

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2023

### FOCUS

#### Lokale behandeling van atopisch eczeem

Dit artikel bespreekt de plaatsbepaling van emolliëntia, corticosteroiden en topische immunomodulatoren bij de behandeling van atopisch eczeem.

#### Pijnlijke diabetische neuropathie: welke aanpak na falen van monotherapie?

Uit de OPTION-DM-studie blijkt dat, wanneer de pijncontrole onvoldoende is met monotherapie, de drie onderzochte combinaties een vergelijkbare verlichting van pijnlijke diabetische neuropathie geven. De onderzochte geneesmiddelen zijn amitriptyline, duloxetine en pregabaline.

### NIEUWS

#### Tekort aan meerdere (essentiële) geneesmiddelen (bv. paracetamol, amoxicilline) in de apotheken (bijgewerkt op 21/03/23)

Het BCFI roept apothekers op om onbeschikbaarheden van een geneesmiddel te melden wanneer de beschikbaarheid op het terrein niet overeenkomt met de informatie in FarmaStatus of op de BCFI-website. De tekorten maken rationeel voorschrijven, afleveren en gebruiken van geneesmiddelen nog urgenter.

#### Het Repertorium “editie 2023”: update van een eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van een eerste reeks hoofdstukken van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is afgewerkt en online geplaatst.

#### Dankwoord aan experts

Bij de voorbereiding van de Folia-artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. We bedanken de experts die in 2022 hun commentaren zonden.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- COVID-19-vaccin voor boostervaccinatie (VidPrevtyl Beta® ▼)

#### Nieuwigheden in de oncologie

- lenvatinib (Kisplyx®)
- pralsetinib (Gavreto®▼)
- sacituzumab govitecan (Trodelvy®▼)

#### Nieuwe indicaties en terugbetalingen

- ozanimod (Zeposia®▼)

#### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- adefovir (Hepsera®)
- daunorubicine (Cerubidine®)
- hydrocortison + framycetine voor dentaal gebruik (Septomixine®)
- Insuman Basal® en Insuman Rapid®
- indometacine voor rectale toediening (Dolcidium®)
- quinapril 20 mg (Accupril®)
- tetrazyoline (Visine®)
- thiopental (Thiobarbital B.Braun®)
- vaccin tegen zona met levende verzwakte virussen (Zostavax®)

### GENEESMIDDELENBEWAKING

#### Oogdruppels met prostaglandine-analogen: signaal van spontane abortus

Wat weten we over de veiligheid van prostaglandine-analogen tijdens de zwangerschap? Wat betekent het signaal van spontane abortus? Lees meer in dit artikel.

## Anti-emetica domperidon en metoclopramide: signaal van risico van CVA

Een studie suggereert een verband tussen recente inname van metoclopramide of domperidon, en hospitalisatie voor eerste CVA. Wat betekenen deze resultaten en waarom is verder onderzoek nodig?

## Lokale behandeling van atopisch eczeem

Atopisch eczeem wordt in de eerste plaats lokaal behandeld met een combinatie van emollientia en corticosteroiden. Voor de behandeling van matig tot ernstig atopisch eczeem zijn matig tot sterk werkzame corticosteroidpreparaten meer doeltreffend dan zwak werkzame preparaten. Tussen sterk werkzame preparaten en zeer sterk werkende preparaten wordt geen verschil gevonden en ook niet tussen matig en sterk werkzame preparaten. Voor de preventie van recidieven is vooral een aanhoudend gebruik van emollientia belangrijk. Ook pro-actieve therapie met topische corticosteroiden is goed onderbouwd bij patiënten met frequente recidieven.

Bij ernstige vormen van eczeem wordt er soms overwogen om een lokale behandeling met immunomodulatoren (tacrolimus en pimecrolimus) op te starten, vooral ter hoogte van gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooiën). Ze kunnen ook een plaats hebben bij intolerantie of contra-indicatie voor lokale corticosteroiden. Immunomodulatoren hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroiden in de behandeling van eczeem en gaan gepaard met een verhoogd risico op milde lokale bijwerkingen (zoals branderigheid en jeuk) en een hogere kostprijs.

### Inleiding

**Eczeem** is een verzamelnaam voor inflammatoire huidaandoeningen die gekenmerkt worden door een combinatie van jeuk en polymorfe huidveranderingen zoals roodheid, oedeem, papels, vesikels, crustae, schilfers en/of lichenificatie. Deze eczemateuse huidreacties worden veroorzaakt door zowel intrinsieke factoren als omgevingsfactoren. Atopisch (of constitutioneel) eczeem is een vorm van chronisch eczeem van genetische oorsprong en gaat vaak gepaard met aanwezigheid van andere allergische aandoeningen zoals astma en rhinoconjunctivitis. Zelden ligt voedselallergie aan de basis.

Bij atopisch eczeem zal men in de eerste plaats trachten **allergenen en verergerende factoren** (bv. zweten, warm of koud weer, textiel (ruwe vezels zoals wol), ziekte, stress, schoonmaakmiddelen, zeep en shampoo) te vermijden. Deze verergerende factoren zijn niet steeds aanwezig, wat de wisselende ernst van de aandoening verklaart.

De **ernst van het eczeem** wordt visueel beoordeeld op basis van de klinische presentatie van huidveranderingen zoals roodheid, oedeem, papels en krabeffecten. Er bestaan een aantal gevalideerde scores om de ernst van het eczeem te beoordelen.



In de dagelijkse praktijk wordt de TIS-score (Three Item Severity score) gebruikt. Er worden hierbij drie aspecten van het eczeem beoordeeld: roodheid, oedeem/ papels en krabeffecten. Men geeft deze drie aspecten een score van 0 tot 3 afhankelijk van de ernst (afwezig=0, mild=1, matig=2, ernstig=3). De scores van deze drie aspecten worden nadien samengeteld. Mild eczeem komt overeen met een TIS score van minder dan 3. Matig eczeem komt overeen met een TIS score tussen 3 en 6. Ernstig eczeem komt overeen met een TIS score van 6 of hoger<sup>1</sup>.

In studies worden meer complexe scoresystemen zoals de SCORAD-index (SCORing Atopic Dermatitis) gebruikt. De SCORAD-index is een scoresysteem dat gebaseerd is op de beoordeling van de uitgebreidheid en intensiteit van de laesies samen met de beoordeling van subjectieve symptomen (pruritus, slaapverlies) op een visuele analoge schaal<sup>2</sup>.

Dit artikel is een update van het vorige Folia artikel over atopisch eczeem (Folia april 2007). We baseren ons vooral op de recentste NHG<sup>1</sup> (2014) en NICE (2021) richtlijnen<sup>3</sup> en een recente Cochrane review rond topische behandeling met corticosteroiden. Het artikel bespreekt uitsluitend de topische behandelingen. In zeer ernstige vormen worden ook systemische immunomodulatoren (zoals sommige interleukine-inhibitoren of janus kinase-inhibitoren) of lichttherapie gebruikt.

### Emollientia

Emollientia verhogen het vochtgehalte van de huid en verminderen de jeuk en irritatie. Ze worden gebruikt om opflakkeren te vermijden in rustigere fases van atopisch eczeem. Emollientia worden als basisbehandeling van eczeem voorgesteld. Er wordt voorgesteld om ze altijd te gebruiken, zelfs als eczemateuze laesies opgeklaard zijn. De NICE en NHG richtlijnen raden als emollientia bijvoorbeeld cetomacrogolcrème of ureum lipofiele crème aan<sup>1,3</sup>. Het noodzakelijk vetgehalte van het product wordt bepaald op basis van de droogte van de huid en de persoonlijke voorkeur van de patiënt.

Een Cochrane review van RCT's concludeerde dat voor emollientia een aantal voordelen onderbouwd zijn waaronder: verlenging van de tijd tot een nieuwe opstoot, en reductie van het aantal opstoten en een corticosteroïden besparend effect (lage tot matige kwaliteit van evidentie)<sup>4</sup>. Er was geen bewijs om een voorkeur te uiten voor gebruik van een bepaald product binnen de groep van de emollientia. De bestudeerde emollientia waren ureumcrèmes, crèmes op basis van glycyrrizinezuur, op basis van glycerol en op basis van haver. Deze crèmes, behalve ureumcrèmes, worden in België niet vaak gebruikt als magistrale bereidingen maar zijn wel verkrijgbaar als OTC-medicatie.

Een recente RCT toonde aan dat dagelijks gebruik van emollientia vanaf de eerste dagen na de geboorte tot de leeftijd van 2 maanden de incidentie van atopische dermatitis tijdens het eerste levensjaar vermindert bij kinderen met een hoog risico op atopische dermatitis<sup>5</sup>.

## Lokale corticosteroïden

Indien behandeling met emollientia niet volstaat, worden lokale corticosteroïden gebruikt als basisbehandeling bij atopisch eczeem.

Er is soms onduidelijkheid over de behandeling met lokale corticosteroïden, met name welke sterkte van corticosteroïd de klachten het meest adequaat kan onderdrukken, welk vehiculum voor welk type eczeem het best toegepast wordt, hoe frequent het corticosteroïd dient aangebracht te worden, hoe lang de behandeling dient aangehouden te worden, hoe herval bij frequente recidieven kan voorkomen worden en welke ongewenste effecten te verwachten zijn.

Over de keuze van het vehiculum bestaan nauwelijks klinische studies, de keuze wordt vanuit de klinische ervaring bepaald. Bij een nattend eczeem wordt gekozen voor een corticosteroïd op crème of lotionbasis. Bij een droog eczeem zal eerder gekozen worden voor een corticosteroïd op een vette basis (bv. zalf).

De andere vragen met betrekking tot de behandeling met lokale corticosteroïden werden onderzocht in een recente Cochrane review<sup>6</sup>. In deze Cochrane review hebben de auteurs de resultaten van studies die verschillende schema's met elkaar vergeleken, samengevat. Een grote beperking van de beschikbare studies in deze review was dat veel geïncludeerde studies van zeer korte duur waren (tussen 1 en 6 weken.) Kortlopende studies zijn minder geschikt om de effectiviteit van een chronische behandeling zoals atopisch eczeem te evalueren.



In totaal werden er 104 gerandomiseerde studies met een totaal aan 8 433 patiënten geïncludeerd. De meeste studies werden uitgevoerd in hoge-inkomenlanden en vooral in hospitaalmilieu. Het waren vooral studies van korte termijn (duur tussen 1 en 6 weken). De studies die preventie van herval onderzochten, duurden langer maar hun studieduur was steeds korter dan 6 maanden. De leeftijd van de deelnemers varieerde; 43 studies includeerden enkel kinderen. De ernst van het eczeem werd beoordeeld als matig of ernstig in 51 studies; mild tot matig in 16 studies en mild tot ernstig in 3 studies. In 34 studies werd de ernst van het eczeem niet gerapporteerd. Er werden geen studies geïncludeerd die combinatietherapie (bijvoorbeeld corticosteroïden in combinatie met antimycotica of antibiotica) gebruikten.

## Sterkte van het corticosteroïd

De beschikbare specialiteiten worden geklasseerd in vier categorieën (zeer sterk, sterk, matig en zwak werkend) in functie van hun werkzaamheid, die afhangt van de aard van de molecule en de concentratie

aan actief bestanddeel. (Zie Repertorium 15.2 Corticosteroïden). Voor magistrale bereidingen vindt men de beschikbare preparaten in het therapeutisch magistraal formularium (TMF) met de aanbevolen maximale concentraties.

Bij de eerste behandeling kiest men klassiek voor het minst sterk werkzame corticosteroïd dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken ('stepped-up' benadering). Bij ernstige klachten start men soms onmiddellijk met een sterk werkzaam preparaat en bij goed effect kan men naar een minder sterk preparaat overschakelen ('step-down' benadering). Tussen deze 2 benaderingen zijn geen vergelijkende RCT's te vinden. De Cochrane review kan ons bijgevolg ook geen verduidelijking geven over de doeltreffendheid en veiligheid van deze benaderingen.

De Cochrane review vindt bij matig tot ernstig eczeem superioriteit van sterk en matig werkzame preparaten tegenover zwak werkzame preparaten. Anderzijds werd voor zeer sterke preparaten geen superioriteit gevonden tegenover sterk werkende preparaten.



Voor het eindpunt "volledige of gedeeltelijke respons" werden volgende vergelijkingen onderzocht:

- Matige preparaten versus zwakke preparaten: OR 2,07 (95% BI: 1,41 tot 3,04); moderate-certainty evidence (statistisch significant)
- Sterke preparaten versus zwakke preparaten: OR 3,71 (95% BI: 2,04 tot 6,72); moderate-certainty evidence (statistisch significant)
- Sterke preparaten versus matige preparaten: OR 1,33 (95% BI: 0,93 tot 1,89); moderate-certainty evidence (statistisch niet significant)
- Zeer sterke preparaten versus sterke preparaten: OR 0,53 (95% BI: 0,13 tot 2,09); low-certainty evidence (statistisch niet significant)

Opmerking bij de studieresultaten van zeer sterke preparaten versus sterke preparaten: er werden voor deze analyse slechts 3 kleine trials met vooral inclusie van kinderen onderzocht. Dit maakt dat de evidentie van lage kwaliteit is.

## Frequentie van applicatie van het corticosteroïd

De resultaten van de Cochrane review bevestigen dat applicatie van topische corticosteroïden eenmaal per dag meestal voldoende is om volledige genezing of duidelijke verbetering van de huidletsels te bekomen.



Voor het eindpunt "volledige of gedeeltelijke respons" werd volgende vergelijking onderzocht:

- Behandeling eenmaal per dag tegenover tweemaal per dag: OR 0,97 (95% BI: 0,68 tot 1,38).

Men kan bij een step-down benadering, naast het verminderen van de sterkte van het preparaat, ook kiezen om de toedieningsfrequentie geleidelijk af te bouwen. Over de vergelijking van deze behandelingsmodaliteit zijn er geen RCT's en kan de Cochrane review geen verduidelijking geven.

## Duur van de behandeling met het corticosteroïd

De behandeling met het corticosteroïd dient gecontinueerd te worden tot een volledige genezing of duidelijke verbetering van de huidletsels bekomen wordt. Bij onvoldoende respons moet allereerst de therapietrouw en de aanpak van mogelijk verergerende factoren geëvalueerd worden, onder andere allergie op het corticosteroïd. Nadien kan eventueel overgeschakeld worden naar een sterker preparaat. De NHG richtlijn over eczeem raadt aan de behandeling na 1-2 weken opnieuw te evalueren<sup>1</sup>.

## Pro-actieve therapie (preventie van herval)

Proactieve therapie waarbij corticosteroïden tweemaal per week, éénmaal per dag op twee opeenvolgende dagen worden aangebracht ("weekend therapie"), heeft als doel herval tegen te gaan bij patiënten met zeer frequent recidieven.

Proactieve therapie resulteert, volgens de Cochrane review in een substantiële daling van de kans op herhal bij zowel volwassenen als kinderen en bij alle verschillende graden van atopisch eczeem (matige graad van evidentie).



Pro-actieve therapie zorgde voor een afname van kans op herhal van 58 % naar 25 % (matige graad van evidentie): OR 0,43 (95% BI: 0,32-0,57) (statistisch significant).

## Gegevens over veiligheid

Het is gekend dat lokale corticosteroiden verschillende lokale en systemische bijwerkingen kunnen veroorzaken. De lokale en systemische ongewenste effecten (Zie 15.2. Corticosteroiden> rubriek Ongewenste effecten + Bijzondere voorzorgen) hangen af van het corticosteroid: de concentratie en de werkzaamheid, het vehiculum (een zalf wordt meestal meer geabsorbeerd dan een crème of een lotion), de behandelingsduur. Ook andere factoren zijn van belang: de toestand van de huid, de aard van de aandoening die men behandelt, de lokalisatie (bv. meer in het gelaat of genitaliën) en de uitgebreidheid van de aandoening en de leeftijd van de patiënt. Bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband is er een grotere kans op ongewenste effecten.



Lokale bijwerkingen zijn geassocieerd aan gebruik met corticosteroiden, voornamelijk bij sterk tot zeer sterk werkzame preparaten. Het gaat vooral om huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties en periorale dermatitis.

Sterk tot zeer sterk werkzame preparaten kunnen volgens studies de cortisolspiegel beïnvloeden maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Er is te weinig onderzoek om het effect van corticosteroiden op de botdichtheid, glaucoom en groei te kunnen beoordelen. Er is geen evidentie voor het ontstaan van systemische bijwerkingen bij gebruik van zwak tot matig werkzame preparaten<sup>1</sup>.

De studies die besproken worden in de Cochrane review laten niet toe de veiligheid van een topische behandeling met corticosteroiden bij kinderen en volwassenen op lange termijn te beoordelen wegens de korte duur van de studies en de slechte rapportering van ongewenste effecten. Er was in de studies geen toename in het aantal ongewenste effecten in functie van de sterkte van het corticosteroid, noch van de frequentie van applicatie.



De meeste geïnccludeerde studies duurden 1 tot 5 weken zonder follow-up na behandeling. Hierdoor zijn ongewenste effecten zoals verdunning van de huid of hypopigmentatie, die vaak maanden tot jaren nodig hebben om zich te ontwikkelen, moeilijk te detecteren.

De studies die de werkzaamheid van de pro-actieve therapie onderzochten, duurden vaak langer. Er werden in deze studies geen gevallen van lokale effecten zoals huidverdunning gevonden. Bij deze studies is de wekelijkse dosis corticosteroiden lager dan de dosissen bij de behandeling van eczeem. Extrapolatie naar veiligheid van corticosteroiden in hogere dosis zoals gebruikt in de behandeling van eczeem is niet mogelijk.

In verband met gebruik tijdens de zwangerschap worden enkel bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassingen op beschadigde huid ongewenste effecten verwacht.



Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de **zwangerschap en de periode van borstvoeding** klein wegens de lage systemische opname. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij zwak tot matig werkzame preparaten zijn de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap het meest geruststellend<sup>6,7</sup>. Bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband kunnen er ongewenste effecten zoals een laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie optreden bij de foetus en de pasgeborene<sup>7,8</sup>.

## Topische behandeling met immunomodulatoren

De calcineurine-inhibitoren, pimecrolimus en tacrolimus, zijn immunomodulatoren en zijn mogelijke alternatieven voor de lokale corticosteroïden bij de onderhoudsbehandeling van eczeem bij intolerantie of contra-indicatie voor of onvoldoende werkzaamheid van lokale corticosteroïden. De soms geponeerde meerwaarde voor gebruik in het gelaat wordt niet onderbouwd door vergelijkende studies.

Een Cochrane review uit 2015 die de effectiviteit van een behandeling met topisch tacrolimus vergeleek met andere actieve behandelingen bij atopische dermatitis, kon geen superioriteit aantonen van tacrolimus 1% tegenover matig tot sterk werkzame corticosteroïdpreparaten (evidentie van lage kwaliteit)<sup>9</sup>.

Volgens een systematische review van 2016 was de werkzaamheid van topische calcineurine-inhibitoren (zowel pimecrolimus als tacrolimus) en corticosteroïden vergelijkbaar maar was een behandeling met de calcineurine-inhibitoren wel geassocieerd met meer ongewenste lokale effecten zoals jeuk en branderige huid en een hogere kostprijs. Er werden geen verschillen gevonden op vlak van huidatrofie, huidinfecties of ernstige bijwerkingen die stopzetting van de behandeling vereisten<sup>10</sup>.



Er werden 12 RCT's geanalyseerd die immunomodulatoren (n = 3 492) vergeleken met corticosteroïden (n = 3 462). De duur van de studies varieerde van 2 weken tot 6 maanden. De ernst van het eczeem varieerde van matig tot ernstig eczeem. Het gebruik van immunomodulatoren in vergelijking met corticosteroïden resulteerde in vergelijkbare percentages van verbetering van het eczeem (81% versus 71%; relatief risico van 1,18; 95%-BI van 1,04 tot 1,34; p= 0,01) en slagen van de behandeling (72% versus 68%; relatief risico van 1,15; 95%-BI van 1,00 tot 1,31; p= 0,04).

Immunomodulatoren gingen gepaard met meer bijwerkingen (74% versus 64%; relatief risico van 1,28; 95%-BI van 1,05 tot 1,58; p= 0,02), vooral een hoger percentage mensen met een branderig gevoel (30% versus 9%; relatief risico van 3,27; 95%-BI van 2,48 tot 4,13; p= 0,00001) en jeuk (12% versus 8%; relatief risico van 1,49; 95%-BI van 1,24 tot 1,79; p= 0,00001). Er werden geen verschillen gevonden op vlak van huidatrofie, huidinfecties of ernstige bijwerkingen die stopzetting van de behandeling vereisten. Vanwege de korte duur van de meeste studies is het niet mogelijk om de veiligheid van de producten op lange termijn te beoordelen.

Bijkomend dient er opgemerkt te worden dat de behandeling met immunomodulatoren gepaard gaat met een beduidend hogere kostprijs tegenover behandeling met corticosteroïden.

Er is sinds lang een debat gaande of gebruik van immunomodulatoren al dan niet geassocieerd is met een verhoogd risico op maligniteiten<sup>11</sup>. Meer langetermijnstudies zijn nodig om het carcinogene risico te bepalen maar de meeste recente gegevens zijn geruststellend.



De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft in 2005 een “boxed warning” ingevoerd voor de topische immunomodulators (pimecrolimus en tacrolimus). In verschillende dierenstudies werd namelijk een verhoogde incidentie van maligniteiten bij inname van deze producten aangetoond. In december 2004 had de FDA meldingen ontvangen van 19 patiënten met lymfomen of huidmaligniteiten die met topisch tacrolimus werden behandeld. Op diezelfde datum had de FDA ook meldingen ontvangen van 10 gevallen van maligniteiten bij patiënten die met topische pimecrolimus werden behandeld.

In de literatuur tonen sommige studies een verband aan tussen topisch gebruik van de immunomodulators (tacrolimus en pimecrolimus) en een verhoogd risico op lymfomen, maar in andere studies wordt dit verband niet gevonden<sup>12,13,14,15,16</sup>.

Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van topische immunomodulators tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar)<sup>17</sup>.



Er zijn geen onderzoeken gedaan naar gebruik van topische immunomodulators tijdens de zwangerschap. Vanuit onderzoek bij niet zwangeren, stelt men vast dat absorptie via intacte huid zeer gering is en dat topische immunomodulators beperkt kunnen gebruikt worden in de zwangerschap.

## Conclusie

- Atopisch eczeem is een chronische inflammatoire huidaandoening waarbij vermijdbare uitlokkende factoren erg belangrijk kunnen zijn.
- Lokale behandeling blijft de hoeksteen voor alle vormen van atopisch eczeem. Bij zeer ernstige vormen komt een behandeling met systemische immunomodulators (zoals sommige interleukine-inhibitoren of janus kinase-inhibitoren) of een behandeling met lichttherapie in aanmerking.
- Emolliëntia vormen steeds onderdeel van de basisbehandeling van eczeem en worden best permanent gebruikt, zelfs wanneer eczematuze laesies opgeklaard zijn.
- De Cochrane review over lokale corticosteroiden bij eczeem concludeert het volgende:
  - Matig en sterk werkzame preparaten hebben een superieure werkzaamheid tegenover zwakke preparaten en een vergelijkbare werkzaamheid tegenover zeer sterk werkzame preparaten bij matig tot ernstig eczeem. Toediening één maal per dag is even doeltreffend als tweemaal per dag.
  - Pro-actieve therapie kan bij personen met frequente recidieven gebruikt worden om herval te voorkomen.
  - Gegevens over veiligheid en werkzaamheid op lange termijn bij topische behandeling met corticosteroiden blijven ontoereikend.
- De immunomodulators, tacrolimus en pimecrolimus, hebben een plaats bij intolerantie van de topische corticosteroidbehandeling. Ze hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroiden in de behandeling van atopisch eczeem. Ze gaan gepaard met een verhoogd risico op lokale (mineure) bijwerkingen zonder duidelijk bewijs dat er minder huidatrofie optreedt. Sommige studies vinden een beperkt hogere kans op huidmaligniteiten en lymfomen maar deze bevinding blijft controversieel. De immunomodulators hebben een duidelijk hogere kostprijs.

## Bronnen

1 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard eczeem. Mei 2014. Via

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem>

2 Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol*.

1999;79(5):356-359. doi:10.1080/000155599750010256

3 NICE Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management <https://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/nice-eczema-in-under-12s-guideline/207625.article>



- 4 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD012119. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/14651858.CD012119.pub2
- 5 Chaoimh CN, Lad D, Nico C, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants—The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy.* n/a(n/a). doi:10.1111/all.15491
- 6 Lax SJ, HarveyJ, AxonE, HowellsL, SanterM, RiddMJ, LawtonS, LanganS, RobertsA, AhmedA, MullerI, MingLC, PandaS, ChernyshovP, CarterB, WilliamsHC, ThomasKS, ChalmersJR. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD013356. DOI: 10.1002/14651858.CD013356.pub2.
- 7 Lareb. Corticosteroïden op de huid tijdens de zwangerschap Geraadpleegd op September 20, 2022. Website Lareb.
- 8 Centre de référence sur les Agents tératogènes. Geraadpleegd op 20 september 2022. Website Le CRAT
- 9 Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 11 August 2022.
- 10 Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):410-419.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1228
- 11 Martindale. The complete drug reference. Accessed 22 September 2022.
- 12 Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):549-558. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0345
- 13 Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(9):1265-1269. doi:10.1111/ddg.14527
- 14 Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.075
- 15 Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, et al. Long-Term Risk of Skin Cancer and Lymphoma in Users of Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Final Results from the Extension of the Cohort Study Protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). *Clin Epidemiol.* 2021;13:1141-1153. Published 2021 Dec 29. doi:10.2147/CLEP.S331287
- 16 Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2022;0. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00283-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00283-8).
- 17 Lareb. Lokale middelen voor seborroïsch of moeilijk te behandelen eczeem tijdens de zwangerschap Geraadpleegd op 3 januari, 2023. Website Lareb.

## Pijnlijke diabetische neuropathie: welke aanpak na falen van monotherapie?

### Kernboodschap

In de meeste internationale richtlijnen worden amitriptyline, duloxetine, pregabaline of gabapentine aanbevolen als behandeling van neuropathische pijn bij diabetespatiënten (DPNP – *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*). Als de monotherapie onvoldoende effect heeft, wordt vaak aanbevolen om een tweede molecule toe te voegen, een veel voorkomende praktijk ondanks het gebrek aan evidentie.

De OPTION-DM-studie (*Optimal Pathway for Treating Neuropathic pain in Diabetes Mellitus*) is de eerste gerandomiseerde, methodologisch sterke, studie die de werkzaamheid van drie combinatiebehandelingen onderzocht en vergeleek. Uit die studie blijkt dat de drie combinaties een vergelijkbare pijnstilling geven bij diabetische neuropathie. Wanneer de pijn onvoldoende onder controle is met monotherapie, geven de combinaties een sterkere pijnstilling.

### Waarom is deze studie belangrijk?

De meest voorkomende neuropathie in de algemene bevolking is de symmetrische en gemengd sensorimotorische neuropathie. Deze polyneuropathie komt vaker voor bij type 2-diabetes (8%-25%) dan bij type 1-diabetes, en de haar frequentie neemt toe met de leeftijd en met de ziekteduur: 42% na 10 jaar en 50% na 25 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten met diabetische polyneuropathie zal neuropathische pijn vertonen, en bij de helft van deze patiënten zal dit een invloed hebben op de slaap, de levenskwaliteit en de stemming.

Als eerstelijnsbehandeling van DPNP bevelen de richtlijnen amitriptyline (een tricyclisch antidepressivum), duloxetine (een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer), pregabaline of gabapentine (twee anti-epileptica) aan. In monotherapie zorgen deze geneesmiddelen in het beste geval voor 50% pijnreductie bij 50% van de patiënten. De behandeling van DPNP kent dus duidelijk haar beperkingen.

### Opzet van de studie

- De patiënten die in de studie opgenomen werden, hadden meestal type 2-diabetes (meer dan 80%) en hadden sinds minstens drie maanden dagelijks neuropathische pijnklachten (zie 'meer info').
- OPTION-DM is een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde cross-overstudie met drie armen :
  - amitriptyline, indien nodig aangevuld met pregabaline (A-P),
  - pregabaline, indien nodig aangevuld met amitriptyline (P-A),
  - duloxetine, indien nodig aangevuld met pregabaline (D-P).

Elke behandelstrategie werd op een sequentiële manier geëvalueerd gedurende in totaal 51 weken (zie 'meer info').

- Het primair eindpunt was het verschil tussen de drie behandelstrategieën in pijnintensiteit, gemeten tijdens de laatste week vóór overschakeling naar een ander behandeltraject. De pijn werd gemeten op de NRS (zie 'meer info').
- De secundaire eindpunten waren o.a. het verschil tussen de monotherapieën in de NRS, gemeten tijdens de laatste week voor een eventuele overschakeling naar combinatietherapie, de levenskwaliteit gemeten met de SF-36, de angst en depressie gemeten met de HADS en de ernst van de slapeloosheid gemeten met de ISI (zie 'meer info' voor uitleg over de schalen).



