FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2023

FOCUS

Geen plaats voor vitaminen in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker

De *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) maakt een aanbeveling tegen het gebruik van vitamine E- en van bètacaroteen-supplementen in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

VOOR U GELEZEN

Type 2-diabetes: welk geneesmiddel toevoegen als een monotherapie met metformine niet meer volstaat (GRADE-studie)?

De GRADE-studie toont geen argumenten om bij diabetespatiënten een voorkeur te geven voor glimepiride, sitagliptine, liraglutide of insuline glargine als add-on-behandeling bij metformine.

NIEUWS

COVID-19: aangepast Pfizer-vaccin ook te gebruiken voor primovaccinatie

Het bivalent BA.4-5 Pfizer-vaccin, gericht tegen het originele SARS-CoV-2-virus + tegen de Omicron subvarianten BA.4 en BA.5, mag ook gebruikt worden voor primovaccinatie tegen COVID-19 vanaf de leeftijd van 12 jaar (al is het een off-label toepassing).

Lancering van een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen

Sinds 1 februari 2023 vergoedt het RIZIV een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen (Z-drugs) door middel van magistrale bereidingen. Het afbouwprogramma wordt begeleid door de arts en de apotheker.

De nieuwe versie van de BAPCOC gids (2022) is gepubliceerd op onze site

Recent kwam de nieuwe versie van de BAPCOC gids (editie 2022) online. In dit artikel lichten we de belangrijkste wijzigingen in de nieuwe editie toe.

Hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildkierhormonen: ontdek de literatuurstudie die werd uitgevoerd voor de consensusvergadering

De literatuurstudies voor de consensusvergaderingen van het RIZIV worden uitgevoerd door het BCFI. Het juryrapport van het RIZIV volgt in een latere fase.

AUDITORIUM

Nieuw: FoliaQuiz - Migraine en zwangerschap

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- finerenon (Kerendia®▼)

- cytarabine + daunorubicine liposomaal (Vyxeos Liposomal®)

Nieuwigheden in de eerste lijn

- nystatine zalf en vaginale tabletten (Skandyra®)

Nieuwe indicaties

- 15-valent vaccin tegen pneumokokken (Vaxneuvance®▼)

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- acarbose (Glucobay®)
- acebutolol (Sectral®)
- amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml
- busulfan voor i.v. infusie (Busilvex®)
- deoxycholzuur (Belkyra®)
- tetracosactide (Synacthen®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Magistrale bereidingen: werkzame stoffen met gelijkende namen zijn bron van verwarring

Het FAGG herinnert aan het risico op verwarring bij een magistrale bereiding en geeft tips om dit soort vergissingen te vermijden.

Finasteride bij alopecie: signalen van ongewenste effecten

Indien beslist wordt finasteride voor te schrijven bij alopecie, moeten de risico's en baten worden afgewogen, zeker wanneer er antecedenten zijn van depressieve of seksuele stoornissen, of bij kinderwens.

Focus

Geen plaats voor vitaminen in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker

De evidentie over de voor- en nadelen van vitaminen en mineralen in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker werd opnieuw geanalyseerd[1]. Het gaat om de evidentie bij gezonde, niet-zwangere volwassenen zonder bekende tekorten. Op basis van deze analyse heeft de *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) haar aanbevelingen herzien.
De USPSTF maakt een **aanbeveling tegen het gebruik van vitamine E- en van bètacaroteen-supplementen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker**: ze hebben geen beschermend effect en suppletie met **bètacaroteen** geeft een mogelijk verhoogd risico op **longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker**.
De USPSTF besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitaminen dan bètacaroteen en vitamine E onvoldoende gegevens zijn om de risico-batenverhouding te bepalen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen of kanker.

Cardiovasculaire aandoeningen en kanker zijn de belangrijkste doodsoorzaken in de Verenigde Staten. Vitaminen en mineralen werden voorgesteld om deze aandoeningen te voorkomen. Op basis van theoretische gegevens wordt aan deze supplementen een antioxiderende werking of beschermende werking tegen bepaalde vormen van kanker toegeschreven, waarvoor veel aandacht is in de media. Observationele gegevens hebben een link gesuggereerd tussen hogere plasmaspiegels van bepaalde vitaminen en lagere incidentie van cardiovasculair lijden en kanker. De kostprijs van supplementen is hoog, en het is belangrijk te weten wat de evidentie is dat supplementen met vitaminen en mineralen cardiovasculaire ziekten en kanker voorkómen[2].

Vitaminen en mineralen voor de primaire preventie van cardiovasculaire ziekten en kanker, en hun ernstige ongewenste effecten: een geactualiseerde analyse van de evidentie

De evidentie voor de voor- en nadelen van vitaminen en mineralen bij**gezonde, niet-zwangere volwassenen zonder bekende tekorten** werd opnieuw geanalyseerd. Sinds de laatste analyse in 2014 werden 52 bijkomende studies geïncludeerd.[1] De belangrijkste uitkomstmaten waren:

- effect op mortaliteit
- primaire preventie van cardiovasculaire events
- primaire preventie van kanker
- ernstige ongewenste effecten.

– Er werden voornamelijk **gerandomiseerde gecontroleerde studies** (RCT's) geïncludeerd. Voor de evaluatie van ernstige ongewenste effecten werden ook **observationele studies** geïncludeerd.
– Om de voordelen van de supplementen te beoordelen, werden chronisch zieke volwassenen geëxcludeerd, met uitzondering van volwassenen met hoge bloeddruk, afwijkende lipidenwaarden of type 2-diabetes. Voor de evaluatie van de mogelijke risico's werden enkel niet-chronisch zieke volwassenen geïncludeerd. De meerderheid van de deelnemers was blank.

De Amerikaanse *US Preventive Services Task Force* USPSTF heeft op basis van deze analyse haar aanbevelingen van 2014 herzien:[3]

- de USPSTF maakt een aanbeveling tegen het gebruik van vitamine E- en van bètacaroteen-supplementen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker: ze hebben geen beschermend effect en suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker.
- de USPSTF besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitaminen dan vitamine E en bètacaroteen onvoldoende gegevens zijn om de risico-batenverhouding te beoordelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

We geven hier enkele details over de evidentie voor bètacaroteen (een precursor van vitamine A), vitamine A en vitamine E (tocoferol) : voor deze vitaminen is er voldoende evidentie beschikbaar is om de risico-batenverhouding te beoordelen.

Evidentie voor bètacaroteen (alleen of in combinatie met vitamine A) en vitamine A

Geen beschermend effect, integendeel mogelijk nadelig effect op longkanker en cardiovasculaire mortaliteit

Uit de analyse blijkt dat suppletie met bètacaroteen (alleen of in combinatie met vitamine A) of met vitamine A geen preventief effect heeft op cardiovasculaire aandoeningen, kanker en mortaliteit.

Suppletie wordt zelfs in verband gebracht met een mogelijk paradoxaal risico:

- Er is een verhoogd risico van **longkanker** (OR 1,20 [95% BI 1,01 tot 1,42]). De sterkste evidentie van een verhoogd risico kwam uit studies bij patiënten met een verhoogd risico van longkanker zoals rokers en personen die in kader van hun werk waren blootgesteld aan asbest.
- Er is ook een verhoogd risico van **cardiovasculaire mortaliteit** (OR 1,10 [95% BI 1,02 tot 1,19]).
- Het risico van **all-cause mortaliteit** was 1,06 (95% BI 1,00 tot 1,12). Wanneer de analyse ook de RCT met vitamine A-supplementen alleen includeerde, was het risico van all-cause mortaliteit statistisch significant verhoogd (OR 1,06 [95% BI 1,01 tot 1,12]).

> Zes RCT's (n =112 820) met bètacaroteen werden geïncludeerd. De studies onderzochten een dosis van 20-50 mg bètacaroteen per dag. Eén van deze studies onderzocht de combinatie bètacaroteen + vitamine A (25 000 IE/dag). Ook werd 1 RCT met vitamine A alleen geïncludeerd.

Andere risico's

De review vond een statistisch significant risico van carotenemie (oranje verkleuring van de huid) bij gebruik van bètacaroteen. Slechts één RCT toonde een statistisch significant risico van gastro-intestinale stoornissen.

> Zeven RCT's (n =112 820) en één prospectieve cohortstudie (n = 121 700) werden geïncludeerd om de risico's van bètacaroteensupplementen te beoordelen. Twee RCT's (n =20 611) en twee prospectieve cohortstudies (n=156 403) werden geïncludeerd om de risico's van supplementen met vitamine A alleen te beoordelen.

Evidentie voor vitamine E

Geen beschermend effect

De analyse toont geen verband tussen het gebruik van vitamine E en all-cause mortaliteit (OR 1,02 [95% BI 0,97 tot 1,07]) Dit geldt ook voor cardiovasculaire events (OR 0,96 [95% BI 0,90 tot 1,04]) en kanker (OR 1,02 [95% BI 0,98 tot 1,08]).

