede eerste keuze. DOAC's kunnen een alternatief zijn uit praktische overwegingen of bij behandelingen van kortere duur.

### Welke antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én acuut coronair syndroom?

Het weglaten van acetylsalicylzuur vermindert het bloedingsrisico van de drievoudige antitrombotische behandeling die in theorie geïndiceerd is voor patiënten met voorkamerfibrillatie én acuut coronair syndroom (ACS). Er is echter onvoldoende zekerheid dat dit niet gepaard gaat met een beperkte toename van coronaire ischemische events. Ook het gebruik van DOAC's in plaats van vitamine K-antagonisten lijkt het bloedingsrisico te verlagen, maar de evidentie uit direct vergelijkende studies is beperkt.

### Tromboprofylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker

Op basis van studies uit 2018 en 2019 worden bij patiënten met kanker de directe orale anticoagulantia (DOAC's) als mogelijk alternatief voor heparines met laag moleculair gewicht naar voor geschoven, zowel voor de profylaxe als voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. Het BCFI is van oordeel dat de nood aan profylaxe en de optimale anticoagulerende behandeling best individueel bepaald worden in deze heterogene populatie.

### Geen plaats voor DOAC's in de secundaire preventie na ischemisch CVA van ongekende oorzaak

Na rivaroxaban toont nu ook dabigatran zich niet superieur aan acetylsalicylzuur in de secundaire preventie na ischemisch cerebrovasculair accident van ongekende oorzaak.

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Waarschuwing voor het gebruik van DOAC's bij patiënten met het antifosfolipiden syndroom

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft beslist dat de SKPs van alle directe anticoagulantia (DOAC's) moeten vermelden dat het gebruik ervan bij patiënten met het antifosfolipidensyndroom niet aangeraden wordt.

### Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen

Een recent artikel in *La Revue Prescrire* geeft een aantal maatregelen die toelaten het risico van ernstige huidreacties door lamotrigine te verminderen.

## 80+

### Geneesmiddelen bij ouderen: het Formularium Ouderenzorg en een nieuwe rubriek in de Folia: "Folia Ouderenzorg"

### Vermindering van het risico op een COPD- of astma-opstoot door educatie over een correcte inhalatietechniek

Bij ouderen met astma of COPD reduceert educatie over het correcte gebruik van het inhalatietoestel het aantal COPD- of astma-opstoten met bijna 30%.

## RECENTE INFORMATIE: december 2019

### Nieuwigheden in de eerste lijn
- lavandula angustifolia (Laseaxan®)

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- argipressine (Reverpleg®)
- budesonide (Jorveza®▼)
- esketamine (Vesierra®)
- isavuconazol (Cresemba®▼)
- letermovir (Prevymis®▼)
- patisiran (Onpattro®▼)

### Schrappingen
- fentanyl oraal (Breakyl®)
- Hedera helix (Pulmocap Hedera®)
- meclozine (Agyrax®)
- Mencevax ACWY®
- molsidomine intraveneus (Corvaton®)
- fenytoïne intraveneus (Diphantoïne®)

### Andere wijzigingen
- Voltaren patch®
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

## Deze maand in de Folia

Dit Folia-nummer van januari 2020 is grotendeels gewijd aan de plaats van directe orale anticoagulantia (DOAC's), gebruikt in de preventie en de behandeling van trombo-embolische aandoeningen. We bespreken de plaats van DOAC's onderling en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten in verschillende indicaties. In een eerste artikel van een nieuwe tweemaandelijkse rubriek over geneesmiddelen bij ouderen, hebben we het over het voordeel van educatie over een correcte inhalatietechniek bij patiënten met COPD of astma. Wat betreft geneesmiddelenbewaking, waarschuwen we voor het gebruik van DOAC's bij patiënten met het antifosfolipiden syndroom. Verder wijzen we nogmaals op de mogelijkheid van ernstige ongewenste effecten met lamotrigine, zowel bij gebruik bij epilepsie als bij bipolaire stoornissen.

## Vergelijkingen tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's en tussen DOAC's onderling

Er blijft discussie bestaan over welk oraal anticoagulans de voorkeur verdient. Sinds de introductie van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn geen nieuwe grote gerandomiseerde studies uitgevoerd die vitamine K-antagonisten rechtstreeks vergelijken met DOAC's. Op basis van gebruikservaringen, gegevens uit observationeel onderzoek en indirecte vergelijkingen, worden regelmatig uitspraken gedaan over de keuze tussen een vitamine K-antagonist en een DOAC, vaak in het voordeel van de DOAC's, of tussen DOAC's onderling.
Het BCFI is van oordeel dat we voorzichtig moeten blijven met het interpreteren van gegevens uit observationeel onderzoek en indirecte vergelijkingen. Voor veel patiënten die een langdurige anticoagulerende behandeling starten, blijven vitamine K-antagonisten een goede eerste keuze. DOAC's kunnen een alternatief zijn uit praktische overwegingen of bij behandelingen van kortere duur. Er zijn onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz najaar 2020 – DOAC's. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

### Patiënten met voorkamerfibrillatie

In een overzichtsartikel van maart 2019 stelt de redactie van *La Revue Prescrire* haar standpunt bij over de anticoagulerende behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF)[1]. Warfarine blijft de referentie, maar apixaban wordt nu als aanvaardbaar alternatief naar voor geschoven bij afwezigheid van ernstig kleplijden, ernstig nierfalen of een aandoening of behandeling die het bloedingsrisico verhoogt. De redactie baseert zich hiervoor op volgende zaken:

- de voorbije jaren opgebouwde gebruikservaring met de directe anticoagulantia (DOAC's)
- data uit observationele "real life"-studies, een setting die beter overeen zou komen met de dagelijkse klinische praktijk dan de sterk gecontroleerde omgeving van een RCT
- data over indirecte vergelijkingen van DOAC's onderling.

In het juryrapport van de Consensusconferentie van het RIZIV uit 2017 wordt een lichte voorkeur geuit voor de DOAC's als orale anticoagulantia bij VKF[2]. Dit rapport stelt eveneens dat er onvoldoende wetenschappelijke argumenten zijn om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen, maar dat bepaalde klinische factoren de keuze wel kunnen beïnvloeden (voorkeur voor apixaban bij patiënten met hoog risico op gastro-intestinale bloedingen en bij matige nierinsufficiëntie, voorzichtigheid met dabigatran bij ouderen en bij patiënten met coronair risico). Wellicht heeft dit ook bij de redactie van *La Revue Prescrire* mee doorgewogen in het beslissingsproces. De internationale cardiologische richtlijnen hebben een uitgesproken voorkeur voor DOAC's boven vitamine K-antagonisten, vooral op basis van gebruiksgemak en lager bloedingsrisico, maar hebben geen voorkeur voor één bepaalde DOAC[3,4].

### Behandeling van veneuze trombo-embolie

Ook voor de behandeling van veneuze trombo-embolie zijn data uit observationele "real life"-studies en indirecte vergelijkingen voorhanden en is er met de DOAC's ondertussen gebruikservaring opgebouwd. Op basis van indirecte vergelijkingen wezen netwerk-meta-analyses reeds op een mogelijk lager bloedingsrisico met apixaban ten opzichte van rivaroxaban[5]. In een grote retrospectieve Amerikaanse cohortstudie op basis van data van zorgverzekeraars, gepubliceerd in januari 2019, scoorde apixaban ook beter dan rivaroxaban in het voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie[6]. In een veel kleinere prospectieve observationele studie[7], gepubliceerd in juli 2019, en een meta-analyse van observationele "real life"-studies[8], gepubliceerd in augustus 2019, wordt dit echter niet bevestigd. Voor deze indicatie wijzigt de redactie van *La Revue Prescrire* haar standpunt (nog) niet en blijft een vitamine K-antagonist (na initiële behandeling met een LMWH) de voorkeur wegdragen[9].

Ondanks hun hogere kostprijs, heeft het juryrapport van de Consensusconferentie van het RIZIV uit 2017 voor de behandeling van veneuze trombo-embolie een voorkeur voor DOAC's (meer uitgesproken dan voor de indicatie VKF)[2]. Zij baseren zich hiervoor op de non-inferioriteit van de DOAC's ten opzichte van warfarine, het lagere bloedingsrisico en het grotere gebruiksgemak. Ook voor deze indicatie zijn er volgens het juryrapport onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen. De internationale cardiologische richtlijnen hebben een uitgesproken voorkeur voor DOAC's boven vitamine K-antagonisten, vooral op basis van gebruiksgemak en lager bloedingsrisico, maar hebben geen voorkeur voor één bepaalde DOAC.[10,11]

## Standpunt van het BCFI

Sinds de introductie van de DOAC's werden geen nieuwe grote gerandomiseerde vergelijkende studies meer uitgevoerd tussen DOAC's en vitamine K-antagonisten. Er is ondertussen wel vrij veel gebruikservaring opgebouwd, maar veel bezorgdheden rond de DOAC's blijven bestaan:

- geen mogelijkheid om het anticoagulerend effect op te volgen
- nog niet voor alle DOAC's is een antidoot beschikbaar
- DOAC's hebben een kortere werkingsduur (wat voor problemen kan zorgen bij verminderde therapietrouw)
- ook geneesmiddeleninteracties met DOAC's
- hoge kostprijs van de DOAC's

We moeten voorzichtig blijven met het interpreteren van gegevens uit observationele studies en indirecte vergelijkingen. Net als de redactie van *La Revue Prescrire*, is het BCFI van oordeel dat vitamine K-antagonisten voor veel patiënten die een nieuwe langdurige anticoagulerende behandeling starten een goede eerste keuze blijven (zie Folia januari 2017), vooral bij de patiënten waarbij het goed opvolgen van het anticoagulerend effect een grote meerwaarde geeft. DOAC's kunnen, uit praktische overwegingen, een alternatief zijn bij behandelingen van kortere duur (zoals bij veneuze trombo-embolie), bij patiënten bij wie de INR moeilijker te regelen is of die de INR-controle te omslachtig vinden. Indien voor een DOAC gekozen wordt, zijn er momenteel onvoldoende gegevens om één specifieke DOAC als eerste keuze naar voor te schuiven; hiervoor is nood aan direct vergelijkende studies.