- Studiepopulatie :
  - 130 patiënten: 17% (22 patiënten) met type 1-diabetes en meer dan 80% met type 2-diabetes
  - neuropathische pijn in de handen en/of voeten sinds minstens drie maanden
  - bilaterale, symmetrische distale polyneuropathie, bevestigd met de mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score)
  - bilaterale en symmetrische distale neuropathische pijn, bevestigd met de DN4 (Douleur Neuropathique 4-vragenlijst)
  - pijnintensiteit op de NRS  $\geq 4$  gedurende een week, na stopzetting van alle geneesmiddelen
- De studie duurde in het totaal 51 weken. Elk behandeltraject duurde 16 weken, met een wash-out periode van 1 week tussen elk traject. De studie begon met een titratiefase van 2 weken om de maximaal verdragen dosis te bereiken.
- De dosis van de behandelingen werd verhoogd tot maximaal 75 mg per dag voor amitriptyline, 120 mg per dag voor duloxetine en 600 mg per dag voor pregabaline.
- In elk traject kregen de patiënten de eerste zes weken een monotherapie. Als de pijn na die zes weken onvoldoende onder controle was (NRS in de zesde week hoger dan 3), werd de behandeling gedurende de volgende tien weken aangevuld met de tweede molecule.
- NRS (Numerical Rating Scale): numerieke schaal voor zelfevaluatie van de pijnintensiteit met 11 niveaus, gaande van 0 (geen pijn) tot 10 (de ergst denkbare pijn). De vermelde NRS is het gemiddelde van de NRS-scores die dagelijks gemeten werden tijdens de betreffende week.
- Meetschalen die gebruikt werden om de secundaire eindpunten te evalueren :
  - SF-36 (36 item Short Form Survey): gestandaardiseerde test die de levenskwaliteit meet op basis van een vragenlijst. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand.
  - HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): vragenlijst met 14 items (score van 0 tot 3 per item) voor het opsporen van angststoornissen en depressie. Hoe hoger de score, hoe hoger de kans dat de patiënt lijdt aan angst en depressie.
  - ISI (Insomnia Severity Index): vragenlijst met 7 items voor de zelfevaluatie van de slapeloosheid: tevredenheid met slaappatroon, dagelijks functioneren en bezorgdheid veroorzaakt door het slaapprobleem. De totaalscore varieert tussen 0 (geen slapeloosheid) en 28 (ernstige slapeloosheid).

## Resultaten in het kort

- Van de 140 patiënten die willekeurig aan de zes behandelsequenties toegewezen werden, zijn er 130 opgenomen in de analyse: 130 zijn een eerste traject begonnen, 97 een tweede traject en 84 een derde traject. Hun gemiddelde leeftijd was 62 jaar.
- Wat het primaire eindpunt betreft, was er geen significant verschil tussen de drie behandelstrategieën: de gemiddelde NRS daalde van 6,6 bij het begin van de studie tot 3,3 op het einde van elk traject.
- De combinatiebehandelingen geven een bijkomende vermindering van de pijn tussen week 6 en 16, vergeleken met monotherapie (verschil in NRS-reductie tussen combinatie- en monotherapie van 0,8).
- 35% van de patiënten bereikte pijnverlichting (NRS  $\leq$  aan 3) met de monotherapie, en nog eens 18% van de patiënten bereikte pijnverlichting na toevoeging van een tweede molecule.
- Bij vergelijking van de NRS gemeten tijdens de monotherapie werd geen enkel verschil gezien tussen de verschillende behandelingen in monotherapie. De NRS in week 6 was vergelijkbaar in de 3 trajecten.
- De scores voor de levenskwaliteit, depressie/angst en slaap wezen op een verbetering in de drie trajecten, maar de klinische relevantie van deze resultaten is onduidelijk.
- De bekende ongewenste effecten van de onderzochte behandelingen werden vaak waargenomen in de OPTION-DM-studie: duizeligheid in de P-A-groep, droge mond in de A-P-groep en misselijkheid in de D-P-groep. Er was geen significant verschil in de frequentie van ernstige ongewenste effecten tussen de verschillende behandeltrajecten.

## Commentaar van het BCFI

- Het kleine aantal patiënten dat het einde van de studie bereikte, vormt een belangrijke beperking van de studie. Slechts 59% van de patiënten voltooide de drie behandeltrajecten en slechts 64% voltooide twee behandeltrajecten. De resultaten van de studie moeten dus voorzichtig geïnterpreteerd worden. Gezien het hoge uitvalpercentage, kunnen we ons afvragen in hoeverre de combinatietherapieën goed verdragen worden.
- De auteurs hebben de onderzochte molecules gekozen vanuit een pragmatische overweging, wat de gegevens die we uit de studieresultaten kunnen halen in sterke mate beperkt (zie 'meer info').
- Een andere behandelingsstrategie, die hier niet gebruikt werd, is die van een sequentiële monotherapie (overschakeling van een monotherapie op een andere monotherapie, alvorens over te schakelen op een combinatiebehandeling).
- Het ontbreken van een placebogroep is een beperking van deze studie, maar de toevoeging van een placebogroep zou de reeds lange studieduur nog verder verlengd hebben. Daarnaast zou het ethisch moeilijk te verantwoorden zijn een behandeling die als eerste keuze wordt beschouwd in de richtlijnen (NeuPSIG en NICE) niet te geven.
- De werkzaamheid van de voorgestelde en onderzochte combinaties kan o.a. verklaard worden door de verschillende werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen, die elkaar in een zekere zin aanvullen.
- De studie bevestigt dat de geneesmiddelen die aanbevolen worden in de richtlijnen een vergelijkbare werkzaamheid hebben in monotherapie.



- Er zijn andere combinaties die geëvalueerd hadden kunnen worden :
  - De keuze voor amitriptyline in deze studie wordt gestuurd door de richtlijnen, die het als eerste keuze aanbevelen bij neuropathische pijn bij volwassenen. Er zijn ook andere tricyclische antidepressiva beschikbaar, die eveneens geëvalueerd hadden kunnen worden.
  - De combinatie 'eerst pregabaline en dan duloxetine' is niet onderzocht omdat de resultaten van de COMBO-DN-studie niet overtuigend waren (zie verder). De combinatie duloxetine-pregabaline werd daarentegen wel in de studie opgenomen omdat duloxetine eenmaal per dag ingenomen wordt en minder duur is in het Verenigd Koninkrijk, wat ook in België het geval is.
  - Gabapentine werd om praktische redenen niet geëvalueerd: meerdere innamen (3x/d), lange titratieperiode (2 maanden) om toxiciteit te vermijden en zelfde therapeutische klasse als pregabaline.
- COMBO-DN-studie (COmbination vs. Monotherapy of pregabalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy): eerder gepubliceerde RCT waarin werd aangetoond dat toevoegen van pregabaline aan duloxetine (of andersom) geen voordeel gaf op pijnreductie.

## Conclusie

Er is aangetoond dat bepaalde geneesmiddelencombinaties een additief effect hebben bij diabetespatiënten met neuropathische pijn die onvoldoende onder controle is met monotherapie. Uit deze studie blijkt dat de onderzochte geneesmiddelen een vergelijkbare werkzaamheid hebben, zowel in monotherapie als in combinatie. De keuze voor een bepaald geneesmiddel zou dus eerder gemaakt kunnen worden op basis van het profiel van de patiënt en diens comorbiditeiten, de mogelijke ongewenste effecten en de kostprijs van het geneesmiddel, dan op basis van de werkzaamheid.


## Bronnen


- *Tesfaye S, Sloan G, Petrie J et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial, *The Lancet* 2022;400:680-90 (doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
- *Elafros MA, Callaghan BC.* Effective treatment pathways exist for DPNP, *The Lancet* 2022; 400:639-641 (doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01526-4)
- *Finnerup N, Attal N, Haroutounian S et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations, *Lancet Neurol.* 2015;14(2): 162–173 (doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- NICE : Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, [www.nice.org.uk/guidance/cg173](http://www.nice.org.uk/guidance/cg173)
- *Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al.* Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616–2625 (doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043)
- *Selvarajah D, Petrie J, White D et al.* Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for Treating neuropathic pain in Diabetes Mellitus (OPTION-DM) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19:578


## Tekort aan meerdere (essentiële) geneesmiddelen (bv. paracetamol, amoxicilline) in de apotheken (bijgewerkt op 21/03/23)

Het BCFI krijgt signalen van apothekers dat er in de apotheken een **tekort is aan meerdere (essentiële) geneesmiddelen zoals paracetamol, amoxicilline, budesonide voor inhalatie...**

De tekorten zijn niet specifiek voor België, maar blijken ook in andere Europese landen (onder andere Frankrijk<sup>1</sup>) nijpend.

De geneesmiddelen waarvoor tekorten worden gemeld, zijn **op onze website nochtans niet altijd aangeduid als “(tijdelijk) onbeschikbaar”** (m.a.w. er is geen symbool  ter hoogte van de specialiteit). Reden hiervoor is dat de informatie over (tijdelijke) onbeschikbaarheid op onze website gebaseerd is op de informatie in de FAGG-databank FarmaStatus. De informatie in de FAGG-databank weerspiegelt dus niet volledig de situatie op het terrein. De farmaceutische bedrijven zijn nochtans wettelijk verplicht om (tijdelijke) onbeschikbaarheden te melden aan het FAGG. De procedure is namelijk als volgt: *“Wanneer de vergunninghouder of parallel distributeur verwacht dat niet alle bestellingen volledig kunnen worden voldaan binnen de drie werkdagen, moet dit zo snel mogelijk en uiterlijk bij aanvang van de onbeschikbaarheid worden gemeld aan het FAGG.”* (zie website FAGG).

**Apothekers kunnen zelf onbeschikbaarheden melden.** Het BCFI roept apothekers op om onbeschikbaarheden van een geneesmiddel te melden wanneer de beschikbaarheid op het terrein niet overeenkomt met de informatie in FarmaStatus of op de BCFI-website (geen symbool  ter hoogte van de specialiteit). Apothekers kunnen, na zich aan te melden, een onbeschikbaarheid melden op de website Farmastatus, ter hoogte van de fiche van elke specialiteit (die nog niet is aangeduid als “onbeschikbaar”). De apotheker moet zich identificeren en het type onbeschikbaarheid aanduiden. De informatie wordt naar de firma en het FAGG verstuurd. (bijgewerkt op 01/02/23)

**Het is belangrijk dat artsen en apothekers overleggen over de beste alternatieven** wanneer het voorgeschreven geneesmiddel niet beschikbaar is. De arts kan hiermee rekening houden bij de volgende voorschriften. De prijsvergelijkingstabellen op de BCFI-website laten toe om snel de middelen met eenzelfde sterkte te zien: klik op “Per groepsnaam” boven de specialiteiten of op symbool  ter hoogte van de verpakking.