> Negen RCT's (n = 116 468) met vitamine E-supplementen werden geïncludeerd. De doses varieerden van 50 tot 300 mg/dag gedurende 3 tot 10 jaar, met een follow-up van 3 tot 24 jaar.

Risico's: misschien heel geringe toename van hemorragisch CVA

Van de vier RCT's die hemorragisch CVA of overlijden ten gevolge van hemorragisch CVA rapporteerden, toonden twee studies een statistisch significante toename van deze zeldzame events (incidentie van 0,5% n de vitamine E-groep versus 0,3% in de placebogroep).[1]
Voor andere ongewenste effecten vonden de beschikbare studies geen evidentie van een verhoogd risico.

> **Zeven** RCT's (n= 115 576) en twee prospectieve cohortstudies (n= 149 043) werden geïncludeerd om de risico's van vitamine E-supplementen te beoordelen.

Wat zegt het Repertorium over de plaats van vitamine A en vitamine E?

Vitamine A: risico van hypervitaminose A en teratogeen effect; supplementen alleen bij vetmalabsorptie

Langdurig overmatig gebruik van vitamine A kan leiden tot hypervitaminose A (*chronische toxiciteit*). Symptomen van hypervitaminose A zijn o.a. intracraniële hypertensie, retinopathie en hyperostose (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).
Supplementen worden alleen aangeraden bij patiënten met **cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie** zoals mucoviscidose (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).
Opgelet, in te hoge dosering is vitamine A teratogeen. **Inname van hoge doses vitamine A** (totale daginname van meer dan 10 000 IE in de voeding en als supplement) is **gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap**. Er werd geen nadelig effect vastgesteld voor lagere doses (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).

Vitamine E: supplementen alleen bij vetmalabsorptie

De opname van vitamine E is afhankelijk van heel wat factoren (eten van vetzuren, roken, genetische aanleg, ziekten, ...).
Kwantitatieve aanbevelingen zijn dus moeilijk te stellen.
Een gezonde en gevarieerde voeding zorgt voor voldoende vitamine E.
Supplementen van vitamine E worden daarom alleen aangeraden bij patiënten met **cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie** zoals mucoviscidose (zie Repertorium 14.2.1.3.).

Conclusie

De USPSTF maakt een **aanbeveling tegen het gebruik van bètacaroteen en van vitamine E-supplementen** in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker: ze hebben geen preventief effect, en voor bètacaroteen is er evidentie dat het risico van longkanker bij patiënten met risicofactoren is verhoogd. De *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitaminen dan vitamine E en bètacaroteen **onvoldoende** gegevens zijn om de risico-batenverhouding te beoordelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

Bronnen

1 O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, Lin JS. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2334-47. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793447

2 Jia J, Cameron NA, Linder JA. Multivitamins and Supplements—Benign Prevention or Potentially Harmful Distraction?. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2294-5.

3 Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Jaén CR, Kubik M. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2326-33. https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2793446

Voor u gelezen

Type 2-diabetes: welk geneesmiddel toevoegen als een monotherapie met metformine niet meer volstaat (GRADE-studie)?

Kernboodschappen

- Bij patiënten met een recente (4 jaar) diagnose van type 2-diabetes die onvoldoende onder controle zijn met een optimale dosis van metformine, wordt de drempelwaarde voor HbA1C van 7% bij de driemaandelijkse controle (primair eindpunt) minder vaak overschreden met een *add-on*-behandeling (bovenop metformine) met liraglutide of insuline glargine dan met een *add-on*-behandeling met glimepiride of sitagliptine. Na een follow-up van 5 jaar is het verschil in HbA1c-gehalte tussen de groepen echter zeer klein (in de orde van maximaal 0,1% tot 0,2%).
- Over het geheel van de groepen worden de streefwaarden voor de glykemie (HbA1c < 7%) bij ongeveer 70% van de patiënten niet bereikt. Dat wijst erop dat het moeilijk is om een goede glykemiecontrole te behouden, zelfs in experimentele omstandigheden, waarin de toegang tot de behandelingen en tot de consultaties optimaal is.
- De invloed op de complicaties van diabetes waren secundaire eindpunten in deze studie. Voor microvasculaire complicaties, majeure cardiovasculaire complicaties (MACE) en overlijden was het aantal events onvoldoende hoog om verschillen tussen de beoordeelde geneesmiddelen te kunnen aantonen. Alleen voor het samengestelde eindpunt van “alle cardiovasculaire events”, zowel majeur als mineur, deed liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties.

Waarom is deze studie belangrijk?

De meeste aanbevelingen voor de behandeling van type 2-diabetes zijn gebaseerd op de resultaten van klinische studies waarin verschillende behandelingen (vooral recente geneesmiddelen) vergeleken worden met placebo, meestal in populaties die geselecteerd zijn voor een heel hoog cardiovasculair risico.

Er zijn twee grote redenen waarom de hier besproken GRADE (*Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes*)-studie belangrijk is:

- De GRADE-studie vergelijkt rechtstreeks verschillende mogelijke behandelingen voor type 2-diabetes als tweede stap, wanneer metformine alleen niet meer voldoende is (*add-on*). Dat gebeurt zelden, vooral met oudere geneesmiddelen zoals hypoglykemiërende sulfamiden (zie Folia van december 2020 en december 2022).
- De GRADE-studie includeert diabetespatiënten die geen hoog cardiovasculair risico vertoonden, een categorie van patiënten die de laatste jaren over het algemeen weinig geëvalueerd werd.

Opzet van de studie

- De GRADE-studie is een *open-label* gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Ze werd uitgevoerd bij ongeveer 5 000 deelnemers die bij inclusie een vrij recente diagnose van type 2-diabetes hadden (gemiddeld 4 jaar) en onvoldoende onder controle waren met een optimale dosis van metformine in monotherapie. De meesten (94%) hadden geen cardiovasculaire antecedenten. De patiënten werden gemiddeld 5 jaar gevolgd[1,2]

  > De patiëntenkenmerken waren als volgt: gemiddelde leeftijd van 57 jaar, gemiddelde BMI van 34 en gemiddelde HbA1c van 7,5%. Op het moment van randomisatie kreeg 92% van de deelnemers 2 000 mg metformine per dag. De meeste patiënten vertoonden dyslipidemie en ¾ van hen had hypertensie. De aanwezigheid van ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV) was een exclusiecriterium.

- Er werden 4 mogelijke *add-on*-behandelingen aan metformine geëvalueerd: een hypoglykemiërend sulfamide (glimepiride), een insuline (insuline glargine), een gliptine (sitagliptine) en een GLP-1-analoog (liraglutide).
- De resultaten van deze studie werden in twee afzonderlijke publicaties gerapporteerd.
  - De eerste publicatie[1] betreft de resultaten op het vlak van de glykemiecontrole (primair eindpunt van de studie) en de ongewenste effecten.
  - De tweede publicatie[2] betreft de resultaten voor de klinische eindpunten (complicaties van diabetes), de secundaire eindpunten in deze studie.
- Het primaire eindpunt van de GRADE-studie is het aandeel patiënten dat bij één van de driemaandelijkse controles een HbA1c van 7% of meer heeft (streefwaarde van <7% niet bereikt).
- Meerdere secundaire eindpunten hadden betrekking op de complicaties van diabetes, waaronder:

- Majeure cardiovasculaire events (MACE voor *MAjor Cardiovascular Event*) : CVA, myocardinfarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaak;
- Ziekenhuisopname wegens hartfalen;
- Overlijden;
- Het eerste optreden van 'elk cardiovasculair event', een samengesteld eindpunt van de bovenstaande events, instabiele angor en elk ander event met nood voor arteriële revascularisatie;
- Microvasculaire complicaties: matige tot ernstige albuminurie of eGFR < 60 ml/min. en perifere diabetische neuropathie.

Resultaten in het kort

- Het aandeel patiënten met een ontoereikende glykemiecontrole (HbA1c ≥ 7%) tijdens de follow-up (primair eindpunt) was significant lager bij patiënten die een *add-on*-behandeling met insuline glargine of liraglutide kregen dan bij patiënten die glimepiride of sitagliptine kregen. De glykemiecontrole is dus beter met liraglutide en insuline glargine dan met glimepiride en sitagliptine. Op het einde van de follow-up was het verschil in HbA1c-gehalte tussen de groepen in absolute waarde echter zeer beperkt (tussen 0,1 en 0,2%).
- Het aandeel patiënten dat er niet in slaagde om de streefwaarde voor de glykemie (HbA1c < 7%) te handhaven was in alle groepen hoog (67,4% van de deelnemers in het beste geval en 77,4% in het slechtste geval).