## Specifieke bronnen

**1** Rédaction Prescrire. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire. Rev Prescr 2019;39:194-205.

**2** RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Juryrapport Consensusvergadering 30 november 2017. https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20171130.pdf

**3** 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2019;140:e125-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665

**4** 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

**5** Frere C, Farge D. The best direct-acting oral anticoagulant for treatment of venous thromboembolism? Lancet Haematol 2019;6:e4-5. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30211-4

**6** Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. Lancet Haematol 2019;6:e20-8. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1

**7** Bott-Kitslaar DM, McBane RD, Casanegra AI, Houghton DE, Froehling DA et al. Apixaban and rivaroxaban in patients with acute venous thromboembolism. Mayo Clin Proc 2019;94;1242-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.022

**8** Aryal MR, Gosain R, Donato A, Yu H, Katel A et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. Blood Adv 2019;3:2381-7. doi: 10.1182/bloodadvances2019000572

**9** Rédaction Prescrire. Thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Premiers Choix Prescrire. Actualisation novembre 2018. https://www.prescrire.org/Fr/139/569/0/0/About.aspx

**10** 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the

European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2019 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

**11** Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

## Welke antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én acuut coronair syndroom?

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie die een acuut coronair syndroom (ACS) doormaken of een coronaire stent ingeplant krijgen, gaat de drievoudige antitrombotische behandeling (combinatie van een orale anticoagulerende behandeling en dual antiplatelet therapy met acetylsalicylzuur en een thiënopyridine of ticagrelor) die in theorie geïndiceerd is gedurende het eerste jaar na het event, gepaard met een hoog bloedingsrisico. Recente studies, in juni 2019 gebundeld in een netwerk-meta-analyse, lijken aan te tonen dat zowel het weglaten van acetylsalicylzuur als het verkiezen van een DOAC boven een vitamine K-antagonist dit bloedingsrisico vermindert, zonder significante toename van het aantal trombotische events.
Het BCFI is van oordeel dat er onvoldoende zekerheid is dat het volledig weglaten van acetylsalicylzuur uit het behandelschema niet gepaard gaat met een beperkte toename van coronaire ischemische events en sluit zich aan bij de Europese aanbevelingen om de duur van de acetylsalicylzuurbehandeling te beperken tot 1 maand. Voor het voordeel van DOAC's ten opzichte van vitamine K-antagonisten is de evidentie uit direct vergelijkende studies beperkt.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz najaar 2020 – DOAC's. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Patiënten met voorkamerfibrillatie die een acuut coronair syndroom (ACS) doormaken of een coronaire stent ingeplant krijgen, moeten gedurende het eerste jaar na dit event in theorie behandeld worden met een combinatie van een orale anticoagulerende behandeling en dual antiplatelet therapy (met acetylsalicylzuur en een thiënopyridine of ticagrelor). Deze drievoudige antitrombotische behandeling gaat echter gepaard met een hoog bloedingsrisico.
De resultaten van individuele gerandomiseerde studies, uitgevoerd in de voorbije 5 jaar (de grootste en meest recente gepubliceerd in april 2019), en een netwerkmeta-analyse, gepubliceerd in juni 2019, lijken aan te tonen dat het weglaten van acetylsalicylzuur gepaard gaat met een significante daling van het bloedingsrisico, zonder significante toename van het aantal trombotische events[1,2]. Wanneer een DOAC wordt gebruikt in plaats van een vitamine K-antagonist is er ook een significante, maar minder grote afname van het bloedingsrisico. We moeten deze resultaten echter voorzichtig interpreteren. Voor sommige vergelijkingen waren de patiëntenaantallen eerder laag en berusten de resultaten van de netwerkmeta-analyse dus vooral op indirecte vergelijkingen. Zowel de individuele studies als de meta-analyse hebben onvoldoende power om verschillen op ischemische eindpunten aan te tonen (terwijl er in de groepen zonder acetylsalicylzuur numeriek (maar niet statistisch significant) wel meer trombotische events werden geobserveerd)[3].
Het BCFI is van oordeel dat er onvoldoende zekerheid is dat het volledig weglaten van acetylsalicylzuur uit het behandelschema niet gepaard gaat met een beperkte toename van coronaire ischemische events. We sluiten ons dan ook aan bij de meest recente Europese aanbevelingen over anticoagulerende en antiaggregerende behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie (en indicatie voor orale anticoagulantia) én stenting wegens acuut coronair syndroom of stabiel coronair lijden[4]. Deze beperken de duur van de acetylsalicylzuurbehandeling tot 1 maand (te verlengen naar 3 tot maximaal 6 maand in geval van hoog trombotisch risico, of eventueel achterwege te laten bij geselecteerde patiënten met een laag trombotisch risico of een zeer hoog bloedingsrisico). Als $P2Y_{12}$-inhibitor draagt clopidogrel de voorkeur weg, aangezien de grote meerderheid van de patiënten in de meta-analyse hiermee werd behandeld. Over de veiligheid van de meer potentere antiaggregantia (prasugrel, ticagrelor) bij deze patiënten zijn er onvoldoende gegevens. Voor het voordeel van DOAC's ten opzichte van vitamine K-antagonisten is de evidentie uit direct vergelijkende studies beperkt.

### Specifieke bronnen

**1** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. New Engl J Med 2019;380:1509-24. Doi: 10.1056/NEJMoa1817083

**2** Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA Cardiol 2019;4:747-55. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880

**3** Mukherjee D. In AF with recent ACS of PCI, apixaban reduced bleeding vs VKAs; aspirin increased bleeding vs placebo. Ann Intern Med 2019;171:JC7. doi: 10.7326/ACPJ201907160-007

**4** 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. Europace 2019;21:192-3. doi: 10.1093/europace/euy174

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Waarschuwing voor het gebruik van DOAC's bij patiënten met het antifosfolipiden syndroom

Gegevens uit twee RCT's[1,2] en een meta-analyse van hoofdzakelijk observationele studies[3] suggereren dat de directe orale anticoagulantia (DOAC's) niet werkzaam zijn bij sommige patiënten met een antifosfolipiden syndroom (APS). Men observeerde namelijk méér trombosen (meer specifiek arteriële) bij patiënten met APS onder behandeling met DOAC's vergeleken met patiënten onder behandeling met vitamine K-antagonisten. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft beslist dat in de SKP van alle directe anticoagulantia (DOAC's) een waarschuwing moet komen waarin het gebruik ervan bij patiënten met het antifosfolipidensyndroom niet aangeraden wordt[4].
Vooraf screenen naar APS bij elke patiënt die kandidaat is voor een DOAC-behandeling is niet haalbaar, aangezien een definitieve diagnose van APS minstens 2 bloedafnames met een interval van minstens 12 weken vereist. De opstart van een anticoagulerende behandeling kan niet uitgesteld worden tot er zekerheid is over een eventuele APS-diagnose. Bij patiënten die starten met een anticoagulerende behandeling en bij wie een APS vermoed wordt, lijken DOAC's dan ook te vermijden.