**Het tekort aan een aantal (essentiële) geneesmiddelen maakt het rationeel voorschrijven, afleveren en gebruiken van deze geneesmiddelen nog urgenter.** Het Repertorium tracht in de rubrieken “Plaatsbepaling” een rationele keuze te vergemakkelijken, en de beste keuze en – waar relevant - alternatieven aan te reiken, op basis van de best mogelijke evidentie.

- Voor **pijnstillers en koortswerende middelen**: zie Repertorium 8.1. voor de beste keuzes en de mogelijke alternatieven.
- Voor **bronchodilatoren en inhalaticorticosteroïden**: zie Repertorium 4.1. Bij bronchiolitis bij jonge kinderen hebben noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalaticorticosteroïden een bewezen meerwaarde [zie Folia oktober 2016]. Bij wheezing bij jonge kinderen geeft het gebruik van een doseeraerosol + voorzetkamer (+ masker tot de leeftijd van 3 jaar) een betere depositie dan verneveling [zie Folia februari 2017].
- Voor **antitussiva**: zie Repertorium 4.2.1.: hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. De werkzaamheid van antitussiva is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als volwassenen. Antitussiva hebben geen zin bij productieve hoest.
- Voor **antibiotica**: enkel bij bewezen bacteriële (sur)infectie van de lage luchtwegen is er plaats voor antibiotica bij luchtweginfecties [zie Folia november 2022 en in de voorgaande jaren, telkens de Folia van oktober]. Zie de BAPCOG-gids (versie november 2022) voor de beste keuze wanneer een antibacteriële behandeling noodzakelijk is, en voor de beste alternatieven.

### Bijgewerkt op 21/03/23

Het FAGG heeft een taskforce opgericht met experts om op zeer korte termijn oplossingen te zoeken voor de tekorten. De taskforce gaf o.a. aanbevelingen aan artsen en apothekers over budesonide

suspensie ("tijdelijk onbeschikbaar", of "beperkt beschikbaar", afhankelijk van de specialiteit, tot de zomer van 2023) (bericht FAGG van 31/01/23)<sup>2</sup>.



- **Volwassen patiënten met astma of chronische obstructieve longziekte (COPD)**
  - **Chronische behandeling:** er is geen plaats voor verneveling van inhalatiecorticosteroiden bij de chronische behandeling van astma of COPD. De voorkeur gaat naar het gebruik van een dosis-aerosol of droogpoederinhalator (DPI).
  - **Acute behandeling:** bij gehospitaliseerde patiënten met een acute exacerbatie kan zo nodig budesonide via verneveling zo kort mogelijk worden gebruikt.
- **Pediatrische patiënten met astma**
  - **Chronische behandeling:** er is geen plaats voor verneveling van inhalatiecorticosteroiden bij de chronische behandeling van astma. De voorkeur gaat naar het gebruik van een inhalatiecorticosteroïde via een dosis-aerosol met de hulp van een voorzetskamer of via DPI (bij coöperatieve patiënten).
  - **Acute behandeling:** bij een astma-exacerbatie is het gebruik van een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum aangewezen, en heeft behandeling met inhalatiecorticosteroiden de voorkeur boven verneveling. Bij een opstoot kan budesonide via verneveling zeer kort worden gebruikt als tweedekeuzebehandeling. Deze behandeling moet zo snel mogelijk worden omgeschakeld naar een behandeling via een dosis-aerosol met voorzetskamer.
- **Pediatrische patiënten met pseudokroep:** budesonide via verneveling kan als tweedekeuzebehandeling zeer kort worden gebruikt, maar bij ernstige pseudokroep zijn systemische corticosteroiden de eerste keuze.

**Budesonide vernevelsuspensie mag niet gebruikt worden bij andere indicaties (bronchiolitis, bronchitis, luchtweginfecties, ...).**

De FAGG taskforce geeft ook aanbevelingen rond het gebruik van Sabri® (vigabatrine, "tijdelijk onbeschikbaar", verwachte terugkeer op de markt: 01/07/23) (bericht FAGG van 23/02/23)<sup>3</sup>.

Op basis van het nieuw koninklijk besluit van 19 januari 2023 kan de minister of zijn afgevaardigde de uitvoer van geneesmiddelen tijdelijk beperken. Wanneer een "essentieel" geneesmiddel onbeschikbaar is, kan de export van dit middel onderworpen worden aan een voorafgaande toelating, onder bepaalde voorwaarden. De toelating tot uitvoer van geneesmiddelen wordt aangevraagd via een online formulier. Elke aanvraag wordt geëvalueerd door het FAGG. De geneesmiddelen waarvoor een voorafgaande toelating moet worden gevraagd, worden gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad (typ "Beslissing tot onderwerping van de uitvoer" ter hoogte van "Exacte zinsnede" klik dan op "Opzoeking" en "Lijst" om de relevante geneesmiddelen te zien.). Zie bericht FAGG van 20/02/23<sup>4</sup>.

## Bronnen

<sup>1</sup> La Revue Prescrire. Pénuries de médicaments : un phénomène ancien, qui s'aggrave Dans l'actualité, 27/12/22.

<sup>2</sup> FAGG. Beperkte beschikbaarheid van budesonide vernevelsuspensies: aanbevelingen voor (ziekenhuis)apothekers en artsen(-specialisten) . Bericht van 31/01/2023.

<sup>3</sup> FAGG. Onbeschikbaarheid van Sabril 500 mg 100 filmomhulde tabletten: aanbevelingen voor (ziekenhuis)apothekers, artsen(-specialisten) en patiënten . Bericht van 23/02/2023.

<sup>4</sup> FAGG. Verplichte aanvraag van de uitvoer bij onbeschikbaarheid van essentiële geneesmiddelen . Bericht van 20/02/23.

## Het Repertorium “editie 2023”: update van een eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt sinds vorig jaar meer gespreid over het hele jaar.

**Een eerste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Cardiovasculair stelsel, Gastro-intestinaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Immuniteit, Dermatologie, Anesthetica en Diagnostica.** De komende maanden (in maart en juni 2023) zullen de andere hoofdstukken volgen.

De inleidende teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”
  - De zwangerschapsrubriek onderging een grondige aanpassing in de hoofdstukken Gastro-intestinaal stelsel en Dermatologie. In de komende jaren zal deze rubriek ook in de andere hoofdstukken op deze manier herwerkt worden.
  - De onderliggende methodologie en gebruikte bronnen bleven ongewijzigd (zie Inl 2.1.5).
  - Tot nu toe werd deze rubriek enkel aangemaakt als er duidelijke aanwijzingen waren voor gevaren bij de mens. Nu plaatsen we een rubriek “Zwangerschap” bij alle geneesmiddelen. Standaardzinnen worden gebruikt om, bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen van gevaar bij de mens, onderscheid te maken tussen geneesmiddelen die als veilig voor gebruik tijdens de zwangerschap beschouwd worden en geneesmiddelen waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap (bij gebrek aan gegevens) niet beoordeelbaar is.
- Cardiovasculair stelsel:
  - 1.1.1. Alfa-blokkers:
    - De teksten in de verschillende rubrieken in dit hoofdstuk en in het hoofdstuk 7.2.1. Alfa<sub>1</sub>-blokkers (Urogenitaal stelsel) werden beter op elkaar afgestemd.
  - 1.1.3. Vasodilatoren:
    - De plaats van deze geneesmiddelen bij de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap werd verduidelijkt.
  - 1.5. Bèta-blokkers:
    - Er werd verduidelijkt welke bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn bij leverinsufficiëntie en voor welke bèta-blokkers er een dosisaanpassing vereist is bij leverinsufficiëntie.
- Gastro-intestinaal stelsel:
  - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd systematisch toegevoegd (zie boven).
- Osteo-articulaire aandoeningen:
  - 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's
    - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd aangevuld met belangrijke informatie.
    - In de rubriek “Bijzondere voorzorgen” benadrukken wij dat cardiovasculair risico voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten, en dat voorzichtigheid daarom geboden is bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie en hoog cardiovasculair risico.
  - 9.2. Chronische artritis:
    - In verband met methotrexaat en de aanbevolen foliumzuursuppletie: we wijzen erop dat sommige bronnen aanbevelen foliumzuur niet op dezelfde dag als methotrexaat te geven.
  - 9.2.1. Methotrexaat (laagedoseerd):
    - In de zwangerschapsrubriek hebben we toegevoegd dat anticonceptie niet alleen vereist is gedurende de ganse duur van de behandeling, maar ook nog tot 6 maanden na stoppen ervan.
  - 9.3 Jicht:
    - Informatie over febuxostat werd toegevoegd.
- Immuniteit:
  - 12.1. Vaccins:



- De tabellen met de vaccins die gratis worden aangeboden door de gemeenschappen zijn geüpdatet: Tabel 12a (zuigelingen, kinderen en adolescenten) en Tabel 12b (volwassenen).
- De rubrieken “Plaatsbepaling” vermelden wanneer een vaccin wordt terugbetaald of verdeeld via de gemeenschappen.
- In kader van reizen verwijzen we nu naar het luik voor artsen op wanda.be. De informatie voor artsen is enkel in het Engels beschikbaar. De informatie op wanda.be voor de reiziger is beschikbaar in Nederlands, Frans en Engels.
- 12.1.1.9. Vaccin tegen varicella en vaccin tegen zona
  - De rubriek “Plaatsbepaling” over vaccinatie tegen zona is herzien, gebaseerd op Folia november 2022 .
- 12.1.1.11. Vaccin tegen humaan papillomavirus:
  - De rubriek “Plaatsbepaling” is herzien, gebaseerd op Folia augustus 2022.
- 12.1.2.3. Vaccin tegen kinkhoest:
  - De informatie over de vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap in de rubriek “Plaatsbepaling” is geüpdatet, gebaseerd op ons artikel hierover in Folia december 2022.
- 12.3.2.2. Interleukine-inhibitoren:
  - De rubrieken “Indicaties”, “Ongewenste effecten” en “Bijzondere voorzorgen” werden bijgewerkt.
- 12.4.1. H<sub>1</sub>-antihistaminica:
  - Doseringen voor kinderen werden toegevoegd.
- 12.4.3. Monoklonale antilichamen gericht tegen Ig-E:
  - De rubrieken “Ongewenste effecten” en “Bijzondere voorzorgen” werden bijgewerkt.
- Dermatologie:
  - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd systematisch toegevoegd (zie boven).
  - 15.13.1. Alginaatverbanden:
    - De rubriek “Plaatsbepaling” werd verduidelijkt
- Anesthetica en Diagnostica: geen fundamentele wijzigingen

## Dankwoord aan experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2022 hun commentaren zonden: M-H Antoine, B Boland, G Beuken, D Bijl, E Bottieau, T De Backer, C Daumerie, N D'Haese, J De Hoon, M De Laat, G De Loof, M De Maesschalck, P Depuydt, A De Sutter, W Distelmans, Y Humblet, G Laekeman, J Longueville, M-C Nassogne, V Piessens, JM Rakic, T Roisin, J, Saevels, J Schoenen, G Top, H Van den Aemele, E Van Leeuwen, L Vansnick, M Van Winckel, K Verhofstadt.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen.

We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.


De hoofdredacteurs Prof. dr. T Christiaens, Prof. dr. JM Maloteaux.

## Nieuwigheden geneesmiddelen januari 2023

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- COVID-19 vaccin (VidPrevtyl Beta®▼): boostervaccinatie tegen COVID-19

### Nieuwigheden in de oncologie

- lenvatinib (Kisplyx®): niercarcinoom
- pralsetinib (Gavreto®▼): bronchuscarcinoom
- sacituzumab govitecan (Trodelvy®▼): borstkanker

### Nieuwe indicaties en terugbetalingen

- ozanimod: colitis ulcerosa

### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- adefovir (Hepsera®)
- daunorubicine (Cerubidine®)
- hydrocortison + framycetine voor dentaal gebruik (Septomixine®)
- Insuman Basal® en Insuman Rapid®
- indometacine voor rectale toediening (Dolcidium®)
- quinapril 20 mg (Accupril®)
- tetryzoline (Visine®)
- thiopental (Thiobarbital B.Braun®)
- vaccin tegen zona met levende verzwakte virussen (Zostavax®)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van bijwerkingen aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▼: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de lanceringen waarvan we ten laatste op 5 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na die datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van februari.

De teksten van het Repertorium in verband met deze wijzigingen zullen aangepast worden op 20 januari.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### COVID-19-vaccin voor boostervaccinatie (VidPrevtyl Beta® ▼)

Er is een nieuw vaccin tegen COVID-19 op de markt gebracht (VidPrevtyl Beta® ▼, hoofdstuk 12.1.1.15). De indicatie ervan is **boostervaccinatie bij volwassenen die voordien een mRNA-vaccin of een vectorvaccin gekregen hebben** (samenvatting van de SKP).

Het betreft een subunit-eiwitvaccin (zoals Nuvaxovid®) dat een recombinant spike-eiwit van de Beta-variant (B.1.351) en het adjuvans AS03 bevat.

De werkzaamheid is onderzocht in immunogeniciteitsstudies. Er zijn geen klinische gegevens over bescherming tegen (ernstige) COVID-19.



- In een studie was VidPrevtyl Beta® non-inferieur voor wat betreft de concentratie antilichamen tegen Omicron BA.1 ten opzichte van het mRNA-vaccin Comirnaty® bij gebruik als boostervaccinatie bij patiënten die een primovaccinatie gekregen hadden met een mRNA-vaccin.
- Een tweede studie toonde een herstel van de immuniteit tegen verschillende varianten van het SARS CoV2-virus wanneer VidPrevtyl Beta® gebruikt wordt als boostervaccinatie bij patiënten die een primovaccinatie gekregen hadden met een mRNA-vaccin of een vectorvaccin.

De meest frequente ongewenste effecten zijn deze van de andere COVID-19-vaccins. Klinische gegevens moeten worden verzameld om eventuele zeldzame ongewenste effecten te detecteren.


De Hoge Gezondheidsraad heeft nog geen advies verstrekt over dit vaccin. Het mag **worden toegediend via een injectie in de deltoïdspier minimaal 4 maanden na een eerdere dosis** van een COVID-19-vaccin. Voor en na reconstitutie moet het worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C, beschermd tegen licht. Na reconstitutie moet het binnen 6 uur worden gebruikt.<sup>1</sup>

## Nieuwigheden in de oncologie

### lenvatinib (Kisplyx® )



**Lenvatinib (Kisplyx® )**, hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, **orale toediening**) is een proteïnekinase-inhibitor die geïndiceerd is voor de behandeling van **gevorderd niercelcarcinoom**, in combinatie met pembrolizumab of everolimus (samenvatting van de SKP). Er is al een andere specialiteit op basis van lenvatinib in de handel (Lenvima® ) voor de behandeling van bepaalde schildklier carcinoomen.

Er zijn **beperkte gegevens** waaruit blijkt dat deze combinatiebehandelingen **de overleving verbeteren**, maar ze gaan vaak gepaard met **ernstige ongewenste effecten** (waaronder overlijden), en met stopzetting van de behandeling.

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib komt overeen met dat van de proteïnekinase-inhibitoren, met bovendien een risico op verlenging van het QT-interval. Het veroorzaakt vaak ongewenste effecten, die soms ernstig zijn. Bij combinatie met pembrolizumab (Keytruda® ) of everolimus bestaat het risico op ernstige cumulatieve ongewenste effecten van de verschillende moleculen.<sup>2-5</sup>

**Kostprijs:** € 1650 voor 30 capsules, niet terugbetaald op 1 januari 2023

### pralsetinib (Gavreto® )

**Pralsetinib (Gavreto® )**, hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, **orale toediening**) is een inhibitor van proteïnekinasen, waaronder dat van de RET-receptor, net zoals selpercatinib (Retsevmo® ) . Het is geïndiceerd voor de behandeling van **gevorderde niet-kleincellige longkanker** met een fusie van het RET-gen (samenvatting van de SKP). Het heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen.

Pralsetinib is alleen geëvalueerd in **studies met een intermediair evaluatiecriterium** (beeldvorming), **zonder actieve comparator**.

Algemeen genomen komt het veiligheidsprofiel van pralsetinib overeen met dat van proteïnekinase-inhibitoren. Het veroorzaakt **zeer vaak ongewenste effecten**, waarvan sommige **ernstig kunnen zijn** (en fataal kunnen aflopen).<sup>6,7</sup>

**NICE beveelt pralsetinib momenteel niet aan** in deze indicatie omdat er geen studie met een actieve comparator beschikbaar is.<sup>8</sup>



### Veiligheid

#### Ongewenste effecten

- Overlijdens ten gevolge van infecties, inflammatoire pneumonie en bloedingen werden gerapporteerd in de studies.
- Ernstige ongewenste effecten zijn waargenomen bij 21% van de patiënten.
- De vaakst voorkomende ongewenste effecten (> 30%) zijn anemie, neutropenie, leukopenie, arteriële hypertensie, constipatie, verhoging van de leverenzymen, musculoskelettale pijn, vermoeidheid.
- Ongewenste effecten die erg vaak voorkomen (>10%) zijn infectieuze pneumonie, respiratoire stoornissen, inflammatoire pneumonie, urineweginfecties, verhoging van het creatinine, lymfopenie, trombopenie, bloeding, huiduitslag, hoofdpijn, oedeem, koorts, gastro-intestinale aandoeningen, smaakstoornissen, metabole stoornissen, verhoging van het CK en van het alkalische fosfatase.
- Vaak: verlenging van het QT-interval (5%).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Niet-hormonale anticonceptie moet gedurende de hele behandeling en tot 2 weken na stopzetting ervan gebruikt worden. Wanneer de mannelijke partner behandeld wordt met pralsetinib, moet er eveneens een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruikt worden.

#### Interacties

- Pralsetinib is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.) en van het P-gp (zie Tabel Id. in Intro.6.3.). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4- of P-gp-remmers en van krachtige CYP3A4-inductoren wordt afgeraden in de SKP. Als toediening van een krachtige CYP3A4- of P-gp-remmer noodzakelijk is, moet de dosis van pralsetinib verlaagd worden. Als toediening van een krachtige CYP3A4-inductor noodzakelijk is, moet de dosis verhoogd worden.
- Bij gelijktijdige toediening van een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen, kan het nodig zijn om de dosis aan te passen of de behandeling te onderbreken.

#### Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Er wordt aanbevolen om voor en tijdens de behandeling een ECG uit te voeren en de bloeddruk, de leverenzymen en de elektrolyten te controleren.<sup>6,7</sup>

**Dosering:** 400 mg 1x/d.

**Kostprijs:** € 8692 voor een behandeling van een maand, terugbetaald in a!

## sacituzumab govitecan (Trodelvy®▼)

**Sacituzumab govitecan (Trodelvy®▼**, hoofdstuk 13.2.1, hospitaalgebruik, **intraveneuze toediening**) is een **combinatie van een monoklonaal antilichaam** (sacituzumab, dat gericht is tegen de TROP-2-receptor) **en een cytostaticum** (govitecan, actieve metaboliet van irinotecan, een topo-isomerase-1-remmer). Het is geïndiceerd voor de behandeling in monotherapie van inoperabele of gemetastaseerde **triple-negatieve borstkanker** die niet gereageerd heeft op minstens twee systemische behandelingen (samenvatting van de SKP).

Algemeen genomen komt het veiligheidsprofiel ervan overeen met dat van de monoklonale antilichamen en de topo-isomerase 1-remmers.

Er zijn **bepaalde gegevens** waaruit blijkt dat sacituzumab govitecan **de levensduur enkele maanden verlengt**, maar dit gaat gepaard met **zeer frequente** en **soms ernstige ongewenste effecten** die **de levenskwaliteit kunnen aantasten** (vooral **neutropenie**, die in 50% van de gevallen ernstig is, en diarree en braken).<sup>9-13</sup>

NICE concludeert dat deze behandeling werkzaam is, maar benadrukt dat ze te duur is.<sup>14</sup>


**Kostprijs:** € 1058 voor een flacon met 200 mg poeder voor verdunning, terugbetaald in a!

## Nieuwe indicaties en terugbetalingen

### ozanimod (Zeposia®)

**Ozanimod** kreeg als **nieuwe indicatie** de behandeling van **matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa** bij volwassenen met onvoldoende respons op of intolerantie aan conventionele behandeling of een biologisch middel (samenvatting van de SKP). **Terugbetaling in b !** is toegestaan bij volwassenen in geval van ernstige colitis ulcerosa ondanks adequate behandeling of bij intolerantie of contra-indicatie voor deze behandeling (zie volledige terugbetalingsvoorwaarden en aanvraagformulieren).

Ozanimod had reeds de behandeling van bepaalde vormen van multiple sclerose als indicatie.

Voor de behandeling van colitis ulcerosa, bleek het **werkzaam** ten opzichte van placebo voor **inductie en behoud van remissie** bij patiënten met een matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa met onvoldoende respons op of intolerantie aan andere behandelingen. Het werd in deze indicatie **niet vergeleken met andere behandelingen**.<sup>15-18</sup> Zoals met de andere sfgingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren, is er risico van **potentieel ernstige ongewenste effecten**. Om de risico's te beperken, is er sinds de commercialisatie Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.



- Ozanimod werd in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies vergeleken met placebo bij patiënten met actieve matige tot ernstige colitis ulcerosa met onvoldoende respons op of intolerant aan andere behandelingen.
  - In de eerste studie bereikten meer patiënten onder behandeling met ozanimod klinische remissie na 10 weken (primair eindpunt, 18,4% versus 6%, statistisch significant).
  - De tweede studie randomiseerde patiënten met klinische respons op ozanimod tussen verderzetten van de behandeling met ozanimod en overschakelen op placebo. Onder de patiënten in de ozanimod-groep was er meer behoud van klinische remissie na 52 weken (primair eindpunt, 37% versus 18,5%, statistisch significant).
- Ozanimod is niet vergeleken met andere behandelingen in deze indicatie.
- De gegevens over veiligheid uit deze studies komen overeen met wat reeds gekend was: vooral verhoging van de leverenzymen, luchtweginfecties en hoofdpijn. Gevallen van hypertensie, abnormale longfunctietesten, zona, macula-oedeem, perifeer oedeem en kanker zijn ook beschreven.<sup>15-18</sup>

**Dosering** : titratie over 8 dagen tot 0,92 mg 1 x p.d.

**Kostprijs**: 1256,62€ voor 1 maand behandeling, terugbetaald in b !

## Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

De stopzettingen van deze maand houden rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 3 januari 2023. De wijzigingen gemeld na deze datum worden opgenomen in de Weekly Folia van de maand februari.

De teksten van het Repertorium in verband met deze stopzettingen zullen aangepast worden op 20 januari.

Worden hier vermeld:

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onbeschikbaarheden worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

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

### **adefovir (Hepsera® )**

Adefovir wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd gebruikt voor de behandeling van actieve chronische hepatitis B. Zie het hoofdstuk Middelen bij chronische hepatitis B voor de behandelingsprincipes van deze aandoening.



### **daunorubicine (Cerubidine®)**

Daunorubicine, een antibioticum gebruikt als antitumoraal middel voor de behandeling van bepaalde vormen van leukemie, wordt niet meer gecommmercialiseerd.

### **hydrocortison + framycetine voor dentaal gebruik (Septomixine®)**

De associatie van hydrocortison en framycetine onder de vorm van pasta voor dentaal gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. Ze was voorbehouden voor gebruik door de tandarts voor wortelkanaaldesinfectie tijdens bepaalde interventies.

### **Insuman Basal® en Insuman Rapid®**

De snelwerkende humane insuline (Insuman Rapid® ) en de humane insuline met intermediaire werkingsduur (Insuman Basal® ) worden niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn nog andere humane insulines beschikbaar en deze zijn in principe identiek (snelwerkende insulines en insulines met intermediaire werkingsduur). Echter, de beschikbaarheid van hulpmiddelen voor toediening (insulinepennen) specifiek voor elke specialiteit kan, op zijn minst tijdelijk, beperkt zijn. Deze zijn bovendien niet altijd verkrijgbaar via de officina-apotheek en, afhankelijk van de situatie van de patiënt, is het mogelijk dat de kostprijs van insulinepennen en naalden niet ten laste genomen wordt door de ziekteverzekering.

Wanneer insulinepennen voor humane insulines beperkt beschikbaar zijn, kan dit de facto leiden tot een verschuiving naar het gebruik van insuline-analogen, waarvoor de terugbetalingsmodaliteiten verschillen (bijv. afhankelijk van het toetreden van de patiënt tot de diabetesconventie). Het zou jammer zijn dat patiënten door deze onbeschikbaarheid gedwongen worden een voor hen geschikte behandeling op te geven, die nog steeds zijn plaats heeft in de aanpak van diabetes.

Wanneer overgeschakeld wordt op een insuline-analoog, moet dit gebeuren onder strikt toezicht van een diabetoloog.

Het BCFI betreurt dat de gezondheidszorgbeoefenaars en de overheden zo laattijdig op de hoogte gebracht werden van de stopzetting van commercialisatie van deze specialiteiten met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Patiënten en diabetologen worden hierdoor gedwongen snel maatregelen te nemen zonder zekerheid over de beschikbaarheid in de praktijk van de alternatieve behandelingsopties.

### **indometacine voor rectale toediening (Dolcidium®)**

Indometacine voor rectale toediening wordt niet meer gecommmercialiseerd. Indometacine blijft nog beschikbaar onder de vorm van cutane spray en oogdruppels. Wanneer bij een volwassene de toediening van een NSAID langs rectale weg aangewezen is, zijn diclofenac suppo's beschikbaar.

### **quinapril 20 mg (Accupril® )**

De specialiteit Accupril® wordt niet meer gecommmercialiseerd. Hierdoor zijn er geen tabletten meer beschikbaar met een dosis van 20 mg quinapril. De enige overblijvende specialiteit bevat 40 mg quinapril per tablet en is niet deelbaar, waardoor het onmogelijk is de lage startdoseringen voor de behandeling van hypertensie of hartfalen te bekomen. Andere ACE-inhibitoren zijn beschikbaar voor deze indicaties.

### tetryzoline (Visine®)

Tetryzoline oogdruppels voor de behandeling van irritatie van de ogen worden niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn nu geen oculaire decongestionerende middelen meer in monotherapie. De werkzaamheid van deze middelen was niet aangetoond en gebruik ervan ging gepaard met een risico van rebound effect en van glaucoom.

### thiopental (Thiobarbital B.Braun®)

Thiopental, gebruikt bij de uitvoering van euthanasie, is niet meer beschikbaar in België. De specialiteit Thiobarbital B.Braun® was in België slechts beschikbaar via import, waarvoor een derogatie was toegekend. Propofol kan een alternatief zijn. Thiopental kan ook uit het buitenland geïmporteerd worden door de apotheker op individuele vraag, maar dit vereist een aantal administratieve stappen (zie mededeling van het FAGG van 28 november 2022). Meer info in Folia december 2022.

### vaccin tegen zona met levende verzwakte virussen (Zostavax®)

Het vaccin tegen zona met levende verzwakte virussen wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het gebruik ervan was teruggelopen ten voordele van het recombinante vaccin (Shingrix®). De voordelen van het recombinante vaccin zijn een waarschijnlijk hogere en langdurigere werkzaamheid en de mogelijkheid om het ook toe te dienen aan immuungecompromitteerde personen. Zie ook de info over vaccinatie tegen zona in het Repertorium en een discussie over de adviezen van de HGR en het KCE in Folia november 2022.

## Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

## Specifieke bronnen

- 1 VidPrevryn Beta® - Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Kisplyx® - Samenvatting van de productkenmerken
- 3 Aust Prescr 2017;40:242-3
- 4 Rev Prescrire 2023; 43 (471): 16-17
- 5 Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. NICE 2018
- 6 Gavreto® - Samenvatting van de productkenmerken
- 7 Rev Prescrire 2022; 42 (470): 893
- 8 Pralsetinib for treating RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022
- 9 Trodelvy® - Samenvatting van de productkenmerken
- 10 Aust Prescr 2022;45:144-5
- 11 Rev Prescrire 2022; 42 (464): 408-410



- 12** Med Lett Drugs Ther. 2021 Feb 8;63(1617):e24-5
- 13** Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies. NICE 2022
- 14** Sacituzumab govitecan. Mededeling NICE april 2022
- 15** Zeposia®- Samenvatting van de Productkenmerken
- 16** Zeposia®- Variation Assessment report CHMP – oct 2021.
- 17** Med Lett Drugs Ther. 2021 Sep 20;63(1633):147-51
- 18** Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis. NICE 2022.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Oogdruppels met prostaglandine-analogen: signaal van spontane abortus

Het gebruik van oogdruppels met prostaglandine-analogen tijdens de zwangerschap werd in verband gebracht met een risico op spontane abortus, zo meldt *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> in een recent artikel.

### Indicaties van de prostaglandine-analogen

#### Gastro-intestinaal stelsel

*Misoprostol* wordt gebruikt als maagbeschermend middel (zie 3.1.1.3. Misoprostol en 9.1.1.7 Diclofenac + misoprostol).

Opgelet, er is een **teratogeen effect** bij toediening van misoprostol in het 1<sup>ste</sup> trimester van de zwangerschap.

#### Gynaeco-obstetrie

In de **gynaeco-obstetrie** zijn *dinoproston* en *misoprostol* geïndiceerd voor de inductie van de arbeid.

*Carboprost* wordt gebruikt bij postpartumbloedingen. (Zie 6.4.1. Oxytocica).

Opgelet, er is een **teratogeen effect** bij toediening van misoprostol in het 1<sup>ste</sup> trimester van de zwangerschap.

#### Oftalmologie

Prostaglandine-analogen zoals *latanoprost*, *travoprost*, *bimatoprost* en *tafluprost* worden gebruikt – in de vorm van oogdruppels - voor de behandeling van **open-hoekglaucoom** (zie 16.5.4. Prostaglandine-analogen). **We geven hier een update van wat geweten is over de veiligheid van deze oogdruppels tijdens de zwangerschap.**

### Wat weten we over de veiligheid van oogdruppels met prostaglandine-analogen tijdens de zwangerschap?

Orale, rectale of vaginale toediening van prostaglandinen leidt tot weeën-inductie. Deze effecten werden niet gemeld bij gebruik van prostaglandine-analogen in het oog, waarbij de systemische blootstelling laag is<sup>2</sup>.

Volgens het standaardwerk *Briggs* zijn de klinische gegevens over het gebruik van *latanoprost* tijdens de zwangerschap beperkt<sup>3</sup>. Bij 11 zwangerschappen waarbij *latanoprost* gebruikt werd in het eerste trimester had geen van de kinderen een aangeboren afwijking, wel was er één spontane miskraam<sup>4</sup>.

Volgens *Lareb*<sup>5</sup> mogen oogdruppels met prostaglandine-analogen alleen op strikte indicatie worden gebruikt. Het is immers bekend dat systemisch gebruik van deze middelen de tonus van de uterus kan verhogen en de uteroplacentaire doorbloeding verminderen.

Deze gegevens sluiten aan bij wat in de SKP staat: “*Veilig gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij mensen is niet aangetoond.*”

### Signaal van spontane abortus bij gebruik van de oogdruppels<sup>1</sup>

Een farmacovigilantiestudie uit 2022<sup>6</sup> onderzocht het verband tussen het gebruik van oogdruppels met prostaglandine-analogen (*latanoprost*, *travoprost*, *bimatoprost* en *tafluprost*) en het optreden van **spontane abortus**. De studie is gebaseerd op Amerikaanse en Japanse farmacovigilantiegegevens uit de databanken FAERS (V.S.) en JADES (Japan).

Uit de studie blijkt dat op alle meldingen met *latanoprost* in de FAERS-databank, het percentage meldingen van spontane abortus **4 keer hoger** ligt dan het gemiddelde voor de andere geneesmiddelen in de databank. Met *travoprost* vond men een vergelijkbaar signaal, dat echter niet statistisch significant

was. Er zijn te weinig gegevens met *tafluprost* en *bimatoprost* om te bepalen of hier sprake is van een klasse-effect. De JADES-databank bevatte minder meldingen, maar de resultaten waren vergelijkbaar.

Deze studie is gebaseerd op evidentie van lage kwaliteit en laat niet toe een causaal verband aan te tonen tussen **latanoprost** en het optreden van spontane abortus, maar genereert wel een **signaal**. Mogelijk kan het risico van spontane abortus verklaard worden door het farmacologisch effect van prostaglandines.

### Hoe beperkt men de systemische effecten van oogdruppels?

Het risico van systemische effecten wordt tegengegaan door **dichtdrukken** van het nasolacrimale kanaal ter hoogte van de binnenste ooghoek gedurende 1 à 2 minuten en de ogen gesloten te houden (zonder knipperen) (zie Repertorium, Bijzondere voorzorgen in hoofdstuk 16).

Het risico van ongewenste effecten neemt toe bij overmatig gebruik of gebruik van hoge doses. Respecteer dus zeker de **dosis** en de **behandelingsduur**<sup>7</sup>.

### Commentaar van het BCFI

Studies van betere methodologische kwaliteit zijn nodig om te bepalen of er een causaal verband bestaat tussen het gebruik van oogdruppels met prostaglandine-analogen en het optreden van spontane abortus.

In afwachting van dergelijke studies worden oogdruppels met prostaglandines best zoveel mogelijk vermeden bij zwangere vrouwen.

### Bronnen

1 Latanoprost et autres "prosts" en collyre : avortements spontanés. *La Revue Prescrire* 2022 ;42 :465

2 CRAT. <https://www.lecrat.fr/>

3 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (19<sup>e</sup> editie, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 14 november 2022

4 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/latanoprost#zwangerschap>

5 Lareb. Middelen bij glaucoom tijdens de zwangerschap. Accessed 14 novembre 2022. Website van Lareb.

6 Sakai T, Mori C, Koshiba H, Yuminaga R, Tanabe K, Ohtsu F. Pregnancy loss signal from prostaglandin eye drop use in pregnancy: a disproportionality analysis using Japanese and US spontaneous reporting databases. *Drugs-Real World Outcomes*. 2022 Mar;9(1):43-51.

7 Bien utiliser les collyres, *La Revue Prescrire* 2022 ;42 :466

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Anti-emetica domperidon en metoclopramide: signaal van risico van CVA

### Kernboodschap

- Een onlangs in BMJ<sup>1</sup> gepubliceerde Franse studie suggereert een verband tussen de recente inname van de antidopaminerge anti-emetica domperidon, metoclopramide of metopimazine (in België niet beschikbaar) en hospitalisatie voor een eerste cerebrovasculair accident (CVA).<sup>1</sup>
- De observationele studie-opzet laat niet toe te besluiten of er een causaal verband is.
- Zorgvuldig afwegen van de indicaties, zeker bij kwetsbare patiënten, is steeds belangrijk.

### In welk opzicht is deze studie belangrijk?

Een verhoogd risico van CVA is beschreven met antipsychotica, in het bijzonder bij patiënten met dementie, in de eerste weken na starten van het antipsychoticum (zie "Plaatsbepaling" in Repertorium 10.2.). De auteurs van de hier besproken studie onderzochten of de anti-emetica die structureel verwant zijn met antipsychotica (domperidon, metoclopramide en het in België niet beschikbare metopimazine) en eveneens antidopaminerge eigenschappen hebben, het risico van CVA verhogen bij volwassenen zonder antecedenten van CVA. Metoclopramide en domperidon zijn frequent gebruikte geneesmiddelen, wat het des te belangrijker maakt om hun risico's goed in kaart te brengen.

### Studieprotocol

Het gaat om een "case-time-control" studie, uitgevoerd uitgaande van Franse terugbetalingsgegevens (periode 2012-2016). In de twee groepen ("cases" en "controles", zie + meer info), werd de frequentie van aflevering vergeleken tijdens de "**risicoperiode**" (gedurende de 14 dagen vóór het CVA) en tijdens drie "**referentieperiodes**" (-70 tot -57 dagen, -56 tot -43 dagen, -42 tot -29 dagen). De verhouding van de odds ratios in elke groep geeft dan de "ratio of adjusted odds ratios".



- De "cases" (n = 2 612) waren volwassenen die gehospitaliseerd werden voor een eerste CVA en die, gedurende de 70 dagen vóór dit CVA, één van de drie anti-emetica hadden gekregen via het terugbetalingsstelsel, en die er geen hadden gekregen tijdens het jaar vóór deze periode van 70 dagen.
- De "controles" (n = 21 859) waren personen die tijdens de inclusieperiode van de casussen geen CVA hadden ontwikkeld, maar die dezelfde kenmerken vertoonden qua risico van CVA (hypertensie, voorkamerfibrillatie, ...).
- Patiënten met antecedenten van kanker waren uitgesloten.

### De resultaten in het kort

De resultaten tonen dat het risico van hospitalisatie voor CVA bij de "casussen" verdrievoudigd is ten opzichte van de "controlepatiënten", ratio of adjusted odds ratios = 3,12 (95% BI: 2,85 tot 3,42). Voor metoclopramide bedroeg de ratio of adjusted odds ratios 3,53 (95% BI: 2,62 tot 4,76), voor domperidon 2,51 (95% BI: 2,18 tot 2,88). Het risico was hoger in geval van recente inname van het anti-emetikum (binnen de 7 dagen vóór het CVA). De leeftijd (< 70 jaar versus > 70 jaar), het geslacht of de aanwezigheid van dementie hadden geen invloed op het resultaat.

### Commentaar van het BCFI

- Deze studie laat enkel toe om een signaal te genereren, niet om een causaal verband vast te stellen tussen het anti-emetikum en optreden van CVA. De studie is immers gebaseerd op retrospectief ingezamelde afleveringsgegevens en niet op gebruiksgegevens. Bovendien is de dosering of de indicatie van het anti-emetikum niet bekend. Het is ook niet bekend of de nausea en het braken die geleid hebben tot het gebruik van het anti-emetikum symptomen van een CVA waren, noch of het braken de therapietrouw heeft verlaagd voor medicatie gebruikt ter preventie van CVA.<sup>2</sup>

- Bij de mogelijke biologische mechanismen voor het optreden van een CVA na gebruik van antidopaminerge anti-emetica (metoclopramide, domperidon), en zoals gekend met de antipsychotica, schuiven de auteurs de hypothese van verminderde hersendoorbloeding naar voren.



De auteur van het editoriaal<sup>2</sup> oordeelt dat dit een interessante hypothese is. De injectie van 10 mg metoclopramide bij gezonde vrijwilligers leidde immers tot een verminderde hersendoorbloeding; dit werd ook vastgesteld met antipsychotica bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met schizofrenie.

- Volgens de auteur van het editoriaal<sup>2</sup> trekken de resultaten van deze studie het gebruik van deze anti-emetica niet in twijfel, maar is aanvullend onderzoek nodig om de causaliteit, de incidentie, het mechanisme en de risicofactoren te bestuderen.
- Domperidon en metoclopramide zijn gastroprokinetica die gebruikt worden bij nausea en braken door verschillende oorzaken. Het signaal uit deze studie herinnert er nog eens aan dat de indicaties van deze middelen bij nausea en braken weloverwogen gesteld moeten worden (zie “Plaatsbepaling” in hoofdstuk 3.4. en hoofdstuk 3.4.1.), ook rekening houdend met hun reeds gekende ongewenste effecten (o.a. extrapiramidale stoornissen en – voor domperidon – risico van QT-verlenging).

## Specifieke bronnen

1 Bénard-Laribièrre A, Hucteau E, Debette, S, Kirchgessner J, Bezin J, Pariente A. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ* 2022;376:e066192 (doi: 10.1136/bmj-2021-066192)

2 Juurlink DN. Editorial. Antiemetics, stroke, and the limits of observational epidemiology. This association should prompt research, not influence practice. *BMJ* 2022;377:o924 (doi: 10.1136/bmj.o924)

### 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.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.