  - Aantal deelnemers dat de streefwaarde voor de HbA1c van < 7% niet bereikt of handhaaft tijdens de driemaandelijkse controle (het verschil tussen de groepen is statistisch significant, behalve tussen liraglutide en insuline glargine):
    - Met liraglutide: 860/1262 (68,2% van de deelnemers) of een aandeel van 26,1 (24,4-27,9) per 100 patiëntjaren;
    - Met insuline glargine: 852/1263 (67,4% van de deelnemers) of een aandeel van 26,5 (24,8-28,4) per 100 patiëntjaren;
    - Met glimepiride: 908/1254 (72,4% van de deelnemers) of een aandeel van 30,4 (28,4-32,4) per 100 patiëntjaren;
    - Met sitagliptine: 981/1268 (77,4% van de deelnemers) of een aandeel van 38,1 (35,8-40,6) per 100 patiëntjaren.
  - Op het einde van de studie was de gemiddelde HbA1c-waarde vrij vergelijkbaar tussen de groepen (7,3% met sitagliptine; 7,2% met glimepiride en 7,1% met insuline glargine en liraglutide). De verschillen in HbA1c van 0,1% tot 0,2% zijn klinisch niet relevant.

- Voor de meeste secundaire eindpunten werden er geen verschillen tussen de groepen waargenomen. De auteurs[2] benadrukken dat het aantal events over het algemeen erg laag was (een probleem van power), zowel voor de evaluatie van de microvasculaire complicaties als van de cardiovasculaire complicaties en de overlijdens. Voor het samengestelde eindpunt van "alle cardiovasculaire events" doet liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties.

  - Er waren geen verschillen tussen de groepen voor de microvasculaire complicaties. De incidentie van events was lager dan de incidentie die gebruikt werd om te bepalen hoeveel deelnemers er in de studie moesten worden opgenomen, wat geleid heeft tot onvoldoende power en de onmogelijkheid om een conclusie te trekken voor dat resultaat.
  - Algemeen genomen was de incidentie van veel events die als secundair eindpunt werden gemeten, laag: in de orde van 1 per 100 patiëntjaren voor MACE, van 0,4 per 100 patiëntjaren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, van 0,3 per 100 patiëntjaren voor cardiovasculair overlijden en van 0,6 per 100 patiëntjaren voor overlijden door om het even welke oorzaak. Daardoor kan er voor die events geen conclusie getrokken worden wat het verschil tussen de groepen betreft.
  - Er werden kleine verschillen tussen de groepen gezien voor het eindpunt "om het even welk cardiovasculair event", dat minder vaak voorkwam in de groep met liraglutide. De Hazard Ratio voor het optreden van 'om het even welk cardiovasculair event' bedroeg voor liraglutide.
    - 0,63 versus insuline glargine, wat overeenkomt met een omgekeerde HR voor de vergelijking insuline glargine versus liraglutide met een HR = 1,37 (met een 95% BI van 1,03 tot 1,82);
    - 0,59 versus glimepiride, wat overeenkomt met een omgekeerde HR voor de vergelijking glimepiride versus liraglutide met een HR = 1,41 (met een 95% BI van 1,07 tot 1,87);
    - 0,68 (met een 95% BI van 0,51 tot 0,90) in vergelijking met sitagliptine;
    - 0,71 (met een 95% BI van 0,56 tot 0,90) in vergelijking met de drie andere behandelingen samen.

    PS: De incidentie van die events, uitgedrukt in 100 patiëntjaren zijn 2,0 met sitagliptine, 1,9 met insuline glargine, 1,9 met glimepiride en 1,4 met liraglutide.

- De patiënten die liraglutide kregen, hebben iets meer gewicht verloren dan de andere groepen

(- 3,5 kg met liraglutide versus - 2 kg met sitagliptine en ongeveer - ½ kg met insuline glargine en glimepiride).
- Wat de ongewenste effecten betreft, werd er significant meer ernstige hypoglykemie waargenomen met glimepiride (incidentie van 2,2%) en werden er meer gastro-intestinale ongewenste effecten gezien met liraglutide.

  - 2,2% ernstige hypoglykemie met glimepiride versus 0,7% met sitagliptine ($p \leq 0{,}001$); 1,0% met liraglutide ($p \leq 0{,}001$) en 1,3% met glargine ($p = 0{,}02$).
  - Gastro-intestinale ongewenste effecten: incidentie in de orde van 23 per 100 patiëntjaren met liraglutide versus 16,5 met insuline glargine en 15 met glimepiride en met sitagliptine
  - Voor de andere specifieke ongewenste effecten zoals pancreatitis, pancreaskanker en andere vormen van kanker was er in deze studie geen verschil tussen de groepen.

Beperkingen van de studie

- Op het moment dat deze studie opgezet werd, waren gliflozines nog niet beschikbaar. Dat verklaart waarom er geen groep was waarin een geneesmiddel uit die therapeutische klasse geëvalueerd werd [3, 4].
- Het effect van de geneesmiddelen op de retinopathie werd niet geëvalueerd [4].
- De studie was niet geblindeerd voor de deelnemers, noch voor de behandelende artsen en de teams die de controles uitvoerden. Alleen de beoordelaars van de resultaten wisten niet welke behandeling de patiënten gekregen hadden.
- Het primaire eindpunt was slechts een intermediair eindpunt (glykemiecontrole). Diabetescomplicaties waren secundaire eindpunten, waarvoor dus alleen hypothesen geformuleerd kunnen worden.
- Over het algemeen werden er tijdens de follow-up weinig events (complicaties van diabetes) waargenomen, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt (de auteurs vermelden een probleem van power).

Commentaar van het BCFI

- Algemeen genomen levert deze methodologisch correcte en onafhankelijke studie geen sterke argumenten op om de voorkeur te geven aan een van de 4 geëvalueerde therapeutische klassen als metformine niet meer volstaat.
- Met liraglutide en insuline glargine overschrijden de patiënten de drempelwaarde voor HbA1c van $\geq$ 7% tijdens de driemaandelijkse controles (primair eindpunt van de GRADE-studie) minder vaak dan met glimepiride en sitagliptine. Het verschil tussen de 4 geëvalueerde therapeutische opties in HbA1c-gehalte op het einde van de studie (na 5 jaar) was waarschijnlijk echter niet klinisch relevant (de verschillen in HbA1c zijn van de orde van 0,1 tot 0,2%).
- De beschreven effecten op het gewicht (meer gewichtsverlies met liraglutide), het risico op ernstige hypoglykemie (hoger met glimepiride en insuline glargine) en de gastro-intestinale ongewenste effecten (hoger met liraglutide) stroken met wat we al wisten.
- Deze studie toont vooral aan dat het, ongeacht de gekozen behandeling, bij de meeste patiënten met type 2-diabetes moeilijk is om de glykemie goed onder controle te houden (streefwaarde voor HbA1c < 7%) (in deze GRADE-studie was dat voor alle groepen samen het geval bij 7 op de 10 patiënten). Er blijft discussie over het belang van die parameter voor complicaties van diabetes.
- Wat het risico op complicaties van diabetes betreft, waren zowel de duur van de studie als het aantal events onvoldoende hoog om verschillen tussen de beoordeelde verbindingen aan te tonen. Er zijn grotere studies met een klinisch relevant primair eindpunt nodig, ook al zijn die duurder om uit te voeren.
- Alleen voor het samengestelde eindpunt van “alle cardiovasculaire events” doet liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties. Dat moet afgewogen worden tegen het hogere aantal gastro-intestinale ongewenste effecten, de toediening via injectie en de veel hogere kostprijs.

Specifieke bronnen

1 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1063-1074. doi: 10.1056/NEJMoa2200433. PMID: 36129996; PMCID: PMC9829320.

2 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1075-1088. doi: 10.1056/NEJMoa2200436. PMID: 36129997; PMCID: PMC9832916.

3 Rydén L, Standl E. After Metformin - Next Steps for Type 2 Diabetes with Low Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1136-1138. doi: 10.1056/NEJMe2210531. PMID: 36130002.

4 Brett MS. After Metformin, Which Medication Should Be Next for Patients with Type 2 Diabetes? NEJM Journal Watch. 2022, Sept 22.

Nieuws

COVID-19: aangepast Pfizer-vaccin ook te gebruiken voor primovaccinatie

De Belgische Interministeriële Conferentie (IMC) besliste op 18 januari 2023 dat het **bivalent BA.4-5 Pfizer-vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®)** ook mag gebruikt worden als **primovaccinatie vanaf de leeftijd van 12 jaar**. De IMC baseert zich op een gunstig advies van de *Emergency Task Force* (ETF) van het EMA.[1]
Het bivalent BA.4-5 Pfizer-vaccin is gericht tegen het originele SARS-CoV-2-virus + tegen de Omicron subvarianten BA.4 en BA.5.

Het **bivalent BA.4-5 Pfizer-vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®)** kan **besteld** worden voor zowel primovaccinatie als boostervaccinatie tegen COVID-19 vanaf de leeftijd van 12 jaar. Het originele Pfizer-vaccin (Comirnaty®) kan niet meer besteld worden.

> Voor Vlaanderen kunnen we voor details over de bestelmomenten van COVID-19-vaccins, over de bestelprocedure en over de vaccins die kunnen besteld en gebruikt worden voor kinderen en volwassenen, verwijzen naar laatjevaccineren.be > document "SOP inkanteling reguliere traject versie 4.0" (versie 24/01/23).

Ondanks het EMA-advies is primovaccinatie met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® ***off-label*** **gebruik**: de enige indicatie in de SKP is gebruik als boostervaccinatie tegen COVID-19 vanaf de leeftijd van 12 jaar (situatie op 30/01/23).

We verwijzen naar het Repertorium 12.1.1.15. voor details over de vaccins tegen COVID-19.
Een basisvaccinatie en minstens 1 bijkomende booster is aangewezen voor alle risicogroepen. In verband met de vaccinatie van kinderen en adolescenten met hoog risico van ernstige COVID-19, zie Folia augustus 2021 (12-17-jarigen), Folia januari 2022 (5-11-jarigen) en Folia december 2022 (kinderen 6 maand tot 5 jaar).

Specifieke bonnen

1 EMA. ETF concludes that bivalent original/Omicron BA.4-5 mRNA vaccines may be used for primary vaccinationNews 06/12/22.

Algemene bonnen

- https://www.laatjevaccineren.be/informatie-voor-artsen-en-apothekers > document "SOP inkanteling reguliere traject" (versie 24/01/23)
- https://www.vaccinnet.be/Vaccinnet/welkom.do (geconsulteerd op 25/01/23)

Nieuws

Lancering van een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen

België is in Europa een van de koplopers in het gebruik van benzodiazepines en verwante middelen (*Z-drugs*).[1] Benzodiazepines en Z-drugs veroorzaken tolerantie en afhankelijkheid, en verhogen het risico van vallen, geheugenproblemen, slaperigheid overdag en ongevallen.
Aan bepaalde personen die chronisch een benzodiazepine of Z-drug nemen, kan sinds 1 februari 2023 een afbouwprogramma worden aangeboden, onder begeleiding van een arts en apotheker. De aanpak is multidisciplinair: de voorschrijvende arts, de apotheker en de patiënt werken samen.

Het afbouwprogramma

Principe

Het programma heeft als doel de **afbouw van benzodiazepines en aanverwante middelen *(Z*-drugs)**. Het afbouwen gebeurt via capsules, magistraal bereid door de apotheker op basis van een voorschrift van de arts, voor **bepaalde ambulante patiënten die chronisch een benzodiazepine of Z-drug nemen**. Dit multidisciplinair programma wordt vergoed door het RIZIV, en laat een afbouw toe over 50 à 360 dagen, of een stabilisatie tot de laagst mogelijke dosis.[2] Het gaat om een proefproject van één jaar.

Doelgroep en voorwaarden

Het programma wordt opgestart op basis van een medisch voorschrift. De patiënten moeten aan volgende voorwaarden voldoen :

- Minstens **18 jaar** oud zijn.
- **Geïnformeerde toestemming** hebben gegeven om gezondheidsgegevens te delen (**eHealth**).
- Het programma **ambulant** volgen (dus buiten woonzorgcentra of andere zorginstellingen), en dit **in dezelfde apotheek** (naar keuze van de patiënt) gedurende de volledige duur van het programma.
- **Chronisch gebruik** (≥ 3 maanden) **van één enkel benzodiazepine of verwant middel (*Z-drug*)** waarvan de dosis één keer per dag wordt ingenomen en niet hoger is dan 3 keer de DDD (*Defined Daily Dose*).[2]
- De patiënt heeft slechts recht op de terugbetaling van één afbouwprogramma.[3]

Praktische aspecten voor de voorschrijver

Wanneer de arts, in samenspraak met de patiënt, beslist om een afbouwprogramma te starten, moeten beide partijen het overeenkomstformulier ondertekenen. Dit formulier moet meegegeven worden aan de patiënt, die het overhandigt aan de apotheker van zijn/haar keuze.
In dit document vermeldt de arts:

- De **naam** van de molecule
- Het **gekozen afbouwschema**:
  - 5 stappen: 100% - 80% - 60% - 40% - 20%
  - 7 stappen: 100% - 80% - 60% - 40% - 30% - 20% - 10%
  - 10 stappen: 100% - 90% - 80% - 70% - 60% - 50% - 40% - 30% - 20% - 10%
- De **duur van elke afbouwstap** (10, 20 of 30 dagen).[4]

Bijkomend stelt de arts **per afbouwstap een voorschrift** op. **Het voorschrift vermeldt het volgende:**

- De naam van de molecule.
- De sterkte (uitgedrukt in mg of in percent van de initiële dosis)
- Het aantal capsules.

Voorbeeld van een eerste afbouwstap met een duur van 30 dagen, voor alprazolam in een initiële dosis van 1 mg per dag:
R/ alprazolam 1 mg (of R/ alprazolam 100%)
30 capsules

Voorbeeld van een tweede afbouwstap met een duur van 30 dagen, voor alprazolam in een initiële dosis van 1 mg per dag:
R/ alprazolam 0,8 mg (of R/ alprazolam 80%)
30 capsules

Voorbeeld van een derde afbouwstap met een duur van 30 dagen, voor alprazolam in een initiële dosis van 1 mg per dag:
R/ alprazolam 0,6 mg (of R/ alprazolam 60%)
30 capsules

Per consultatie kunnen twee voorschriften meegegeven worden, voor twee opeenvolgende afbouwstappen. Het eerste preparaat is aan 100% gedoseerd, het laatste preparaat aan 20% of 10%, in functie van het gekozen schema.[5]
De arts kan tijdens het afbouwprogramma twee keer een "**stabilisatiestap**" van maximum 30 dagen inlassen.

> De patiënt kan aan de arts of aan de apotheker vragen om de duur van een afbouwstap aan te passen. De apotheker en de arts houden elkaar hiervan op de hoogte. Deze aanpassing dient door de arts voorgeschreven te worden. Het voorschrift voor een stabilisatiestap moet gevolgd worden door een consultatie, waar het voorschrift voor een dosisverlaging wordt meegegeven.

Voor meer informatie, zie « Informatiefiche voor de arts » en «Sensibilisatiefolder».

Rol van de officina-apotheker

De RIZIV-prestaties van de apotheker[6] omvatten een initiatiegesprek, een opvolggesprek, alsook het bereiden en afleveren van de capsules. Een honorarium is voorzien voor de twee gesprekken en voor de bereiding van de capsules.

1. Nadat de apotheker het overeenkomstformulier (afkomstig van de arts en overhandigd door de patiënt) ingevuld en ondertekend heeft, voert hij/zij **het initiatiegesprek** met de patiënt, waarbij onder andere het doel en het verloop van het programma worden uitgelegd en adviezen worden gegeven.

   > Nota van de redactie: voor de niet-farmacologische adviezen kunnen zorgverleners de online handleiding "Slaap-en kalmeermiddelen" (ontwikkeld in opdracht van de FOD Volksgezondheid) raadplegen, alsook de EBPracticeNet-richtlijn "Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn" (2018), met de patiëntenrichtlijn "Slapeloosheid" (Gezondheid en Wetenschap) en de "Brochure Slapeloosheid" [zie ook Folia juni 2019 over de EBPracticeNet-richtlijn].

2. Op basis van het voorschrift van de arts bereidt de apotheker **de capsules, vertrekkende vanuit de meest geschikte specialiteit** (door de patiënt te betalen) (zie "Commentaar van het BCFI").
3. De apotheker mag slechts de bereiding **afleveren** voor één afbouwstap.
4. Uiterlijk bij de aflevering van de capsules voor de laatste afbouwstap houdt de apotheker **het opvolggesprek**. Het opvolggesprek kan slechts eenmaal tijdens het afbouwprogramma plaatsvinden, en is zeker zinvol bij de aflevering van de laatste afbouwstap.

Commentaar van het BCFI

Dit afbouwprogramma richt zich voornamelijk op patiënten die een benzodiazepine als **slaapmiddel** nemen. Patiënten die meerdere benzodiazepines nemen of die een benzodiazepine nemen in meerdere innames per dag, komen alleen in aanmerking voor dit afbouwprogramma als hun gebruik eerst gereduceerd wordt tot 1 inname per dag, eventueel na overschakeling naar diazepam.

Overschakeling naar **diazepam** wordt soms voorgesteld als optie voor de afbouw van benzodiazepines. Deze optie wordt in dit afbouwprogramma slechts uitzonderlijk als een mogelijkheid voorgesteld. Diazepam en zijn actieve metabolieten hebben immers een lange halfwaardetijd, met risico van ongewenste effecten, vooral bij ouderen [zie Repertorium 10.1.1. > Dosering].

Voor de magistrale bereiding vertrekt de apotheker vanuit de **specialiteit** zoals voorgeschreven door de arts. De apotheker krijgt de mogelijkheid om de **goedkoopst mogelijke verpakking** zelf te kiezen in functie van de magistrale bereiding. De resterende tabletten houdt de apotheker bij op naam van de patiënt (website KLAV).

De afbouw is **niet volledig gratis voor de patiënt**. Die dient wel nog de medische consultaties te betalen, alsook de verpakkingen van de specialiteit die gebruikt wordt om de magistrale bereiding te maken.

Specifieke bronnen

1 FAGG. Slaapmiddelen: bevraging van het FAGG toont aan dat meer dan een derde van patiënten tekenen van afhankelijkheid vertoont en meerderheid gebruikt de slaapmiddelen te lang. Bericht van 21/06/22

2 APB. Persbericht: Een nieuwe dienst in de apotheek. Afbouw van slaapmedicatie voortaan terugbetaald. Bericht van 01/02/23

3 APB. Afbouw van benzodiazepines. In praktijk

4 APB. Overeenkomstformulier arts – patiënt - apotheker

5 APB. Informatiefiche voor de arts

6 RIZIV. Tarieven – Afbouwprogramma voor benzodiazepines en aanverwante producten vanaf 1 februari 2023

Nieuws

De nieuwe versie van de BAPCOC gids (2022) is gepubliceerd op onze site

Recent kwam de nieuwe versie van de BAPCOC gids (editie 2022) online. In dit artikel lichten we de belangrijkste wijzigingen in de nieuwe editie toe.

De geüpdatete versie van de BAPCOC gids (2022) is recent online gepubliceerd op onze website en is ook beschikbaar inPDF-versie. De belangrijkste nieuwe wijzigingen kan je in de lijst hieronder vinden. Voor meer informatie verwijzen we naar de desbetreffende hoofdstukken:

- Hoofdstuk 11.5.2.1. Acute keelpijn
  - De eerstekeuzebehandeling bij acute keelpijn is gewijzigd van behandeling met penicilline V oraal naar behandeling met **feneticilline oraal**.
- Hoofdstuk 11.5.4.3. Acute prostatitis
  - De dosering van **ceftriaxon** bij de behandeling van een acute prostatitis werd gewijzigd van 500 mg naar 1 g.
- Hoofdstuk 11.5.4.4 Orchi-epididymitis
  - De dosering van **ceftriaxon** bij de behandeling van een acute orchi-epidydimitis werd gewijzigd van 500 mg naar 1 g.
- Hoofdstuk 11.5.4.5 Pelvic Inflammatory Disease
  - De dosering van **ceftriaxon** bij de behandeling van een PID werd gewijzigd van 500 mg naar 1 g.
- Hoofdstuk 11.5.4.6. Acute vulvovaginitis
  - Behandeling met **clindamycine ovules** bij zowel de zwangere als niet-zwangere vrouw wordt als nieuwe behandeloptie voorgesteld bij bacteriële vaginose.
- Hoofdstuk 11.5.4.7. Urethritis
  - De dosering van **ceftriaxon** bij de behandeling van urethritis werd gewijzigd van 500 mg naar 1 g.
  - Enkel **ceftriaxon+doxycycline** blijft behouden als eerstekeuzebehandeling wegens toenemende resistentie van de gonokok tegen azithromycine.
  - De etiologische behandeling van ***Mycoplasma genitalium*** werd gewijzigd.
- Hoofdstuk 11.5.4.10. Partnerbehandeling en behandeling van asymptomatische Seksueel Overdraagbare Infecties (SOI)
  - De dosering van **ceftriaxon** bij de behandeling van partners en asymptomatische SOI's werd gewijzigd van 500 mg naar 1 g.
- Hoofdstuk 11.5.6. Tandgerelateerde infecties in de mond
  - Voor behandeling van tandgerelateerde infecties in de mond wordt nu doorverwezen naar deKCE richtlijnen.

Nieuws

Hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildkierhormonen: ontdek de literatuurstudie die werd uitgevoerd voor de consensusvergadering

Het **literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd voor de consensusvergadering "Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen"** staat op de website van het RIZIV. Het is beschikbaar als volledig document (Engels) en als samenvatting (Nederlands). Deze consensusvergadering vond plaats op 24 november 2022.

Je vindt er ook de sprekersbrochure en de video-opnames van de consensusvergadering.

Het organiseren van **consensusvergaderingen** behoort tot de opdrachten van het *Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen* van het RIZIV. **Het doel** is om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en aanbevelingen te formuleren voor de zorgverleners. **De literatuurstudies voor de consensusvergaderingen worden uitgevoerd door het BCFI. De resultaten van de literatuurstudie worden tijdens de consensusvergadering gepresenteerd door medewerkers van het BCFI.**

Voor elke consensusvergadering wordt in een latere fase een **juryrapport** gepubliceerd. Het juryrapport bevat de antwoorden van de jury op de onderzoeksvragen rond het onderwerp. De antwoorden zijn gebaseerd op de literatuurstudie aangevuld met de bijdragen van de experten. Zodra de juryrapporten beschikbaar zijn, laten we dit weten via onze *Weekly Folia*-nieuwsbrief.

Auditorium

Nieuw: FoliaQuiz - Migraine en zwangerschap

Hoe ga je om met een migraineaanval tijdens de zwangerschap? Welke geneesmiddelen lijken veilig bij zwangere vrouwen en in welke situaties? Welke medicatie moet je vermijden? Wat zijn de aanbevelingen bij nood aan profylaxe? Op welke alarmsignalen moet je letten bij hoofdpijn tijdens de zwangerschap? Hoe vermijd je blootstelling *in utero* aan valproïnezuur?

Lees de artikels uit de Folia: "*Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap*" en "*Valproïnezuur en het teratogene risico: bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden*", doe de quiz en pas je kennis toe in de praktijk: ga voor een veilige behandeling van migraine tijdens de zwangerschap!

Totale duur: 30 minuten.
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.
Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings!

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2023

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- finerenon (Kerendia®▼) : behandeling van nierinsufficiëntie bij type 2-diabetes
- daunorubicine + cytarabine liposomal (Vyxeos Liposomal®) : acute myeloïde leukemie

Nieuwigheden in de eerste lijn
- nystatine zalf en vaginale tabletten (Skandyra®): vulvovaginale candidose

Nieuwe indicaties
- 15-valent vaccin tegen pneumokokken (Vaxneuvance®▼): uitbreiding van de indicatie naar kinderen vanaf 6 weken

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)
- acarbose (Glucobay®)
- acebutolol (Sectral®)
- amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml: problematische onbeschikbaarheid
- busulfan voor i.v. infusie (Busilvex®)
- deoxycholzuur (Belkyra®)
- tetracosactide (Synacthen®)

▼: 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 februari houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na die datum gemeld werden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van maart.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 17 februari aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

finerenon (Kerendia®▼)

finerenon (**Kerendia®**, hoofdstuk 1.4.2) is een **niet-steroïdale mineralocorticoïd-receptor-antagonist** die **geïndiceerd** is voor de behandeling van **chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4 met albuminurie) bij type 2-diabetes** bij volwassenen (samenvatting van de SKP).
Finerenon behoort tot dezelfde geneesmiddelenklasse als spironolacton en eplerenon, die eveneens mineralocorticoïd-receptor-antagonisten zijn, maar dan steroïdale.
Finerenon werd geëvalueerd versus placebo in twee studies van 2 en 3 jaar bij patiënten met nierinsufficiëntie (stadium 1 tot 4) en type 2-diabetes die behandeld werden met ACE-remmers of sartanen.
De **resultaten** voor de samengestelde primaire eindpunten tonen een **vertraging van de progressie van nierinsufficiëntie** en **minder cardiovasculaire evenementen** met finerenon ten opzichte van de placebo.[1-6]
Finerenon werd **niet vergeleken met een actieve comparator**. Er zijn studies aan de gang bij patiënten zonder diabetes, en in combinatie met empagliflozine versus elk van de molecules apart.
Net zoals de andere mineralocorticoïdantagonisten gaat finerenon vooral gepaard met een **frequent risico op hyperkaliëmie (evenals met een risico op interacties met andere kaliumsparende geneesmiddelen)**, dat opgevolgd moet worden (zie verder).
De **exacte plaats** van finerenon bij de aanpak van chronische nierinsufficiëntie bij diabetespatiënten moet nog **bepaald worden, vooral ten opzichte van de gliflozines**.
NEJM J Watch merkt op dat finerenon een **duur geneesmiddel** is, en dat het interessant zou zijn om te weten of spironolacton, dat veel goedkoper is, dezelfde voordelen kan bieden.[5,7]
In één van onze volgende Folia's zullen we dieper ingaan op de verschillende publicaties over deze nieuwe molecule.
Finerenon wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in b! voor chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 of 4 met albuminurie) bij patiënten met type 2-diabetes.

Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Ziekte van Addison
- Ongewenste effecten
  - Zeer vaak (≥ 10%): hyperkaliëmie. In de studies was de frequentie van hyperkaliëmie in de finerenon-groepen dubbel zo hoog als in de placebo-groepen.
  - Vaak (1-10%): hyponatriëmie, hypotensie (licht tot matig), pruritis, daling van de GFR.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Wegens gebrek aan gegevens, moet volgens de SKP het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding vermeden worden. Er moet een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruikt worden.
- Interacties
  - Stijging van de kaliëmie bij combinatie met kaliumsupplementen of andere kaliumsparende geneesmiddelen (zoals NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparine, ACE-remmers en sartanen) (zie Intro.6.2.7. Hyperkaliëmie).
  - Finerenon is een substraat van CYP3A4, waardoor het risico bestaat op interacties met CYP3A4-inhibitoren (let op voor het risico op hyperkaliëmie), en CYP3A4-inductoren (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.). Volgens de SKP is het gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A4-inhibitoren gecontra-indiceerd, moet het gelijktijdige gebruik van krachtige en matige CYP3A4-inductoren vermeden worden, en is voorzichtigheid geboden (controle van de kaliumspiegel) bij gelijktijdig gebruik van matige en zwakke CYP3A4-inhbitoren.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
  - Kaliëmie :
    - Finerenon mag niet *opgestart* worden als de kaliumspiegel hoger is dan 5 mmol/l.
    - De kaliumspiegel moet voor en tijdens de behandeling gecontroleerd worden om na te gaan of stopzetting van de behandeling of aanpassing van de dosis vereist is (zie SKP).
    - We herinneren eraan dat de vereisten voor een correcte bepaling van de kaliëmie in de ambulante praktijk moeilijk na te komen zijn, waardoor de resultaten weinig betrouwbaar kunnen zijn.
  - Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
    - Finerenon mag niet *opgestart* worden als de eGFR lager is dan 25 ml/min./1,73m^2.
    - De eGFR moet voor en tijdens de behandeling gemeten worden. De behandeling moet stopgezet worden als de eGFR lager is dan 15 ml/min./1,73m^2.
    - Nvdr: de indicatie van finerenon omvat nierinsufficiëntie van stadium 4 (eGFR tussen 15 en 29 ml/min./1,73m^2). Opstarten van finerenon wordt afgeraden als de eGFR lager is dan 25 ml/min./1,73m^2. Als we de SKP volgen, mag finerenon in stadium 4 alleen opgestart worden als de eGFR tussen 25 en 29 ml/min./1,73m^2 is.
  - Bij ernstig leverfalen wordt opstarten van de behandeling afgeraden.[8,9]

Dosering :

- Startdosering bij een eGFR < 60 ml/min/1,73m^2: 10 mg 1 keer per dag.
- Na 4 weken te verhogen naar 20 mg 1 keer per dag als de kaliëmie ≤ 4,8 mmol/l en de eGFR stabiel is.

Kostprijs: € 224,74 voor een behandeling van 3 maanden, terugbetaald in b !

cytarabine + daunorubicine liposomaal (Vyxeos Liposomal®)

Cytarabine en daunorubicine zijn beschikbaar als vaste associatie in liposomale vorm (Vyxeos Liposomal®, hoofdstuk 13.1.6., weesgeneesmiddel, gebruik in het ziekenhuis, intraveneuze toediening) met als indicatie de behandeling van **acute myeloïde leukemie** als gevolg van een behandeling of een myelodysplastisch syndroom bij volwassenen (samenvatting van de SKP). Met de liposomale vorm kan de perfusieduur gevoelig ingekort worden, en houdt de werkzaamheid mogelijk langer aan. Vergeleken met toediening van beide molecules in de klassieke vorm, lijkt de liposomale associatie **de overleving met enkele maanden te verlengen**. Het profiel van de ongewenste effecten is vergelijkbaar, maar de liposomale associatie lijkt gepaard te gaan met een **hoger risico op langdurige neutropenie en ernstige infecties**. Gastro-intestinale ongewenste effecten lijken daarentegen minder vaak voor te komen.[1-3]

Kostprijs: € 5512, niet terugbetaald op 1 februari 2023.

Nieuwigheden in de eerste lijn

nystatine zalf en vaginale tabletten (Skandyra®)

Er werd een nieuwe toedieningsvorm van nystatine op de markt gebracht **in de vorm van zalf voor extern cutaan gebruik + vaginale tabletten, samen in eenzelfde verpakking** (**Skandyra®**, hoofdstuk 6.1.1) met als indicatie de behandeling van **vulvovaginale candidose** bij volwassenen (samenvatting van de SKP). De twee toedieningswegen worden tegelijkertijd gebruikt om de candidose te behandelen. Nystatine bestond al in de vorm van een suspensie voor oraal gebruik voor de behandeling van orale en intestinale candidose.

Opmerking van het BCFI

Nystatine is werkzaam tegen Candida. We vonden geen klinische studies met nystatine voor de behandeling van vulvovaginale candidose. Het is bijgevolg niet mogelijk om de plaats ervan te bepalen ten opzichte van de azoolderivaten. Volgens de BAPCOC-aanbeveling worden azoolderivaten aanbevolen in deze indicatie. Deze aanbeveling houdt geen rekening met de beschikbaarheid van de nieuwe vorm van nystatine.

Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - Ongewenste effecten komen weinig voor en bestaan uit plaatselijke reacties zoals irritatie, branderigheid en jeuk.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Volgens onze bronnen zijn de gegevens over het gebruik van nystatine tijdens de zwangerschap geruststellend. Gebruik tijdens de zwangerschap is mogelijk: nystatine wordt nagenoeg niet geabsorbeerd, ongeacht de wijze van toediening.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
  - De hulpstoffen in de nystatine-zalf kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten.[1]

Dosering (SKP)

- Zalf (extern cutaan gebruik): 1 toepassing 2 keer per dag gedurende 2 (tot 4) weken, en
- Vaginale tabletten: 2 tabletten eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 1 tablet eenmaal per dag gedurende 6 dagen

Kostprijs: € 12,80, niet terugbetaald op 1 februari 2023

Nieuwe indicaties

15-valent vaccin tegen pneumokokken (Vaxneuvance®▼)

Het **15-valent geconjugeerd polysacharidevaccin tegen pneumokken (PCV15)** is nu ook **bij kinderen en adolescenten van 6 weken tot 18 jaar geïndiceerd** voor de actieve immunisatie tegen invasieve infecties, pneumonie en acute middenoorontsteking veroorzaakt door pneumokokken (samenvatting van de SKP).

Deze **uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op immunogeniciteitsstudies** bij gezonde zuigelingen, kinderen en adolescenten. De toegepaste vaccinatieschema's varieerden van 1 tot 4 toe te dienen dosissen, in functie van de leeftijd.

In vergelijking met het 13-valent vaccin (PCV13), toonde PCV15 vergelijkbare responspercentages voor wat betreft specifieke IgG-concentraties tegen de gemeenschappelijke serotypes en hogere responspercentages voor de 2 bijkomende serotypes. Het veiligheidsprofiel is dat van de vaccins.

PCV15 werd **niet geëvalueerd op klinische eindpunten**. Het EMA vermeldt in haar evaluatierapport in verband met deze indicatie-uitbreiding dat de noodzakelijke immuunrespons om in de praktijk bescherming te verkrijgen niet gekend is, noch voor pneumonie en acute middenoorontsteking veroorzaakt door pneumokokken, noch voor invasieve infecties met de 2 bijkomende serotypes. Daarom wordt aan de registratiehouder gevraagd **bijkomende post-marketingstudies naar werkzaamheid uit te voeren.**[1]

Volgend op de indicatie-uitbreiding van PCV15 publiceerde de **Hoge Gezondheidsraad** (HGR) op 30/01/'23 een **herzien advies over pneumokokkenvaccinatie van kinderen en adolescenten**: Advies 9746. De HGR besluit dat op dit ogenblik **PCV13 en PCV15 gelijkwaardige opties** zijn voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken. Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen is voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Serotype 19A, aanwezig in PCV13 én in PCV15, is momenteel de belangrijkste oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar, met daarnaast ook een belangrijk aandeel van serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn[2]. We komen binnenkort in de Folia terug op dit advies.

Op dit moment wordt enkel het 13-valent vaccin gratis ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van jonge kinderen (zie Tabel 12a in het Repertorium, situatie op 1 februari 2023).

Dosering : intramusculaire injectie

- Basisschema voor primovaccinatie bij kinderen van 6 weken tot 2 jaar: 1e dosis tussen 6 en 12 weken, 2e dosis 8 weken later, herhalingsinenting tussen 11 en 15 maanden.
- Inhaalvaccinatieschema's
  - Kinderen van 7 tot 11 maanden: 2 doses met een interval van 4 weken, herhalingsinenting na de leeftijd van 12 maanden (minimum 2 maanden na de 2e dosis)
  - Kinderen van 12 maanden tot 2 jaar: 2 doses met een interval van 2 maanden
  - Kinderen en volwassenen van 2 tot 17 jaar: 1 dosis.[3]

Kostprijs: 74,55€ (niet terugbetaald op 1 februari 2023)

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

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.

acarbose (Glucobay®)

Acarbose wordt niet meer gecommercialiseerd. Hierdoor zijn er geen inhibitoren van de α-glucosidasen meer beschikbaar in België. Acarbose werd nog zelden gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes, gezien het geringe effect op glykemiecontrole en de slechte tolerantie. Zie 5.1. Diabetes voor andere behandelingsopties.

acebutolol (Sectral®)

Acebutolol wordt niet meer gecommercialiseerd. Het was een cardioselectieve, lipofiele bèta-blokker met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) met als indicaties hypertensie, angor en aritmie. Er zijn geen bèta-blokkers met ISA voor systemisch gebruik meer beschikbaar in België. Het theoretische voordeel van deze intrinsieke sympathicomimetische activiteit is nooit duidelijk bewezen in klinische studies. Er bestaat geen andere bèta-blokker met exact dezelfde eigenschappen. Bisoprolol, metoprolol en nebivolol zijn zowel cardioselectief als lipofiel. Zie ook 1.5. Bèta-blokkers voor andere bètablokkers voor de behandeling van hypertensie, angor en aritmie.

amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml

De specialiteit AmoclaneEG® siroop 125 mg + 31.25 mg/5ml wordt niet meer gecommercialiseerd. De andere specialiteiten onder de vorm van siroop met dezelfde dosering zijn tijdelijk onbeschikbaar, volgens de firma's tot mei-juli 2023.
Momenteel is er slechts één specialiteit met een dosering van 250 mg + 62,5 mg/5ml beschikbaar; ook de andere specialiteiten met deze hogere dosering zijn minstens tot april tijdelijk onbeschikbaar.
De **beschikbaarheid van amoxicilline + clavulaanzuur onder de vorm van siroop** voor kinderen is dus in de praktijk **zeer beperkt.**
De associatie van amoxicilline + clavulaanzuur kan volgens BAPCOC voorgesteld worden wanneer voor de behandeling van acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking bij kinderen een antibioticum noodzakelijk is en indien na 2-3 dagen behandeling met amoxicilline-monotherapie geen beterschap optreedt. In dat geval moet een monopreparaat van amoxicilline aan de behandeling toegevoegd worden, aangezien de dosis amoxicilline in de in België beschikbare associatiepreparaten van amoxicilline + clavulaanzuur te laag is om werkzaam te zijn tegen de pneumokok. De associatie kan ook gebruikt worden bij de behandeling van bijtwonden.
In de context van het algemene tekort aan geneesmiddelen, moet het gebruik van antibiotica voorbehouden worden voor de situaties

waarin ze werkelijk noodzakelijk zijn. Zie ook Folia januari 2023.

busulfan voor i.v. infusie (Busilvex®)

Busulfan voor intraveneuze infusie wordt niet meer gecommercialiseerd. Het werd gebruikt als voorbereidende behandeling voor hematopoëtische stamceltransplantatie.

deoxycholzuur (Belkyra®)

Deoxycholzuur wordt niet meer gecommercialiseerd. Het werd voor esthetische doeleinden gebruikt via subcutane injectie voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin. De risico-batenverhouding ervan was betwistbaar.

tetracosactide (Synacthen®)

Tetracosactide, een synthetisch polypeptide dat de activiteit van ACTH gedeeltelijk nabootst, wordt niet meer gecommercialiseerd. Het werd gebruikt voor diagnostische doeleinden. Er bestaan geen natuurlijke of synthetische vormen van ACTH meer die als geneesmiddel geregistreerd zijn.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). https://www.lareb.nl/mvm-kennis, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e uitgave, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- CRAT. https://www.lecrat.fr/, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023

Specifieke bronnen

finerenon

1 Bakris G.L et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl J Med. October 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2025845

2 Filippatos G et al. Finerenone Reduces Onset of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes, Journal of the American College of Cardiology 2021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079

3 Édito Kelly Young Finerenone Lowered Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Patients with Diabetes, CKD. NEJM J Watch May 19,2021.

4 Pitt B et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021 Aug 28; [e-pub]. (https://doi.org/10.156 /NEJMoa2110956)

5 Cardiovascular Effects of Finerenone, a New Mineralocorticoid-Receptor Antagonist Allan S. Brett, MD , reviewing Pitt B et al. N Engl J Med 2021 Aug 28. NEJM J Watch September 2, 2021.

6 In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes. Kaitlin J. Mayne and William G Herrington reviewing Agarwal R. et al Eur Heart J 2022. ACP May 3, 2022.

7 Does Finerenone Reduce Risk for Heart Failure. Frederick A. Masoudi reviewing Filippatos G. et al Circulation 2021 Nov 13. NEJM J Watch December 10, 2021

8 Kerendia-EPAR Assessment Report. 16 December 2021.

9 Kerendia®-Samenvatting van de productkenmerken

cytarabine + daunorubicine liposomal

1 Vyxeos® – Samenvatting van de productkenmerken

2 Med Lett Drugs Ther. 2018 Mar 26;60(1543):e56

3 Daunorubicine + cytarabine sous forme liposomale - Vyxeos liposomal°. Leucémies aiguës myéloïdes : gain de survie, mais surcroît d'infections mortelles. Rev Prescrire 2020 ; 40 (436) : 100-101

Vaccin tegen pneumokokken

1 Vaxneuvance®-Extension of indication variation assessment report EMA 15 septembre 2022
2 CSS Avis 9746 – Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Janvier 2023
3 Vaxneuvance®-Samenvatting van de productkenmerken

Nystatine zalf en vaginale tabletten

1 Skandyra®-Samenvatting van de productkenmerken

Geneesmiddelenbewaking

Magistrale bereidingen: werkzame stoffen met gelijkende namen zijn bron van verwarring

Het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG herinnert er apothekers in een omzendbrief aan steeds alert te zijn voor de risico's op verwarring bij magistrale bereidingen. Een vergissing bij de keuze van de werkzame stof, bijvoorbeeld door gelijkende namen of het bestaan van meerdere zouten, kan ernstige gevolgen hebben.

Het FAGG geeft in de omzendbrief enkele details over twee, vrij recent gemelde vergissingen in de keuze van werkzame stof die geleid hebben tot ernstige ongewenste effecten: in de eerste casus verwerking van L-argininhydrochloride in plaats van L-arginine; in de tweede casus verwerking van aminopyridine (syn. fampridine) in plaats van amidopyrine (syn. 4-aminofenazon).

Het FAGG geeft enkele tips om dergelijke fouten te vermijden:

- Raadpleeg de **vorige voorschriften** van de patiënt.
- Controleer de **indicatie** van het gekozen product. [n.v.d.r.: de indicatie is in principe niet gekend door de apotheker, tenzij via patiënt of door eerder overleg met arts. Zeker bij twijfel is het aangewezen de arts te contacteren.]
- Controleer de **dosis** [n.v.d.r.: en het zout] van het product.
- Breng, zodra ze zijn verkregen, een duidelijk zichtbaar en bij het apotheekteam bekend **onderscheidingsteken** aan dat de aandacht vestigt op recipiënten met gevaarlijke grondstoffen die verwarring dreigen op te leveren (voorbeelden: 4-aminopyridine, scopolamine hydrobromide).

Het FAGG benadrukt het belang dat alle bereidingen daadwerkelijk door een apotheker worden gecontroleerd voordat zij worden afgeleverd. De **Gids voor de goede officinale praktijken** schrijft voor dat de apotheker een reeks gegevens controleert, waaronder de benaming van de grondstoffen, de dosering en de berekeningen van de hoeveelheden van de te gebruiken stof. Ook beveelt het FAGG aan om, zodra het kan, het "**vierogenprincipe**" (verificatie door een tweede persoon) toe te passen, zelfs wanneer een bereiding door een apotheker wordt gemaakt.

Melden van vergissingen is belangrijk! Dit laat toe medicatiefouten te identificeren en zo maatregelen te nemen om de zorgprocessen te verbeteren. Dit impliceert openheid, en vereist een *no blame*-cultuur, zonder daarbij de individuele verantwoordelijkheid te negeren. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking moedigt aan om medicatiefouten, al dan niet met ongewenste effecten bij de patiënt tot gevolg, te melden: via medication-errors@fagg.be (medicatiefout zonder ongewenste effecten tot gevolg) of via www.eenbijwerkingmelden.be (medicatiefout met ongewenste effecten tot gevolg). Zie ook FAGG > Melden van een potentiële of reële medicatiefout.

Ter info: BCFI-publicaties van de laatste 5 jaar met betrekking tot medicatiefouten:

- Vergissingen in de doseringen van methotrexaat: nieuwe voorzorgsmaatregelen: Folia april 2020.
- Elektronisch voorschrift: nieuwe soorten potentiële medicatiefouten: Folia november 2019.
- Geneesmiddelen met gelijkende namen: een belangrijke oorzaak van medicatiefouten: Folia september 2017.
- Medicatiefouten met tramadol in druppels voor oraal gebruik: aandacht voor de correcte dosis!: Folia april 2017.

Geneesmiddelenbewaking

Finasteride bij alopecie: signalen van ongewenste effecten

Finasteride, een 5-alfa-reductase-inhibitor, is in België beschikbaar in de vorm van tabletten van 5 mg met als indicatie de behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH). **Finasteride wordt ook in lage dosis gebruikt (1 mg per dag) voor de behandeling van alopecia androgenetica bij de man. Er bestaan in België geen vergunde specialiteiten die 1 mg finasteride bevatten en het gaat om een off-label gebruik als magistrale bereiding.** In andere landen zoals Frankrijk, Nederland en de Verenigde Staten is finasteride 1 mg als specialiteit vergund voor de behandeling van alopecie bij mannen tussen 18 en 41 jaar.

Er bestaat al lang een vermoeden van risico van depressie en self-harm (o.a. zelfdodingspoging) met finasteride en dutasteride, een andere 5-alfa-reductase-inhibitor, gebruikt bij BPH. Ook voor **finasteride gebruikt bij alopecie is een risico van depressie** niet uit te sluiten. Zie Folia juli 2017 voor enkele details.

Wij wijzen in dit artikel nogmaals op de risico's van finasteride in lage dosis bij alopecie, als gevolg van recente publicaties en beslissingen.

Een studie op basis van Europese gegevens toont een signaal van zelfmoordgedachten, depressie en angst

Een in 2021[1] gepubliceerde studie, steunend op de analyse van de gegevens in de databank van spontane meldingen van de WGO (VigiBase), toont een signaal van zelfdodingsgedachten, depressie en angst bij gebruik van finasteride in lage dosis wegens alopecie bij jonge mannen (leeftijd tussen 18 en 44 jaar). Dit signaal werd niet vastgesteld bij gebruik in hogere dosis voor de behandeling van BPH bij oudere mannen. Zoals vermeld door de auteurs van de studie zou deze bevinding onder meer te verklaren kunnen zijn door de indicatie (risico van depressie door alopecie) en door de seksuele stoornissen die bij jonge mannen depressie in de hand kunnen werken.
De beperkingen van deze studie, gebaseerd op spontane meldingen van ongewenste effecten, laten niet toe een causaal verband te bewijzen. De studie versterkt wel het vermoeden van een risico.

- In deze studie werd, in de databank van de WGO, het aandeel meldingen van suïcidaal gedrag (primair eindpunt: zelfdodingsgedachten, zelfdodingspoging, zelfdoding) en van depressie en angst (secundaire eindpunten) met finasteride in lage dosis vergeleken met het aandeel van deze ongewenste effecten vastgesteld met het geheel van de andere geneesmiddelen in deze databank (gegevens tot juni 2019). Dit maakt het mogelijk de « reporting odds ratio » (ROR) te berekenen. Als de ondergrens van de ROR in het 95%-BI hoger is dan 1 oordeelt men dat er een signaal van disproportionaliteit is en dat het ongewenste effect verband zou kunnen houden met het geneesmiddel. De indicatie voor finasteride was BPH of alopecie, maar was in 32% van de gevallen onbekend.
- De ROR voor **suïcidaal gedrag** bij finasteride-gebruikers bedroeg 1,63 (95%-BI: 1,47 - 1,81). De toename was te wijten aan een signaal van zelfdodingsgedachten: de ROR bedroeg 4,39 (95%-BI: 3,90 - 4,95). Er was geen signaal van zelfdodingspogingen en zelfdoding.
- Voor **depressie en angst** (secundaire eindpunten) werd ook een signaal vastgesteld met finasteride: ROR = 4,33 (95%-BI: 4,17 - 4,49).
- De sensitiviteitsanalyse toont een signaal van suïcidaal gedrag bij de jongere finasteride-gebruikers (≤ 45 jaar) en bij de finasteride-gebruikers wegens alopecie, maar niet bij de oudere patiënten (> 45 jaar) met BPH. De meldingen namen sterk toe na 2012 (toen er veel media-aandacht was voor de ongewenste effecten van finasteride).
- Er werd geen signaal van zelfmoordgedachten of van depressie vastgesteld met dutasteride, een andere 5-alfa-reductase-inhibitor, die enkel gebruikt wordt bij BPH, noch met tamsulosine, een alfa-1-blokker die ook bij BPH gebruikt wordt.
- Deze studie vertoont een aantal beperkingen, onder meer het feit dat de gegevens op spontane meldingen van ongewenste effecten steunen. Gevolg hiervan is een risico van meldingsbias, bijvoorbeeld als gevolg van de media-aandacht voor de risico's met finasteride, die aanleiding geeft tot meer meldingen dan met andere geneesmiddelen.

In de Verenigde Staten besliste de FDA om zelfdodingsgedachten en suïcidaal gedrag toe te voegen aan de bijsluiters

In de Verenigde Staten diende een groep patiënten (*Post Finasteride Syndrome Group*) in 2021 een klacht in tegen de *Food and Drug Administration* (FDA). Deze groep wenste de terugtrekking te bereiken van de specialiteit op basis van finasteride gebruikt bij alopecie of op zijn minst de aanpassing van de Amerikaanse bijsluiter met toevoeging van depressie en zelfdodingsrisico. De FDA heeft de terugtrekking van het geneesmiddel niet aanvaard omwille van onvoldoende bewijzen van een causaal verband, maar kondigde in

juni 2022 aan dat zij van plan was om zelfdodingsgedachten en suïcidaal gedrag toe te voegen in de bijsluiters voor de professionele zorgverleners en voor de patiënten. [2]

Het Franse geneesmiddelenagentschap versterkt de informatie over de ongewenste effecten

Het Franse Geneesmiddelenagentschap (ANSM) publiceerde in juli 2022 een bericht en een video voor het publiek en de professionele zorgverleners om ze te sensibiliseren voor de melding van ongewenste effecten door de patiënten. [3, 4]

In november 2022 vroeg het ANSM aan de vergunninghouders van de specialiteiten op basis van 1 mg finasteride om een waarschuwingsboodschap en een QR-code op de verpakkingen van deze geneesmiddelen aan te brengen. [4] Deze waarschuwing moet ten laatste tegen eind april 2023 zichtbaar zijn op de verpakkingen.

> De boodschap op de verpakking is de volgende: "***ATTENTION: ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets indésirables et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code.* »**

Het doel is het risico op **psychische** (depressie en zelfdodingsgedachten) en **seksuele** (vooral erectiestoornissen en libidoverlies) ongewenste effecten te beperken.

De **voornaamste aanbevelingen voor de professionele zorgverleners zijn**:

- Alvorens de behandeling op te starten, de patiënt bevragen over eventuele voorgeschiedenis van psychologische en seksuele stoornissen.
- De patiënt vragen om snel een arts te raadplegen als ongewenste effecten optreden.
- Een follow-upraadpleging vastleggen na 3 maanden en vervolgens om de 6 maanden om de tolerantie en de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren.

Commentaar van het BCFI

- De **werkzaamheid** van finasteride bij alopecia androgenetica is vrij beperkt, en het effect verdwijnt binnen de maanden na stoppen van de behandeling. De NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017) benadrukt de lage kwaliteit van de bewijzen van werkzaamheid van finasteride in deze indicatie en het gebrek aan duidelijkheid over de klinische relevantie van de aangetoonde effecten.
- Daarenboven blijven er **discussies over de veiligheid**: seksuele stoornissen treden frequent op, en een risico van depressie en zelfdodingsgedachten is niet uit te sluiten. Ook gynaecomastie en verminderde zaadkwaliteit (reversibel na stoppen) worden in de SKP en bijsluiter vermeld als mogelijke ongewenste effecten, en een link tussen finasteride en risico van borstkanker bij de man is niet uit te sluiten [zie Folia november 2010].
- Finasteride is **teratogeen bij proefdieren** (afwijkingen van de externe mannelijke genitaliën), en bij gebruik in een dosis van 5 mg per dag zijn kleine hoeveelheden finasteride in sperma gevonden. Uit voorzichtigheid bevelen sommige bronnen daarom aan dat mannen een condoom gebruiken in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden. In de NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017) wordt condoomgebruik enkel aanbevolen bij behandeling met finasteride 5 mg per dag, niet bij behandeling met finasteride 1 mg per dag. Lareb (Nederland) en LeCrat (Frankrijk) besluiten dat de hoeveelheid finasteride in sperma dermate laag is dat condoomgebruik bij geen enkele dosering noodzakelijk is. **Zwangere vrouwen mogen geen geneesmiddelen op basis van finasteride manipuleren**.
- Indien beslist wordt finasteride voor te schrijven bij alopecie, moeten de **risico's en baten worden afgewogen**, zeker wanneer er antecedenten zijn van depressieve of seksuele stoornissen, of bij kinderwens.

Specifieke bronnen

1 Nguyen D-D, Marchese M, Cone EB et al. Investigation of Suicidality and Psychological adverse events in patients treated with finasteride. JAMA Dermatology. 2021; 157: 35-42 (doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3385)

2 FDA to keep Propecia on the market with updated warnings, FDA News, 14/06/22.

3 Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : un dossier d'information et une vidéo pour aider à la déclaration des effets indésirables. ANSM (gepubliceerd op 06/07/22, bijgewerkt op 25/07/22).

4 Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables. ANSM (gepubliceerd op 30/11/22).

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.