Bij volgende patiënten lijkt het screenen naar een APS het meest relevant[5]:

- Patiënten jonger dan 50 jaar met een arteriële of onverklaarde veneuze trombose
- Patiënten met een trombose op een ongewone locatie
- Patiënten met een laat miskraam (zwangerschapsduur 12-24 weken)
- Patiënten met een systemische auto-immuunziekte (systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, auto-immune trombocytopenie, auto-immune hemolytische anemie) én trombose of zwangerschapscomplicatie

### Specifieke bronnen

**1** Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132:1365-71. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333

**2** Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mastra A et al. Rivaroxabna versus viramin K antagonist in antiphospholipid syndrome. A randomized noninferiority trial. Ann Intern Med 2019;171:685-94. doi: 10.7326/M19-0291

**3** Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid patients treated with direct anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Autoimmun Rev 2018;17:1011-21. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009

**4** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 April 2019 PRAC meeting. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf

**5** Rand JH, Wolgast LR. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipis syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;455-9. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.455

# Tromboprofylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker

Op basis van studies uit 2018 en 2019 worden bij patiënten met kanker de directe orale anticoagulantia (DOAC's) als mogelijk alternatief voor de heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) naar voor geschoven, zowel voor de profylaxe als voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. De populatie van patiënten met kanker is echter zeer heterogeen.
Er moet eerst meer duidelijkheid komen over welke patiëntengroepen het hoogste risico op trombo-embolie vertonen en dus het meeste baat zouden hebben bij tromboseprofylaxe, vooraleer overgegaan wordt tot routine tromboseprofylaxe (al dan niet met een DOAC). Bij veneuze trombo-embolie wordt de optimale behandeling best individueel bepaald en blijven LMWH eerste keuze bij kankerpatiënten met een hoog bloedingsrisico.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz najaar 2020 – DOAC's. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

## Tromboprofylaxe bij patiënten met kanker

Patiënten met kanker hebben een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie. Enkele studies tonen bij ambulante patiënten een voordeel voor profylaxe met heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) ten opzichte van placebo, zonder effect op mortaliteit. De incidentie van veneuze trombo-embolie is eerder laag en het voordeel klein, zodat de meeste richtlijnen geen routine profylaxe aanraden[1]. Twee gerandomiseerde studies, gepubliceerd begin 2019, onderzochten de werkzaamheid van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) ten opzichte van placebo voor de tromboseprofylaxe bij ambulante kankerpatiënten met een verhoogd tromboserisico (ingeschat aan de hand van de Khorana-schaal)[2,3]. In één studie verminderde apixaban de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolieën significant ten opzichte van placebo (absolute risicoreductie: 6%, NNT: 17), maar dit ging ten koste van een verhoging van het aantal majeure bloedingen (absolute risicotoename: 1,7%, NNH: 59)[2]. In de andere studie was er met rivaroxaban enkel tijdens de duur van de behandeling (gemiddelde behandelingsduur 4,3 maanden) een significant lagere incidentie van symptomatische én asymptomatische veneuze trombo-embolieën ten opzichte van placebo, maar niet aan het eind van de follow up van 6 maanden, en dit zonder een significante toename van het aantal bloedingen[3]. Geen van beide studies toonde een voordeel op vlak van mortaliteit.
Commentatoren stellen dat er eerst meer duidelijkheid moet komen over welke patiënten met kanker het hoogste risico op trombo-embolie vertonen en dus het meeste baat zouden hebben bij tromboseprofylaxe, vooraleer overgegaan wordt tot routine tromboseprofylaxe (met LMWH, dan wel DOAC; directe vergelijkingen ontbreken) bij ambulante kankerpatiënten[4,5]. Het BCFI sluit zich hierbij aan.

## Behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker

Voor de behandeling van veneuze trombo-embolieën bij patiënten met kanker, gaat de voorkeur uit naar LMWH's. Deze verminderen het risico van herval in vergelijking met vitamine K antagonisten, echter zonder bewezen effect op mortaliteit[6,7,8]. Volgens een *Cochrane Review* bleken DOAC's in deze indicatie niet werkzamer (herval, mortaliteit) of veiliger (bloedingen) dan vitamine K-antagonisten[8]. Twee gerandomiseerde studies uit 2018 tonen echter dat de DOAC's rivaroxaban en edoxaban het hervalrisico toch verlagen ten opzichte van LMWH's, maar ten koste van meer bloedingen[9]. Commentatoren wijzen erop dat de populatie van patiënten met kanker zeer heterogeen is (locatie, stadium en behandeling van de tumor) en dat de optimale behandeling dus best individueel wordt bepaald. Voor kankerpatiënten met een hoog bloedingsrisico (bijvoorbeeld ook bij gastro-intestinale kanker) blijven LMWH's zeker eerste keuze[6,10].

## Specifieke bronnen

**1** Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med 2019;380:781-3.

doi: 10.1056/NEJMe1816060

**2** Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2019;380:711-9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468

**3** Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med 2019;380:720-8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630

**4** Chouinard E. In patients with cancer who were starting chemotherapy, apixaban reduced VTE and increased major bleeding at 180 d. Ann Intern Med 2019;170:JC29. doi: 10.7326/ACPJ201903190-029

**5** Cervi A, Douketis J. In high-risk patients with cancer, thromboprophylaxis with rivaroxaban did not reduce VTE events at 180 days. Ann Intern Med 2019;170:JC67. doi: 10.7326/ACPJ201906180-06

**6** 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2019 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

**7** Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

**8** Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Alturki F, Matar CF et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 6. Art. No.: CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5

**9** Rossel A, Robert-Ebadi H, Combesucre C, Grosgurin O, Stirnemann J et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2019;14:e0213940. doi: 10.1371/journal.pone.0213940

**10** Al-Samkari H. Optimal anticoagulant treatment of cancer-associated venous thromboembolism remains unclear. BMJ Evid Based Med 2019;24:115-6. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111096

## Geen plaats voor DOAC's in de secundaire preventie na ischemisch CVA van ongekende oorzaak

In de Folia van september 2018 bespraken we de NAVIGATE ESUS-studie. In deze studie bij patiënten met een recent doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) van ongekende oorzaak, toonde rivaroxaban geen winst ten opzichte van acetylsalicylzuur op het primaire eindpunt recidief-CVA, maar ging wel gepaard met een toename van de incidentie van majeure bloedingen[1]. In een in mei 2019 gepubliceerde studie toont nu ook dabigatran zich niet superieur aan acetylsalicylzuur in deze indicatie[2]. Er was geen significante toename van de incidentie van majeure bloedingen, maar er waren wel meer klinisch relevante niet-majeure bloedingen.
Zoals besproken in de transparantiefiche "CVA: secundaire preventie" blijft acetylsalicylzuur de eerste keuze voor de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie of kleplijden.

### Specifieke bronnen

**1** Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2018;378:2191-201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686

**2** Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2019;380:1906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1813959

Folia Ouderenzorg

# Geneesmiddelen bij ouderen: het Formularium Ouderenzorg en een nieuwe rubriek in de Folia: “Folia Ouderenzorg”

Een Formularium maakt een selectie van geneesmiddelen voor een specifieke patiëntengroep. Zo ook het Formularium Ouderenzorg, dat probeert een gemotiveerde keuze te maken voor hoogbejaarde personen, hier arbitrair vastgelegd als ouder dan 80 jaar (“80+”), en rekening houdend met de vaak voorkomende polypathologie en polyfarmacie in deze populatie. Het Formularium Ouderenzorg bouwt verder op het “RVT *Geneesmiddelen*-Formularium”, in 1986 gestart op initiatief van Farmaka vzw en in 2018 overgedragen aan het BCFI in onderling overleg.

Bij de selectie van geneesmiddelen voor de doelgroep hoogbejaarden wordt rekening gehouden met werkzaamheid (zo veel mogelijk gebaseerd op studies met voldoende ouderen), veiligheid, gebruiksgemak en prijs. Zeker bij de kwetsbare oudere (*frail elderly*) is de veiligheid van geneesmiddelen een extreem belangrijk criterium. Een kleine potentiële winst op klachten of op langetermijnrisico weegt meestal niet meer op tegen de nadelen, en stoppen van de medicamenteuze behandeling moet overwogen worden.

Het *Formularium Ouderenzorg* is terug te vinden op de website van het BCFI. De verschillende selecties voor de meest voorkomende ziektebeelden kunnen er gevonden worden evenals geneesmiddelenfiches van de geselecteerde producten. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn de geselecteerde producten te herkennen aan het symbool .

Vanaf januari 2020 zullen in de Folia regelmatig bijdragen verschijnen van de redactie van het Formularium Ouderenzorg: deze is samengesteld uit coördinerende en raadgevende artsen (CRA’s), artsen en apothekers met een sterke interesse voor geneesmiddelen bij ouderen. In de Folia Ouderenzorg zullen specifieke onderwerpen omtrent de zorg voor “80+”-patiënten aan bod komen alsook belangrijke studies in geriatrische populaties.

Het BCFI hoopt hiermee extra aandacht te creëren voor de specifieke noden van deze oudere populatie waarbij, meer nog dan bij andere patiënten, elk potentieel voordeel van een geneesmiddel moet afgewogen worden tegen de risico’s.

Bij deze gelegenheid wensen we de huidige redacteurs van het Formularium Ouderenzorg te bedanken: Pierre Derenne, Michel Hanset, Alexandra Nunes de Sousa, Alberto Parada, Willy Staessen, Marie-Anne Van Bogaert, Joachim Vandenhoven, Gerben Vandermeiren, Catherine Veys, Hans Warie.

Folia Ouderenzorg

# Vermindering van het risico op een COPD- of astma-opstoot door educatie over een correcte inhalatietechniek

Studies tonen aan dat inhalatietoestellen bij COPD of astma frequent incorrect gebruikt worden, wat kan leiden tot slechtere symptoomcontrole. De auteurs van een systematische review met meta-analyse tonen het belang aan van educatie van een correcte inhalatietechniek bij ouderen met COPD of astma. Educatie door middel van demonstratie met een placebo-toestel gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van opstoten reduceert het aantal COPD- of astma-opstoten met bijna 30%.

De auteurs van een systematische review met meta-analyse[1] evalueerden bij ouderen met COPD of astma het effect van educatie over het correct gebruik van hun inhalatietoestel. Eerdere studies tonen aan dat verkeerd gebruik van het inhalatietoestel geassocieerd is met slechtere symptoomcontrole[2-3]. Tot 90% van de patiënten (alle leeftijden) zou hun toestel incorrect gebruiken[5]. Cognitieve achteruitgang, artrose en kwetsbaarheid (*frailty*) zijn mogelijke oorzaken waardoor ouderen vaker hun toestel incorrect gebruiken[4]. In een Folia-artikel over COPD [Folia juni 2018] vermeldden we reeds het belang van het correcte gebruik van het inhalatietoestel. Visuele ondersteuning gecombineerd met een praktische demonstratie verdienen de voorkeur, en dit is best periodiek te herhalen. Op de website van de Belgische Vereniging voor Pneumologie zijn instructiefilms te vinden over het correct gebruik van de verschillende inhalatietoestellen[6]. Tot op heden was er echter onvoldoende evidentie voor een positief effect van educatieprogramma's bij ouderen.

De auteurs van de systematische review includeerden 8 studies (4 RCT's en 4 quasi-RCT's (randomisatie niet op basis van toeval)) met in totaal 1.812 patiënten met astma of COPD en ouder dan 65 jaar. De interventies vonden plaats in een tweedelijnscentrum (5 studies), een apotheek (2 studies) en in een eerstelijnscentrum (1 studie). Gezondheidswerkers met voldoende opleiding en tijd gaven de educatie. De educatie werd in de ene helft van de studies door een apotheker gegeven, in de andere helft door een arts of verpleegkundige. De meest frequente interventie was educatie door middel van demonstratie met een placebo toestel. Andere interventies waren demonstratie door middel van video (2 studies) en geschreven informatie (2 studies).

De werkzaamheid van de interventies werd geëvalueerd door hun effect op het aantal COPD- of astma-opstoten en hun effect op levenskwaliteit en symptoomcontrole. Levenskwaliteit en symptoomcontrole werden geëvalueerd door middel van vragenlijsten (o.a. *St. George's Respiratory Questionnaire*).

Alle RCT's tonen in vergelijking met gebruikelijke zorg een significante daling van het aantal opstoten in de interventiegroep. Pooling van deze resultaten geeft een reductie van het aantal opstoten met bijna 30% voor de interventiegroep (RR  0,71; 95%-BI 0,59 tot 0,86). Op vlak van verbetering van levenskwaliteit zijn de resultaten minder duidelijk. Slechts de helft van de studies kon op dit eindpunt een verbetering aantonen.

## Conclusie

Deze systematische review met meta-analyse toont het belang aan van educatie van een correcte inhalatietechniek bij ouderen met COPD of astma. Educatie door middel van demonstratie met een placebo toestel gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van opstoten reduceert het aantal COPD- of astma-opstoten met bijna 30%.

## Specifieke bronnen

**1** Maricoto T, Monteiro L. et al. Inhaler technique education and exacerbation risk in older adults with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. JAGS 2019;67:57-66.

**2** Melani AS, Bonavia M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011;105:930-938.

**3** Westerik JA, Carter V, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. J Asthma 2016;53:321-9. doi: 10.3109/02770903.2015.1099160. Epub 2016 Jan 26

**4** Gray SL, William DM, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. Arch Intern

Med 1996;156:984-8.
**5** Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med 2008;102:593-604.
**6** http://www.bvpv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmpjes

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen

Lamotrigine wordt gebruikt bij de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornissen [zie hoofdstuk 10.7.1.2. van het Repertorium]. Het is bekend dat lamotrigine ernstige huidreacties kan veroorzaken, waaronder het syndroom van Lyell en Stevens-Johnson (incidentie van ernstige huidreacties geschat op 1/1.000 à 1/500 bij volwassenen, en op 1/300 à 1/100 bij kinderen (bron: SKP)). De meeste gevallen van syndroom van Lyell en Stevens-Johnson-syndroom traden op binnen de 8 weken na starten van lamotrigine. Een recent artikel in *La Revue Prescrire*[1] wijst op de maatregelen om dit ernstige risico beter te voorkomen.

- Het risico op ernstige huidreacties moet in acht genomen worden, vooral in de aanwezigheid van **risicofactoren**: bv. een te hoge startdosis of een te snelle dosisverhoging, gelijktijdig gebruik van valproïnezuur, jonge leeftijd, antecedenten van huidreacties, zelfs niet ernstig, tijdens behandeling met lamotrigine.
- De behandeling moet gestart worden met een **lage dosis die geleidelijk verhoogd wordt**, dit zowel bij de eerste start van de behandeling als na een onderbreking (zelfs van enkele dagen).
- Patiënten moeten gewaarschuwd worden voor het risico van ernstige huidreacties en het belang om hun arts te contacteren als er **tekenen** zijn die op dit type reactie kunnen wijzen: huid- of slijmvliesletsels, oogbrandwonden, onverklaarbare koorts.
- Zodra men het syndroom van Lyell of Stevens-Johnson vermoedt, moet lamotrigine zo snel mogelijk **gestopt** worden, gezien hierdoor de levensprognose verbetert. De patiënt moet onmiddellijk doorverwezen worden naar een gespecialiseerde afdeling. Na een dergelijke episode is herstarten van lamotrigine gecontra-indiceerd.

**Nota van de redactie** Lamotrigine kan, naast syndroom van Lyell en Stevens-Johnson ook verantwoordelijk zijn voor DRESS-syndroom (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndroom), eveneens gepaard gaande met huidreacties. Ook hier is snel herkennen van de overgevoeligheidsreactie en onmiddellijk stoppen van het geneesmiddel belangrijk. [Zie ook Folia maart 2012 en Repertorium Inl.6.2.6.]

### Specifieke bronnen

**1** Lamotrigine: prévenir les effets indésirables graves. La Revue Prescrire 2019;39:666-8

## Recente informatie december 2019

**Nieuwigheden in de eerste lijn**
- lavandula angustifolia

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
- argipressine
- budesonide
- esketamine
- isavuconazol
- letermovir
- patisiran

**Schrappingen**
- fentanyl oraal
- Hedera helix
- meclozine
- Mencevax ACWY®
- molsidomine intraveneus
- fenytoïne intraveneus

**Andere wijzigingen**
- Voltaren patch®
- medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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

### lavandula angustifolia (Laseaxan®)

**Plaatsbepaling**: **Lavandula angustifolia** (**Laseaxan®**, hoofdstuk 10.1.4), is een geneesmiddel op basis van planten voor de behandeling van angstepisoden bij volwassenen. De doeltreffendheid ervan lijkt amper hoger dan die van placebo. De momenteel beschikbare gegevens zijn ontoereikend om het een plaats toe te kennen bij angststoornissen.

**Doeltreffendheid**

- Lavendel bleek heel licht superieur aan placebo in studies die gebruik maken van de schaal van Hamilton voor de beoordeling van angst, met een verschil van amper 3 tot 7 punten op een totaal van 56 punten.
- Er werden twee studies uitgevoerd versus een actieve comparator, die geen verschil in doeltreffendheid lijken aan te tonen: één heel kleine studie versus lorazepam 0,5 mg, en een andere studie versus paroxetine 20 mg. In deze studies zijn de doseringen van de actieve comparator laag, wat tot een overschatting van het effect van lavendel kan geleid hebben.[1,2]

**Veiligheid** de enige gemelde ongewenste effecten zijn gastro-intestinale stoornissen (oprispingen).

**Dosering** 1 inname per dag.

**Kostprijs** 20€ voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald op 1 december 2019

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### argipressine (Reverpleg®)

**Plaatsbepaling**: **argipressine** (**Reverpleg®**, hoofdstuk 1.9.1) heeft als indicatie acute catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.

**Veiligheid**

- De meest frequente ongewenste effecten (tussen 1/10 en 1/100) zijn: aritmie, angina pectoris, myocardischemie, perifere vasoconstrictie, necrose, buikkrampen en darmischemie.
- Het antidiuretische effect van argipressine kan waterintoxicatie veroorzaken. Het geneesmiddel moet voorzichtig gebruikt worden in elke situatie waarin een vochtoverbelasting een gevaar kan inhouden, onder meer bij hartfalen, epilepsie en astma.
- Voorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de diurese of de bloeddruk beïnvloeden.[3]

**Dosering** zie de SKP

**Kostprijs** 88€ per ampul, niet terugbetaald op 1 december 2019

### budesonide (Jorveza®▼)

**Plaatsbepaling: Jorveza®** (▼, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 3.7.1) is een nieuwe specialiteit van **budesonide voor oraal gebruik** (orodispergeerbare tabletten van 1 mg) voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen. De contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik, ongewenste effecten en interacties zijn die van de corticosteroïden (zie Repertorium hoofdstuk 5.4 ). Oesofageale candida-infectie in het bijzonder wordt zeer frequent waargenomen.[4]

**Dosering** 1 tablet 's morgens en 's avonds (gedurende 6 weken)

**Kostprijs** **392€ voor een volledige behandeling (6 weken)**, niet terugbetaald op 1 december 2019

### esketamine (Vesierra®)

**Plaatsbepaling**: **esketamine** (**Vesierra®**, hoofdstuk 18.1.1) is een nieuw anestheticum voor de algemene anesthesie, en als aanvulling van lokale of regionale anesthesie. Het is een isomeer van ketamine, met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

**Dosering** zie de SKP

**Kostprijs** tussen 5 en 20€ per ampul, volgens de gebruikte dosering, niet terugbetaald op 1 december 2019

### isavuconazol (Cresemba®▼)

**Plaatsbepaling: isavuconazol (Cresemba®▼**, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 11.2.3.) is een antimycoticum geïndiceerd voor de behandeling van invasieve aspergillose en van mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is. Bij aspergillose lijkt het niet doeltreffender dan voriconazol, dat de eerste keuze blijft. De contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik, ongewenste effecten en interacties zijn die van de azoolderivaten (zie Repertorium hoofdstuk 11.2.3)**.**

**Doeltreffendheid**

- Isavuconazol is niet doeltreffender dan voriconazol bij invasieve aspergillose.
- Bij mucormycose zijn de momenteel beschikbare gegevens ontoereikend om tot doeltreffendheid te besluiten.

**Veiligheid**

- Zie ook hoofdstuk 11.2.3. voor de contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik, ongewenste effecten, interacties van de azoolderivaten.
- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) in de klinische studies zijn: verhoogde leverfunctietests, gastro-intestinale stoornissen, dyspneu, reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, hypokaliëmie en huiduitslag.
- De toediening aan patiënten met familiaal kort-QT-syndroom is gecontra-indiceerd.
- Isavuconazol is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP3A4 en van Pg-p en een inductor van CYP2B6 (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.).[6,7]

**Dosering** zie SKP

**Kostprijs** 38€ per tablet, 322€ per ampul IV, terugbetaald in a!

## letermovir (Prevymis®▼)

**Plaatsbepaling: letermovir (Prevymis®▼**, hoofdstuk 11.4.6.) is een antiviraal middel geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie bij ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Aangezien het veiligheidsprofiel verschilt van dat van andere behandelingen voor deze indicatie, kan het een alternatief zijn in geval van contra-indicatie of intolerantie.

