

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2023

### FOCUS

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute bovenste luchtweginfecties in de eerste lijn

Hoe evolueert het antibioticagebruik in België? Hoe behandel je pijn bij kinderen met acute otitis media? Wat zegt de herziene WOREL-richtlijn over de behandeling van acute rhinosinusitis? Ontdek het in dit artikel.

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19: werkzaamheid in de huidige context

Een meta-analyse van het KCE toont een beschermend effect van nirmatrelvir + ritonavir tegen COVID-19-gerelateerde sterfte en hospitalisatie. Heel wat patiënten moeten worden behandeld om één ernstig event te vermijden. Het heel hoge risico van interacties en de hoge kostprijs voor de maatschappij zijn aandachtspunten.

### VOOR U GELEZEN

Farmacotherapie bij borderline persoonlijkheidsstoornis

Volgens een Cochrane review leidt geen enkel geneesmiddel tot verbetering van de kernsymptomen bij borderline persoonlijkheidsstoornis.

### NIEUWS

In memoriam Marc Bogaert 

Met diepe droefheid delen we het nieuws dat Professor Marc Bogaert, grondlegger en bezieler van het BCFI, is overleden op 5 november 2023 op 86-jarige leeftijd.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®)

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®)
- deucravacitinib (Sotyktu®▼)
- ravulizumab (Ultomiris®▼)

#### Nieuwigheden in de oncologie

- relugolix (Orgovyx®▼)
- tafasitamab (Minjuvi®▼)
- tebentafusp (Kimmtrak®▼)

#### Terug op de markt

- erythromycine + benzoylperoxyde gel (Benzadermine®)

#### Terugbetalingen

- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)
- vaccin tegen zona (Shingrix®)

#### Stopzettingen van commercialisatie

- boorzuur (Boorzuurvaseline®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortison inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

### GENEESMIDDELENBEWAKING

## Orale vasoconstrictoren afgeraden volgens het Franse geneesmiddelenagentschap ANSM

De Franse gezondheidsinstanties raden orale vasoconstrictoren resoluut af. Ze veroorzaken in zeldzame gevallen zeer ernstige ongewenste effecten en er is geen eensgezindheid over hun werkzaamheid. Het BCFI stelt reeds jaren dat hun risico-batenverhouding negatief is.

## