

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS
2020****NIEUWS**

Deze maand in de Folia

Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?

FOCUS**Influenza 2020-2021**

De prioritaire doelgroepen voor influenzavaccinatie zoals gedefinieerd door de Hoge Gezondheidsraad zijn niet gewijzigd. In de context van de COVID-19 pandemie is het belangrijk dat de groepen met risico van influenzacomplicaties en personeel werkzaam in de gezondheidssector prioriteit krijgen bij het toedelen van griepvaccins. Enkele recente studies bevestigen de werkzaamheid én de beperkingen van de influenzavaccins, alsook hun gunstig veiligheidsprofiel. Een recente studie met oseltamivir wijzigt niets aan het standpunt van het BCFI dat het een zeer beperkte plaats heeft bij de aanpak van influenza.

NSAID's: nefrotoxiciteit bij gezonde jonge volwassenen

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kunnen ook bij jonge gezonde volwassenen bij hoge dosissen schade aan de nier veroorzaken. Er zou een link zijn met intense fysieke inspanning in een warme omgeving met te weinig vochtinname.

80+**Formularium Ouderenzorg: wijziging van de selectie bij type 2-diabetes**

De redactie van het Formularium Ouderenzorg heeft de selectie bij de behandeling van type 2-diabetes gewijzigd. De nadruk ligt op het belang van een regelmatige evaluatie van de gezondheidstoestand van de diabetespatiënt die verouderd en autonomie verliest, en op het risico van overbehandeling. Metformine is nog het enige geselecteerde geneesmiddel. Andere therapeutische opties kunnen geval per geval overwogen worden, maar hun selectie valt buiten het kader van het formularium.

AUDITORIUM

Accreditering voor ziekenhuisapothekers en artsen goedgekeurd voor een aantal e-learnings

Nieuwe e-learning - Hoe lees je een RCT? Deel 1: sterktes, zwaktes en aandachtspunten

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- buprenorfine voor s.c. injectie (depotpreparaat)(Buvidal®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- upadacitinib (Rinvoq®▼)

Andere wijzigingen

- Erratum drospirenon
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Hormonale substitutietherapie en risico op invasieve borstkanker: aanbevelingen van het PRAC

In de SKP's en bijsluiters van de geneesmiddelen gebruikt als hormonale substitutietherapie zullen de waarschuwingen in verband met het risico op borstkanker worden geüpdatet en waar nodig verscherpt, dit op basis van de resultaten van de studie die in 2019 verscheen in *The Lancet*. Dit is het besluit van een analyse van het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité PRAC.

Nieuws

Deze maand in de Folia

In dit Folianummer hebben we het over het belang van de vaccinatie tegen influenza van de doelgroepen voor het influenzaseizoen 2020-2021. De prioritaire doelgroepen zijn personen met risico van influenzacomplicaties en personeel werkzaam in de gezondheidssector. Tetravalente vaccins zullen beschikbaar zijn. De influenzavaccins verminderen het risico van influenzabesmetting, maar hun bescherming is niet volledig. De basis-voorzorgsmaatregelen zoals regelmatig handen wassen met zeep en een correcte nies- en hoesthygiëne, blijven essentieel om verspreiding van en infectie met het influenzavirus, maar ook het coronavirus en andere virussen die griepale aandoeningen veroorzaken, te beperken.

In dit nummer wordt ook aandacht besteed aan de vaststelling dat niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in bepaalde omstandigheden (intense fysieke inspanning, dehydratie) ook bij jonge gezonde volwassenen schade aan de nier kunnen veroorzaken.

Verder bespreken we de huidige aanbevelingen inzake glykemiecontrole bij de oudere diabetespatiënt, en de aanbevelingen van het PRAC (het Europese geneesmiddelenbewakingscomité van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA) inzake hormonale substitutietherapie en risico van borstkanker.

Influenza 2020-2021

1. Influenzavaccins

- Voor het influenzaseizoen 2020-2021 zijn er, zoals vorig jaar, enkel tetravalente vaccins (d.w.z. met 2 influenza A-componenten en 2 influenza B-componenten) beschikbaar in België. Het zijn “geïnactiveerde”, injecteerbare vaccins.
- De prioritaire doelgroepen voor influenzavaccinatie zoals gedefinieerd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) voor het seizoen 2020-2021, zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen. In het kader van de COVID-19 pandemie, roept de HGR nog meer dan anders op dat de groepen met risico van influenzacomplicaties en personeel werkzaam in de gezondheidssector zich laten vaccineren tegen influenza. Deze groepen moeten prioriteit krijgen bij het toebedelen van griepvaccins en de HGR vraagt dat andere groepen pas in tweede instantie (en dus later) gevaccineerd worden.
- Enkele recente studies die hier kort worden besproken, bevestigen dat influenzavaccinatie gedeeltelijke bescherming biedt tegen influenzabesmetting, dat hun impact op morbiditeit en mortaliteit onduidelijk is (maar waarschijnlijk beperkt), en dat het veiligheidsprofiel, op basis van de huidige evidentie, gunstig is, ook bij zwangere vrouwen en hun kinderen.

2. Neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)

Een recente studie met oseltamivir in *The Lancet* wijzigt voor het BCFI niets aan de plaatsbepaling bij de behandeling en preventie van influenza: deze is nog steeds zeer beperkt.

Kort vooraf over **het griepseizoen 2019-2020**. Volgens de gegevens van Sciensano vertoonde de griepepidemie (van ongeveer week 4 tot week 11 van 2020) een matige intensiteit, vergelijkbaar met de vorige drie griepseizoenen. Er circuleerden bijna uitsluitend influenza A virussen, met een lichte predominantie van influenza A(H1N1) (op basis van analyse van stalen uit de huisartspraktijk; bron: resultaten¹ van de jaarlijkse surveillance van griep en griepaal syndroom in België door [Sciensano](#)).

Gezien de huidige context van de COVID-19 pandemie is het essentieel, of men gevaccineerd is of niet, om de **basisvoorzorgsmaatregelen** zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne correct toe te passen^{2,3}. **Deze voorzorgsmaatregelen zijn essentieel om verspreiding en infectie met zowel het influenzavirus als het coronavirus** (zie onder andere <https://covid-19.sciensano.be/nl>) en andere virussen die griepale aandoeningen veroorzaken te **beperken**.

1. De influenzavaccins

De vaccins voor seizoen 2020-2021

- **Welke vaccins zullen in België beschikbaar zijn?** Enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten), zoals in vorig influenzaseizoen. Het gaat om: α -RIX-Tetra[®], Vaxigrip Tetra[®], Influvac Tetra[®] (op onze website vermeld met de update van augustus 2020). Het zijn geïnactiveerde, injecteerbare vaccins.
- **Wat is hun samenstelling?** Hun samenstelling, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), is als volgt.
 - A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
 - A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) of een verwante stam
 - B/Washington/02/2019 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”)
 - B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”).
- **Hoe influenzavaccins voorschrijven en afleveren?** Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- **Zijn er tussen de influenzavaccins verschillen in de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden?** Volgens de SKP's kunnen α -RIX-Tetra[®] en Vaxigrip tetra[®] gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden, Influvac Tetra[®] vanaf de leeftijd van 3 jaar.
- We verwijzen naar het [Repertorium](#) voor meer details over toediening en dosering van de influenzavaccins.

Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR) influenzaseizoen 2020-2021

De **risicogroepen voor vaccinatie tegen influenza** zoals gedefinieerd door de HGR voor het seizoen 2020-2021⁵ zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen. **In het kader van de COVID-19 pandemie**, roept de HGR nog meer dan anders op dat personen uit categorie A (zie “+ meer info”) zich laten vaccineren tegen influenza; het gaat daarbij vooral om personen met risico van influenzacomplicaties (om op die manier de bezetting van ziekenhuisbedden potentieel te verminderen indien het griepseizoen zou samenvallen met een piek van COVID-19) en personeel werkzaam in de gezondheidszorg; verder stelt de HGR dat “het

wenselijk is om ook de nadruk te leggen op het vaccineren van personen tussen 50 en 65 jaar” (categorie B, zie “+ meer info”). Deze groepen, en vooral de personen uit categorie A, moeten prioriteit krijgen bij het toedelen van griepvaccins en de HGR vraagt dat andere groepen pas in tweede instantie (en dus later) gevaccineerd worden.

Nieuwe publicaties rond de influenzavaccins

- **Interim-analyse van de werkzaamheid van het influenzavaccin seizoen 2019-2020** (periode september 2019 – januari 2020) op basis van 6 Europese studies (o.a. Nederland, Frankrijk, Duitsland; geen Belgische gegevens) toont een vaccin-effectiviteit (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza) variërend van 29% tot 61% (huisartsgegevens) en van 35% tot 60% (gegevens over gehospitaliseerde 65-plussers).⁶ De vaccin-effectiviteit specifiek tegen influenza A(H3N2) was zeer laag of statistisch niet significant. Dat de werkzaamheid van de huidige influenzavaccins tegen influenza A(H3N2) beperkt is, is reeds enkele jaren bekend [zie Folia augustus 2019].
- Een Britse observationele studie toont een **uitgesproken stijging van de influenzavaccinatiegraad vanaf de leeftijd van 65 jaar** (56% ten opzichte van 33% bij < 65-jarigen), maar **geen daarmee gepaard gaande daling van hospitalisatie en mortaliteit** bij 65-70 jarigen ten opzichte van 60-65 jarigen tijdens de onderzochte influenzaseizoenen (2000 tot 2014).⁷ De onderzoekers kunnen bias en confounding factors niet volledig uitsluiten, maar ze besluiten dat de winst van jaarlijkse griepvaccinatie van 65 tot 70-jarigen op de incidentie van ernstige morbiditeit en mortaliteit in ieder geval beperkt zal zijn, en dat bijkomende strategieën noodzakelijk zijn om het risico van ernstige influenzacomPLICaties te beperken.⁷
- Een Franse observationele studie toont **geen verband** tussen influenzavaccinatie en optreden van **Guillain-Barré syndroom** (GBS) binnen de 42 dagen na vaccinatie, op basis van de gegevens van 3 influenzaseizoenen (2010-211 tot en met 2013-2014).⁸ Er was een geringe toename van het risico in het seizoen 2012-2013, maar dit resultaat is voorzichtig te interpreteren. De onderzoekers besluiten dat, ondanks de geruststellende resultaten, verder onderzoek naar GBS na influenzavaccinatie zinvol blijft gezien de jaarlijkse wijzigingen in samenstelling van de vaccins. Ter herinnering: met het influenzavaccin Pandemrix® (gebruikt tijdens de influenzapandemie 2009-2010) toonde een studie evenmin een verband, ondanks signalen op basis van spontane meldingen [zie Folia november 2011].
- Een Canadese observationele studie toont **geen verband** tussen **vaccinatie van zwangere vrouwen** met de pandemische H1N1-influenzavaccins (seizoen 2009-2010) en **allerlei negatieve gezondheidsuitkomsten bij hun kinderen op de leeftijd van 5 jaar**.⁹ Het ging onder andere om luchtweginfecties, kankers, gehoor- of gezichtsverlies, chronische aandoeningen (cardiovasculair, neurologisch, respiratoir...) en mortaliteit. Er werd bij de kinderen een zeer lichte toename van het risico van astma gevonden, ook wanneer rekening gehouden werd met de aanwezigheid van astma bij de moeder; de onderzoekers kunnen deze toename niet verklaren. De publicatie zegt niet op welk moment van de zwangerschap het vaccin werd toegediend. Voor de auteur van het bijbehorend editoriaal¹⁰ voegt deze studie zich bij de talrijke andere studies naar de veiligheid - op korte en op lange termijn - van influenzavaccinatie tijdens de zwangerschap, en is de beschikbare evidentie unaniem dat dit veilig is.

Plaatsbepaling van het BCFI anno 2020 van de influenzavaccins

- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. daling van 6% naar 2,4% bij ouderen, zie “+ meer info”). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk.
- Het risicoprofiel van de influenzavaccins is gunstig. De influenzavaccins kunnen als veilig worden beschouwd tijdens de zwangerschap, al is de ervaring over toediening in het eerste trimester gering [zie ook Folia augustus 2018]; het is wel zo dat de grootte van de onderzochte groep en de onderzoeksmethoden maken dat men niet kan uitsluiten dat er zeldzame ernstige ongewenste effecten zijn.
- Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins kan influenzavaccinatie aangemoedigd worden bij personen met hoog risico van complicaties, zeker patiënten met onderliggend lijden en immuungedeprimeerden. Deze patiënten behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de Hoge Gezondheidsraad. Er wordt voor het komende influenzaseizoen gevreesd voor relatieve tekorten aan influenzavaccins, omdat de vraag naar influenzavaccinatie naar verwachting zal toenemen, ook voor personen die niet behoren tot de risicogroepen, gezien de vele onzekerheden rond de COVID-19 pandemie. Het is daarom des te belangrijker voorrang te geven aan de risicogroepen in volgorde van prioriteit, zoals gedefinieerd door de HGR (zie hoger). In verband met vaccinatie van immuungedeprimeerden verwijzen we ook naar het advies van de HGR “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019, Advies 9158)”

De neuraminidase-inhibitor oseltamivir

Nieuwe publicaties rond oseltamivir

- Er verscheen een open-label, gerandomiseerde Europese studie⁴¹, uitgevoerd in de eerste lijn bij 3.266 volwassenen en kinderen met influenza-achtige symptomen (19 % Belgische patiënten) over een periode van 3 influenzaseizoenen (2015-2016 tot 2017-2018). Bij de patiënten die naast standaardzorg ook oseltamivir kregen, trad “herstel” gemiddeld 1 dag sneller op dan bij deze die enkel standaardzorg kregen (na 5,7 dagen vs. na 6,7 dagen, verschil statistisch significant). “Herstel” werd gedefinieerd als heropnemen van de gebruikelijke dagelijkse activiteiten, en weinig of geen koorts, hoofdpijn of spierpijn. Nausea en braken waren frequenter in de oseltamivirgroep (31% vs. 16%). Dit komt overeen met eerdere studies. De studie toont ook enkele nieuwe bevindingen. (1) Het effect van oseltamivir was onafhankelijk van positief of negatief testen voor influenza. Dit kan niet worden verklaard. In-vitro en in-vivo studies tonen immers geen effect van oseltamivir op niet-influenzavirussen⁴². (2) Starten van oseltamivir 48 à 72 uur na optreden van de symptomen gaf hetzelfde resultaat als starten binnen de 48 uur. (3) Bij de patiënten ≥ 65 jaar die én zieker waren, én langer ziek waren alvorens oseltamivir werd gestart én meer comorbiditeiten vertoonden, trad herstel gemiddeld 2 à 3 dagen sneller op dan bij dezelfde subpopulatie die geen oseltamivir had gekregen (na 9 à 10 dagen vs. na 11 à 13 dagen). Er dient opgemerkt dat bij 65-plussers het effect van oseltamivir bij meerdere van de uitgevoerde subanalyses statistisch niet significant was. (4) Gebruik van antibiotica (9% vs. 13%, verschil statistisch significant) en influenzatransmissie binnen het gezin (39% vs. 45%; verschil statistisch significant) waren iets lager in de oseltamivirgroep. De studie toonde geen effect op hospitalisatie of influenzacomplicaties zoals pneumonie, maar bezat daarvoor onvoldoende power. De auteur van een bijbehorend editoriaal⁴² stelt dat de resultaten van deze studie moeten bevestigd worden in andere studies, en dat ook de kosten-batenverhouding een in rekening te nemen element is.

Plaatsbepaling van het BCFI anno 2020 van oseltamivir

- Oseltamivir (Tamiflu®) heeft slechts een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza [zie Folia augustus 2019 en [Repertorium hoofdstuk 11.4.2.](#)]. Wanneer gestart bij een volwassene binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, vermindert oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur, dit echter ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken). Er is geen bewijs dat oseltamivir een invloed heeft op de complicaties en de mortaliteit door influenza, en op de verdere verspreiding van het virus. De hierboven vermelde studie in *The Lancet* wijzigt voor het BCFI niets aan deze plaatsbepaling.
- De plaats van oseltamivir in de **preventie** van influenza is nog meer beperkt [zie Folia augustus 2019 en [Repertorium hoofdstuk 11.4.2.](#)]

Specifieke bronnen

- 1 Sciensano. Resultaten surveillance van griep en griepaal syndroom in België. Via <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx> en https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2020_26.pdf
- 2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.)
- 3 campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie www.ubentingoedehanden.be/nl en www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene.
- 4 Website EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2021_en.pdf (document van 08/05/2020)
- 5 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2020-2021 (HGR NR 9581), via <https://www.health.belgium.be/nl/avis-9581-vaccinatie-griep-winterseizoen-2020-2021> (mei 2020)
- 6 Rose A, Kissling E, Emborg H-D et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(10):pii=2000153 (<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>). Zie ook <https://flunewseurope.org/> > “2019/20 season overview”
- 7 Anderson ML, Dobkin C en Gorry D. The Effect of Influenza Vaccination for the Elderly on Hospitalization and Mortality. An Observational Study With a Regression Discontinuity Design. *Ann Intern Med* 2020;172:445-52 (<http://dx.doi.org/10.7326/M19-3075>), met discussie in *Minerva* (15 juli 2020) <https://www.minerva-ebp.be/NL/Analysis/20519>
- 8 Grave C, Boucheron P, Rudant J et al. Seasonal Influenza Vaccine and Guillain-Barré Syndrome: A Self-Controlled Case Series Study. *Neurology* 2020;94:e2168-e2179 (<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009180>)

- 9** Walsh LK, Donelle J, Dodds L et al. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ* 2019;366:l4151 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4151>)
- 10** Haberg SE. Flu vaccination in pregnancy. Vaccination of pregnant women saves lives. Editorial. *BMJ* 2019;366:l4454(<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4454>)
- 11** Butler CC, van der Velden AW, Bongard E et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:42–52 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32982-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32982-4))
- 12** Lee N en Ison M. Neuraminidase inhibitors for influenza-like illness in primary care. Comment. *Lancet* 2020;395:4-6([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33097-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33097-1))

Focus

NSAID's: nefrotoxiciteit bij gezonde jonge volwassenen

Een cohortstudie wijst op een beperkt verhoogd risico op nieraandoeningen bij het gebruik van hoge dosissen niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij jonge gezonde volwassenen. Er zou een link kunnen zijn met intense fysieke inspanningen en onvoldoende vochtinname. Dit is belangrijke informatie om mee te geven aan sporters of bij zware fysieke beroepen bij gebruik van NSAID's aan hoge dosis.

In een retrospectieve longitudinale cohortstudie bij militairen in de Verenigde Staten (*Journal of the American Medical Association*, februari 2019) werd onderzocht of er een verband was tussen het aantal verstrekte NSAID-voorschriften en de incidentie van acute nierschade en chronische nierziekte. De meest gemaakte voorschriften betroffen ibuprofen (3 x 800 mg) en naproxen (2 x 500 mg).

Gedurende de onderzoeksperiode kregen 3 per 1.000 militairen een acute nierinsufficiëntie, 2 per 1.000 een chronische nierziekte. Men vergeleek de groep die geen NSAID-voorschriften had gekregen, met deze die dat wel had gekregen. In vergelijking met de groep van personen zonder voorschrift was de hazard ratio voor acute nierinsufficiëntie 1,2 (95% BI 1,1-1,4) en voor chronische nierziekte ook 1,2 (95% BI 1,0-1,3) bij de patiënten die voorschriften voor NSAID's hadden gekregen aan hoge doseringen. Met andere woorden: het risico op het ontwikkelen van nierproblemen was over die periode tot 20% hoger in de groep die hoge doses NSAID's hadden voorgeschreven gekregen.

De auteurs van de studie veronderstellen dat dit zou kunnen veroorzaakt worden doordat militairen intense fysieke oefeningen moeten doen, met dehydratie als gevolg, tijdens trainingen in warme gebieden.

Conclusie van het BCFI

Meestal worden studies die de nefrotoxiciteit van NSAID's onderzoeken uitgevoerd bij oudere personen of bij een voorafbestaande nierproblematiek; deze studie werd uitgevoerd bij jonge gezonde volwassenen. Er zijn twee beperkingen in deze studie:

1. Men gebruikt NSAID-voorschriften (en wat er qua dosering op wordt vermeld) om de NSAID-inname te berekenen: wat voorgeschreven wordt, reflecteert niet steeds wat effectief wordt ingenomen.
2. De onderzoekspopulatie (militairen) kan niet geëxtrapoleerd naar de volledige bevolking in het algemeen.

Hoewel een cohortstudie niet dezelfde bewijskracht heeft als een gerandomiseerde studie, suggereert deze studie dat men voorzichtig moet zijn bij het gebruik van NSAID's aan hoge dosis bij gezonde volwassenen. Dit in het bijzonder bij sporters of zware fysieke beroepen, waarbij men intense inspanningen doet en mogelijk te weinig vocht inneemt. Hoewel verder onderzoek nodig is om dit verband te bevestigen, is het voorzichtig om als arts of apotheker te wijzen op dit risico als men bijvoorbeeld NSAID's inneemt om geen pijn te voelen tijdens de uitoefening van sport of arbeid in warme omstandigheden. Enerzijds is een goede vochtinname essentieel, anderzijds dient men andere behandelingen, die gericht zijn op de oorzaak van de pijn, eerst te bespreken.

Bronnen

1 La Revue Prescrire. AINS: néphrotoxicité chez des adultes jeunes en bonne santé. Août 2019 ; 39 (430)

2 Nelson D.A. et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions with kidney disease among active young and middle-aged adults. JAMA Network Open. 2019; 2(2): e187896. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7896

Nieuws

Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?

Bent u arts, apotheker of tandarts? Dan ontving u naar jaarlijkse gewoonte in mei de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium versie 2020 in uw brievenbus.

Opgelet! **Vanaf 2021** zal het BCFI de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium **niet meer automatisch verzenden** aan artsen, apothekers en tandartsen, **maar enkel nog op aanvraag**.

Wilt u als arts, apotheker of tandarts dus **toch nog graag een gedrukt exemplaar** ontvangen in de toekomst? **Laat het ons dan zeker weten door snel volgend formulier in te vullen: www.bcfi.be/nl/rep2021**.

Of wilt u ons laten weten dat u juist geen gedrukte versie meer wenst te ontvangen, en u liever op de hoogte blijft via andere kanalen? Dat kan natuurlijk ook! Laat het ons weten door volgend formulier in te vullen: www.bcfi.be/nl/rep2021.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijft uiteraard wekelijks geactualiseerd elektronisch beschikbaar via onze website: www.bcfi.be.

Onderwijs- en andere instellingen zullen, zoals altijd, jaarlijks gecontacteerd worden om hun gewenste aantal exemplaren te bestellen. Studenten kunnen nog steeds hun exemplaar verkrijgen via de verantwoordelijke afdeling van de faculteit of (hoge)school.

Formularium Ouderenzorg: wijziging van de selectie bij type 2-diabetes

De redactie van het Formularium Ouderenzorg heeft de selectie voor glykemiecontrole bij type 2-diabetes gewijzigd (zie Formularium Ouderenzorg, glykemiecontrole, belangrijkste wijzigingen). Het risico van hypoglykemie (en de gevolgen ervan) is mogelijk hoger in deze oudere populatie. Hypoglykemiërende sulfamiden en insuline maken geen deel meer uit van de selecties. De nadruk wordt gelegd op het belang van het regelmatig evalueren van de gezondheidstoestand van de diabetespatiënt die verouderd en autonomie verliest, en op het herzien en indien nodig verhogen van de glykemiestreefwaarden wanneer de autonomie van de patiënt afneemt. Dit betekent dat soms zal worden beslist om geen bijkomende geneesmiddelen te starten of zelfs sommige geneesmiddelen te stoppen (therapeutische afbouw of *deprescribing*). Bij oudere patiënten zonder significante comorbiditeiten, met een behouden autonomie en wiens glykemie (met een streefwaarde die individueel is vastgelegd op basis van een gedeeld besluitvormingsproces) niet langer voldoende gecontroleerd is met aanpassing van de levensstijl en metformine alleen, kan een volgende medicamenteuze stap overwogen worden. Voor deze stap wordt in het formularium geen selectie gemaakt bij gebrek aan gegevens die bij (hoog)bejaarden een onderbouwde keuze mogelijk maken. De keuze dient te gebeuren in samenspraak met de patiënt en zijn zorgverstrekkers.

De aanpak van type 2-diabetes bij oudere patiënten, in tijden van therapie op maat van de patiënt: glykemiecontrole nog vaak als te strikt beschouwd

Sinds enkele jaren wordt in internationale aanbevelingen benadrukt dat rekening moet gehouden worden met verschillende parameters bij het aanpassen van de glykemiestreefwaarden. De oudere, meer kwetsbare diabetespatiënten behoren tot de patiëntencategorieën bij wie de glykemiecontrole minder strikt mag zijn. In het Formularium Ouderenzorg meldden we reeds een epidemiologische studie, uitgevoerd in West-Europa¹, waaruit bleek dat de glykemiecontrole bij bijna de helft van de diabetespatiënten van 65 jaar of ouder te strikt was voor hun leeftijd (gegevens daterend van de periode 2009-2010, dus de periode voordat het unaniem aanbevolen werd om het streefdoel aan te passen op maat van de patiënt). In een recentere Amerikaanse epidemiologische studie (cross-sectioneel onderzoek) werd de situatie van oudere diabetespatiënten onderzocht (gegevens tussen 2014 en 2016).² Iets meer dan 30.000 diabetespatiënten die een medicamenteuze behandeling kregen, werden bestudeerd. Een strikte controle (HbA1c < 7%) met geneesmiddelen met hoog risico van hypoglykemie werd gezien bij 26% van de patiënten. Factoren die onafhankelijk geassocieerd lijken aan deze strikte glykemiecontrole met geneesmiddelen met hoog risico van hypoglykemie, zijn: oudere leeftijd, mannelijk geslacht, hartfalen, nefropathie, coronairlijden. Hoewel dit percentage gedaald is ten opzichte van de vorige studie, blijft het aantal oudere patiënten met een mogelijk te strikte glykemiecontrole hoog.

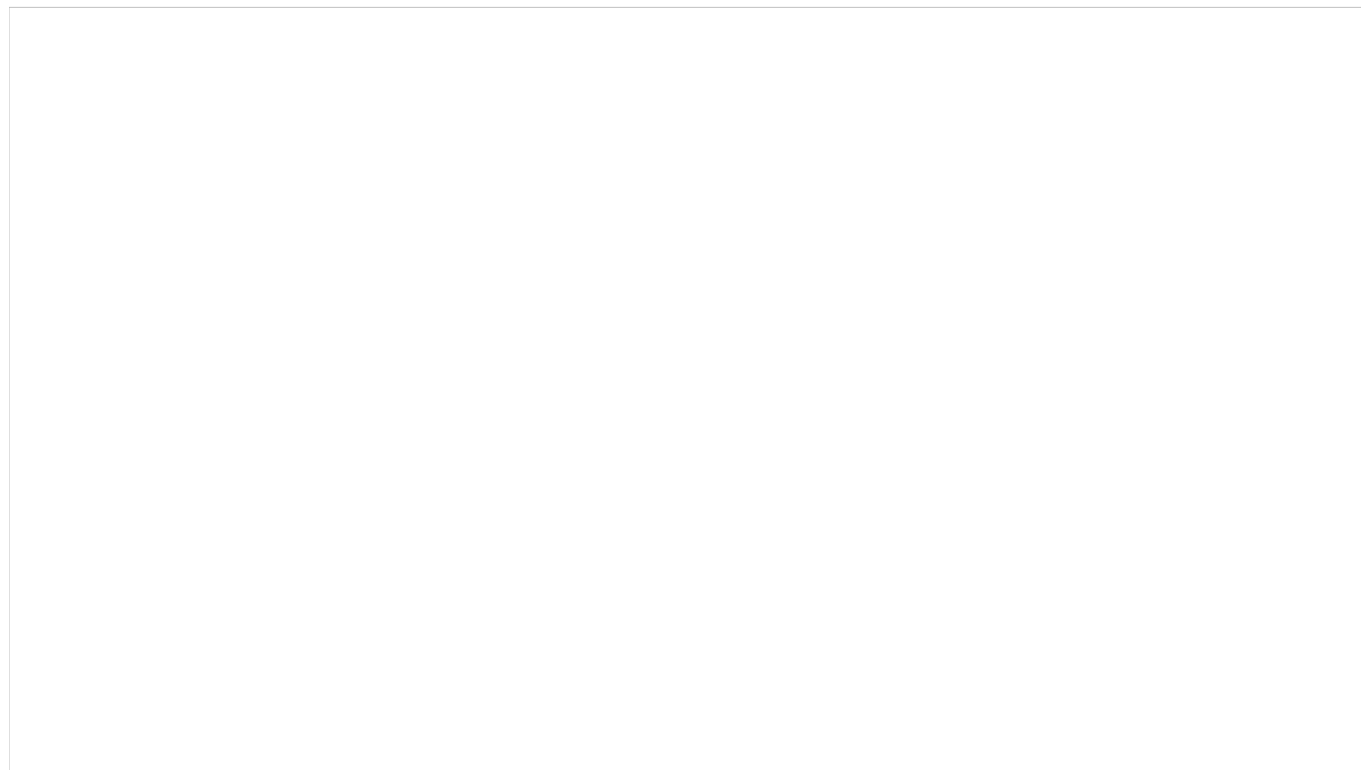
Risico van trauma geassocieerd met het gebruik van antidiabetica bij ouderen

Een Franse retrospectieve epidemiologische studie³ onderzocht het risico van ziekenhuisopname voor trauma's geassocieerd aan het gebruik van antidiabetica bij patiënten van 65 jaar en ouder. De auteurs verdeelden de geneesmiddelen in twee groepen: de antidiabetica met risico van hypoglykemie (insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en gliniden) en de andere antidiabetica. Het risico van ziekenhuisopname voor trauma's was 25% hoger bij de patiënten die geneesmiddelen met risico van hypoglykemie kregen (voor de 3 geneesmiddelen samen). Bij analyse in functie van het geneesmiddel was het risico 47% hoger met insuline en 34% hoger met de gliniden. Voor de hypoglykemiërende sulfamiden werd geen statistisch significante toename van het risico aangetoond.

Conceptueel kader voor gedeelde besluitvorming

De *Endocrine Society* (bestaande uit de *European Society of Endocrinology*, de *Gerontological Society of America* en de *Obesity Society*) publiceerde in 2019 haar *Guideline voor de behandeling van de oudere diabetespatiënt*⁴. De beoordeling van de gezondheidstoestand van de oudere diabetespatiënt is een essentiële voorwaarde voor een geïndividualiseerde aanpak. Ze stellen een **conceptueel kader** voor dat rekening houdt met de gezondheidstoestand van de patiënt, evenals met zijn waarden en verwachtingen, om zo een gedeelde besluitvorming over een adequate glykemiestreefwaarde mogelijk te maken. Dit conceptueel kader is geïnspireerd op het werk van Blaum et al.⁵ die suggereert om een functionele status van de oudere patiënt op te stellen, rekening houdend met de aanwezigheid van chronische ziekte(n), van cognitieve en/of visuele stoornissen en van de mate van afhankelijkheid (gemeten aan de hand van de iADL en ADL). Het risico van hypoglykemie (en de gevolgen ervan) is een ander sleutelement in deze aanbeveling. Dit risico neemt bij de oudere patiënt toe naarmate zijn autonomie afneemt, wat het belang van het individualiseren

van de glykemiestreefwaarde in functie van de patiënt rechtvaardigt. **Gedeelde besluitvorming** is een proces dat zorgt voor interactie tussen de patiënt (en/of zijn omgeving) en zijn zorgverstrekkers. De keuze van de glykemiestreefwaarde (en van de behandeling) gebeurt op basis van het profiel van de patiënt, zijn voorgeschiedenis en comorbiditeit. Daarbij is het nuttig om rekening te houden met volgende parameters: de verwachte voordelen, de mogelijke risico's, de ervaring en wensen van de patiënt, met daarbij aandacht voor het beperken van polymedicatie.



Conclusies en wijzigingen in de selecties van het Formularium Ouderenzorg

De redactie van het Formularium Ouderenzorg heeft besloten om gliquidon en insuline met intermediaire werkingsduur niet langer te selecteren in het formularium (tweede stap in de medicamenteuze behandeling). Er worden ook geen andere antidiabetica geselecteerd als tweede stap, bij gebrek aan gegevens die bij (hoog)bejaarden een onderbouwde keuze mogelijk maken. Deze beslissing is gebaseerd op de vaststelling dat oudere diabetespatiënten nog vaak "overbehandeld" worden, en dat het risico en de gevolgen van hypoglykemie belangrijker zijn bij deze patiënten. Therapeutische afbouw (*deprescribing*) zou deel moeten uitmaken van de voorschrijfgewoonten bij de oudere diabetespatiënt met comorbiditeiten en/of verminderde autonomie, het overgrote deel van de diabetespopulatie eens de leeftijd van 80 gepasseerd. Er is geen bewijs van winst in termen van morbiditeit of mortaliteit van een strikte glykemiecontrole in deze kwetsbare populatie. Aanpassingen aan de levensstijl en metformine blijven selecties in het Formularium Ouderenzorg. De nadruk wordt gelegd op het belang van het regelmatig evalueren van de gezondheidstoestand van de diabetespatiënt die verouderd en autonomie verliest, en op het herzien en indien nodig verhogen van de glykemiestreefwaarden wanneer de autonomie van de patiënt afneemt. Bij oudere diabetespatiënten zonder significante comorbiditeiten, met behouden autonomie en wiens glykemie (met een streefwaarde die individueel is vastgelegd op basis van een gedeeld besluitvormingsproces) niet langer voldoende gecontroleerd is door aanpassing van de levensstijl en metformine alleen, kan een volgende medicamenteuze stap overwogen worden. Ook hier is het aangewezen de keuze te maken op basis van gedeelde besluitvorming. Voor deze stap wordt in het formularium geen selectie gemaakt.

Specifieke bronnen

- 1 Muller, N. & Khunti, K. & Kuss, O. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol* 2017;54(2):209-14. doi: 10.1007/s00592-016-0939-9. Epub 2016 Nov 11.
- 2 Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, et al. Use of Intensive Glycemic Management in Older Adults with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1190-4.
- 3 Arnaud M, Pariente A, Bezin J, et al. Risk of Serious Trauma with Glucose-Lowering Drugs in Older Persons: A Nested Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:2086-91.
- 4 LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*

2019;104(5):1520-74 doi: 10.1210/jc.2019-00198 (*Cosponsoring Associations: European Society of Endocrinology, The Gerontological Society of America, and The Obesity Society.)
5 Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study. Med Care. 2010; 48(4):327-334

Auditorium

Accreditering voor ziekenhuisapothekers en artsen goedgekeurd voor een aantal e-learning's

Accreditering voor ziekenhuisapothekers goedgekeurd voor 7 e-learning's

7 e-learning's op ons leerplatform Auditorium zijn nu ook erkend voor de accreditering van ziekenhuisapothekers.

Het gaat over:

- Melden van ongewenste effecten (1 vormingspunt in module 3)
- Statistiek: risico's (1 vormingspunt in module 1)
- FoliaQuiz voorjaar 2020 – medisch gebruik van cannabis (1 vormingspunt in module 3)
- Geneesmiddelen bij ouderen – medicatienazicht (2 vormingspunten in module 3)
- Geneesmiddelen bij ouderen – deprescribing (1 vormingspunt in module 3)
- Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen (2 vormingspunten in module 3)
- MedicatieQuiz zomer 2020 (1 vormingspunt in module 3)

Ziekenhuisapothekers die al een van deze e-learning's doorliepen, kunnen onderaan in de e-learning hun attest van deelname downloaden.

Volgde je de e-learning's nog niet? Alle e-learning's zijn gratis beschikbaar op het BCFI Auditorium na een eenmalige registratie.

Accreditering voor artsen goedgekeurd voor 4 e-learning's

4 e-learning's op ons leerplatform Auditorium stonden al enkele maanden 'in aanvraag' voor toekenning van accreditering voor artsen. Sinds half juni zijn deze modules erkend voor accreditering:

- FoliaQuiz voorjaar 2020 – medisch gebruik van cannabis (0,5 vormingspunt)
- Geneesmiddelen bij ouderen – medicatienazicht (1 vormingspunt)
- Geneesmiddelen bij ouderen – deprescribing (0,5 vormingspunt)
- Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen (1 vormingspunt)

De vormingspunten werden doorgestuurd naar het RIZIV voor alle artsen van wie wij beschikken over een RIZIV-nummer.

Vulde je je RIZIV-nummer nog niet in? Je kan dit toevoegen rechtsboven in je profiel in de leeromgeving.

Vanaf nu is het BCFI ook erkend door het RIZIV als organisator van e-learning's voor artsen en apothekers-klinisch biologen. Dit wil zeggen dat het RIZIV de accrediteringsaanvraag voor nieuwe e-learning's automatisch goedkeurt.

Auditorium

Nieuwe e-learning - Hoe lees je een RCT? Deel 1: sterktes, zwaktes en aandachtspunten

In de reeks 'Methodologie en statistiek' is een eerste e-learning over RCT's beschikbaar op ons e-learning platform Auditorium.

In deze nieuwe e-learning ontdek je waarom een RCT zo belangrijk is voor geneesmiddelenonderzoek.

- Aan de hand van een video ontdek je de verschillende onderdelen van een RCT.
- Je leert meer over het nut van randomisering, blinding, de behandeling in de controlegroep, de studieduur en de opvolging.
- Je ontdekt ook wat de zwakke punten zijn van een RCT en waarop je moet letten bij het lezen van een studiepublicatie.
- Het interpreteren van de studieresultaten komt kort aan bod, en zal verder worden uitgewerkt in een tweede deel.

Een handige checklist met 5 aandachtspunten helpt je om zelf RCT's kritisch te interpreteren.

Totale duur: 30 minuten

Accreditering is voorzien voor artsen (ethiek en economie) en in aanvraag voor officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learning's.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juli 2020 [tekst aangepast op 4/8/2020]**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- buprenorfine s.c. injectie (depotpreparaat)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- upadacitinib

Andere wijzigingen

- erratum drospirenon
- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: 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).

De recente informatie van de maand juli houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 25 juni 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van augustus opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn**buprenorfine voor s.c. injectie (depotpreparaat)(Buvidal®)**

Indicatie: Buprenorfine (Buvidal®, hoofdstuk 10.5.3.) is nu ook beschikbaar als **oplossing voor injectie met verlengde afgifte (depotpreparaat) voor** wekelijkse of maandelijkse **subcutane injectie** voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid (substitutiebehandeling).

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: Buprenorfine is in het kader van substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid reeds beschikbaar in sublinguale vorm (al dan niet in associatie met naloxon) (zie hoofdstuk 10.5.3.). De wekelijkse of maandelijkse subcutane injectie van buprenorfine kan een alternatief zijn voor de sublinguale vorm in geval van risico van misbruik van de tabletten. Het is ook een optie wanneer een substitutiebehandeling onder dagelijks toezicht problemen geeft van therapietrouw. De klinische evaluatie werd niet specifiek in deze twee types populaties uitgevoerd. De werkzaamheid van buprenorfine inj. oploss. verl. afgifte is vergelijkbaar met deze van de vaste associatie buprenorfine + naloxon sublinguaal. Deze toedieningsvorm van buprenorfine werd niet vergeleken met buprenorfine sublinguaal noch met methadon per os. **Intravasculaire toediening van de oplossing voor injectie op basis van buprenorfine kan gevaarlijk zijn.**

De substitutiebehandeling moet worden opgestart en opgevolgd door beroepsbeoefenaren (artsen en anderen) die vertrouwd zijn met de verslavingsproblematiek. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het voorschrijven en toedienen van buprenorfine s.c. met verlengde afgifte (enkel voor substitutiebehandeling, geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen).

Werkzaamheid

De werkzaamheid van buprenorfine s.c. met verlengde afgifte (wekelijkse toediening van 16 mg à 32 mg gedurende 12 weken, vervolgens maandelijkse toediening van 64 mg à 160 mg gedurende 12 weken) voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid werd hoofdzakelijk aangetoond in een non-inferioriteitsstudie bij patiënten die afhankelijk waren van heroïne of geneesmiddelen op basis van opioïden. Buprenorfine s.c. met verlengde afgifte was niet inferieur aan de vaste associatie buprenorfine + naloxon sublinguaal voor de evaluaties in de weken 1 tot 24. Buprenorfine s.c. met verlengde afgifte werd enkel vergeleken met de vaste associatie buprenorfine + naloxon sublinguaal, niet met buprenorfine sublinguaal of met methadon per os.

Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn vergelijkbaar met die van buprenorfine in sublinguale vorm (hoofdstuk 10.5.3.). Reacties ter hoogte van de injectieplaats treden zeer frequent op (16,9%).
- Buprenorfine met verlengde afgifte wordt uitsluitend subcutaan toegediend en toediening is voorbehouden aan

gezondheidswerkers. **Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door de patiënten is niet toegestaan. Intravasculaire injectie vormt een ernstig risico op letsels aan de bloedvaten of op trombo-embolische events.**

- Depotpreparaten kunnen een probleem stellen bij overdosering.^{2,3}

Dosering De toediening kan wekelijks of maandelijks zijn en moet gebeuren in functie van de noden van de individuele patiënt en op basis van het advies van een arts vertrouwd met de verslavingsproblematiek, en dit volgens de instructies van de SKP.

Kostprijs 99,24€/wekelijkse dosis of 391,80€/maandelijks dosis, niet terugbetaald op 1 juli 2020.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

upadacitinib (Rinvoq® ▼)

Indicatie: upadacitinib (Rinvoq® ▼ hoofdstuk 12.3.2.5.) is een inhibitor van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK), aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, in monotherapie of in associatie met methotrexaat, bij onvoldoende respons op of intolerantie voor één of meerdere andere DMARD's (*disease modifying antirheumatic drugs*, zie hoofdstuk 9.2. Chronische artritis).

Commentaar van het BCFI: Vergeleken met placebo verbeterde upadacitinib het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, de globale beoordeling door de patiënt en de arts, de beoordeling van de pijn en de CRP-waarde. Op het vlak van vermindering van de ziekteactiviteit en klinische remissie bleek upadacitinib in monotherapie werkzamer dan methotrexaat in monotherapie, en upadacitinib in associatie met methotrexaat bleek werkzamer dan adalimumab (TNF-remmer) + methotrexaat. Zoals voor de andere JAK-remmers is de plaats van upadacitinib beperkt en voorbehouden aan patiënten die niet reageren op de andere DMARD's. Het voordeel van orale inname van de JAK-remmers moet worden afgewogen tegen de onzekerheden over hun veiligheid op lange termijn, hun soms ernstige ongewenste effecten (ernstige infecties, diepe veneuze trombose, longembolie), en hun hoge kostprijs (1046,83 € voor 28 tabletten, niet terugbetaald op 1 juli 2020). Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal is beschikbaar voor de gezondheidswerkers.⁴

Andere wijzigingen

Erratum drospirenon

In de recente informatie van mei 2020 werd een nieuwe specialiteit vermeld op basis van **drospirenon** in monotherapie voor anticonceptie (**Slinda®** , hoofdstuk 6.2.2.1.). De firma Exeltis die het product op de markt brengt, heeft ons op enkele fouten gewezen.

- Drospirenon is niet afgeleid van spironolacton maar van spiro lacton.
- Referenties 4 en 5 werden in de Nederlandstalige versie van de tekst omgewisseld.
- In de beschrijving van een studie over bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel, hebben wij geschreven: "*In deze studie werden de 2 progestagenen toegediend volgens een continu schema van 24 + 4. Aangezien het gebruikte schema voor desogestrel in deze studie niet het aanbevolen schema is (continu gebruik van 28 actieve tabletten), is het niet mogelijk om conclusies te trekken over de mogelijke superioriteit van drospirenon op het vlak van bloedingen*". Het hier vermelde toedieningsschema is niet juist. Desogestrel werd wel degelijk volgens het vooropgestelde schema toegediend, namelijk continu, zonder onderbreking. De verschenen tekst hierover werd als volgt verbeterd, met precisering van de eindpunten (vermelding van het primaire eindpunt): "*Een studie vergeleek de bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel. Drospirenon werd toegediend volgens het schema 24 + 4, desogestrel werd continu toegediend, beide gedurende 9 cycli. Het aantal vrouwen met doorbraakbloedingen (primair eindpunt) was lager met drospirenon dan met desogestrel in de eerste 6 cycli. Het verschil was na de zesde cyclus niet meer statistisch significant*".

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

- Zie Folia december 2019 voor meer informatie over deze programma's.
- Het gebruik van lacosamide (Vimpat®) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).

- Zie de website van het FAGG (Vimpat®) om de informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

Bronnen

- 1 Michelle R. Lofwall, Sharon L. Walsh, Edward V. Nunes, et al., **Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial**, *JAMA Intern Med* 2018;178(6):764-773
- 2 Buvidal®, **Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)**.
- 3 National Institute for Health and Care Excellence (UK), **Evidence review: Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal)** (2019 Febr).
- 4 Rinvoq®, **Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)**.

Hormonale substitutietherapie en risico op invasieve borstkanker: aanbevelingen van het PRAC

De resultaten van een in 2019 gepubliceerde meta-analyse in *The Lancet*, betreffende het risico op invasieve borstkanker bij patiënten die een hormonale substitutietherapie (HST) krijgen, werden al besproken in de Folia van november 2019, met een reactie van de *Belgian Menopause Society* in de Folia van februari 2020. De conclusie van de meta-analyse was dat alle hormonale substitutietherapieën, met uitzondering van vaginaal toegediende oestrogenen, het risico op borstkanker licht verhogen. Uit de meta-analyse bleek ook dat het risico toeneemt met de gebruiksduur en dat het risico vermindert (maar blijft bestaan) na stoppen van de behandeling.

Op basis van de resultaten van deze meta-analyse heeft het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een update aanbevolen van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van alle geneesmiddelen die als HST gebruikt worden.¹

- Voor **HST op basis van oestrogeen + progestageen**:
 - verscherping van de waarschuwingen over het verhoogde risico van borstkanker;
 - toelichting over de toename van het risico met de duur van de behandeling (het risico treedt op na ongeveer 3 jaar behandeling) en over het aanhouden van het risico na stopzetting van de HST (risico dat 10 jaar of langer kan aanhouden voor een behandeling van meer dan 5 jaar).
- Voor **HST op basis van oestrogeen alleen**:
 - verscherping van de waarschuwingen over het verhoogde risico van borstkanker; de toename is geringer dan met HST op basis van oestrogeen + progestageen;
 - toelichting over de toename van het risico met de duur van de behandeling (het risico treedt op na ongeveer 3 jaar behandeling) en over het aanhouden van het risico na stopzetting van de HST (risico dat 10 jaar of langer kan aanhouden voor een behandeling van meer dan 5 jaar).
- Voor **HST op basis van oestrogeen voor vaginaal gebruik**:
 - vermelding dat er geen toename is van het risico van borstkanker bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker behandeld met lage doses vaginale oestrogenen;
 - vermelding dat er geen gegevens zijn over het risico van heroptreden van borstkanker bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker.
- Voor de associatie **oestrogenen + bazedoxifeen** (Duavive®): de vermelding dat het risico van borstkanker met deze associatie niet gekend is, blijft behouden (geen gegevens over deze associatie in de *The Lancet*-studie), maar de waarschuwingen over het risico van borstkanker met HST op basis van oestrogeen alleen zullen worden geüpdatet.
- Voor **tibolon**:
 - verscherping van de waarschuwingen over het risico van borstkanker met tibolon in een dosis van 2,5 mg per dag;
 - vermelding dat er geen gegevens zijn over het persisteren van het risico van borstkanker na stoppen van tibolon, maar dat een patroon vergelijkbaar met dit van HST op basis van oestrogeen of van oestrogeen + progestageen niet uitgesloten is.

Commentaar van het BCFI

Onze conclusie in Folia februari 2020 wijzigt niet: *"HST blijft de meest effectieve aanpak van menopauzeklachten wanneer die de levenskwaliteit verstoren. Een regelmatige re-evaluatie van de symptomen en de risico-batenverhouding is vereist. Langdurige HST (gedurende 5-10 jaar) in bepaalde risicogroepen voor andere doeleinden, zoals osteoporosepreventie, is van een andere orde. Dit type langdurige behandeling moet in overleg met de patiënt onderworpen worden aan een grondige evaluatie van de potentiële voordelen vergeleken met de potentiële risico's."*

Deze voorzorgen bij langetermijngebruik gelden voor alle vormen van HST, met inbegrip van tibolon.

Specifieke bronnen

¹ aanbeveling van het PRAC: via <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-may-2020>

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.