**Veiligheid**

- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: gastro-intestinale stoornissen, koorts en huiduitslag. In de klinische studie traden cardiale ongewenste effecten, hoofdzakelijk ritmestoornissen, frequenter op met letermovir.
- De toediening van letermovir in geval van leverinsufficiëntie in combinatie met matige tot ernstige nierinsufficiëntie is niet aanbevolen.
- De mogelijke interacties van letermovir zijn talrijk, en de mechanismen ervan zijn complex. Letermovir is onder meer een inductor van P-gp, van CYP2C9 en van CYP2C19, en een inhibitor van meerdere CYP's, waaronder CYP3A4 (zie Tabel Ic in Inleiding 6.3. en Tabel Id in Inleiding 6.3.).[8-11]

**Dosering** 480 mg p.d. in één inname

**Kostprijs** 8900€ per maand, terugbetaald in b!

## patisiran (Onpattro®▼)

**Plaatsbepaling: patisiran (Onpattro®▼**, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 20.3) is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2. De meest frequente ongewenste effecten zijn infusiegerelateerde reacties en perifeer oedeem. Er is *Risk Minimization Activities* **(RMA)-materiaal** beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars om het risico van infusiegerelateerde reacties te verminderen.[12]

**Dosering** 300 µg/kg, eenmaal om de drie weken

**Kostprijs** 9000€ per ampul, terugbetaald in a!

## Schrappingen

### fentanyl oraal (Breakyl®)

**Fentanyl als buccale film** (**Breakyl®**, hoofdstuk 8.3.1) is uit de markt genomen. Er bestaat geen fentanyl meer voor orale toediening. Bij doorbraakpijnen kan rescue medicatie op basis van morfine gegeven worden als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte (zie ook Repertorium hoofdstuk 8.3).

### Hedera helix (Pulmocap Hedera®)

De specialiteit op basis van **Hedera helix** (**Pulmocap Hedera®**, hoofdstuk 4.2.2.4) is uit de markt genomen. Het middel werd als mucolyticum en expectorans gebruikt. Het nut van dergelijk geneesmiddel bij hoesten met fluimen is niet bewezen.

### meclozine (Agyrax®)

**Meclozine** (**Agyrax®**, hoofdstuk 12.4.1.2) is uit de markt genomen. Dit $H_1$-antihistaminicum met sederende eigenschappen werd ook gebruikt in geval van reisziekte en zwangerschapsmisselijkheid. Er zijn alternatieven beschikbaar.

### Mencevax ACWY®

Het **niet-geconjugeerd vaccin tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y** (**Mencevax®**, hoofdstuk 12.1.2.5) is uit de markt genomen. Het induceerde een minder goede immuunrespons vergeleken met de geconjugeerde vaccins met dezelfde indicatie bij personen met immunodeficiëntie en bij jonge kinderen, en de beschermingsduur was beperkter.

### molsidomine intraveneus (Corvaton®)

**Molsidomine intraveneus** (**Corvaton®**, hoofdstuk 1.2.2) is uit de markt genomen. Dit nitraatderivaat werd onder meer gebruikt in geval van hartfalen bij een acuut myocardinfarct. Intraveneus isosorbide dinitraat is een mogelijk alternatief.

### fenytoïne intraveneus (Diphantoïne®)

**Fenytoïne intraveneus** (**Diphantoïne®**, hoofdstuk 10.7.2.5) is uit de markt genomen. Het middel werd gebruikt in geval van status epilepticus en bepaalde ritmestoornissen. Bij status epilepticus gaat de voorkeur eerder uit naar de intraveneuze toediening van een benzodiazepine.

## Andere wijzigingen

### Voltaren patch®

De pleisters Voltapatch Tissugel® op basis van **diclofenac** werden in oktober 2018 vervangen door **Voltaren patch®**. Na de melding van ongewenste effecten heeft het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) een mededeling gepubliceerd.

### Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

- Zie Goed om weten van 7/11/2019 voor meer informatie over deze programma's.
- Teriflunomide (**Aubagio®**▼▼, hoofdstuk 12.3.2.4.7) ipilimumab (**Yervoy®** ▼, hoofdstuk 13.6) atezolizumab (Tecentriq®▼▼, hoofdstuk 13.6) en tocilizumab (RoActemra® ▼, hoofdstuk 12.3.2.2) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).

- **Entrectinib en esketamine in neusspray** zijn nog niet op de markt, maar werden goedgekeurd in het kader van het programma van gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Om de informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming te verkrijgen, zie de website van het FAGG Aubagio®, Yervoy®, Tecentriq®, RoActemra®, entrectinib en esketamine.

## Specifieke bronnen

**1** Laseaxan®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**2** Malcolm BJ, Tallian K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time? Ment Health Clin [Internet]. 2017;7(4):147-55. DOI: 10.9740/ mhc.2017.07.147.
**3** Reverpleg®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**4** Jorveza®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**5** Vesierra®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**6** Cresemba®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**7** Isavuconazole (Cresemba®), La Revue Prescrire, septembre 2017 ; 37(407) : 653-5
**8** Prevymis®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
**9** EMA EPAR-Assessment Report Prevymis®:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf
**10** Letermovir, Aust Prescr 2019;42:107
**11** Létermovir (Prevymis®) et prévention d'une réactivation du cytomégalovirus, La Revue Prescrire 2018 ;38 (422) : 895-98
**12** Patisiran®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 29 november 2019
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 29 november 2019

**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.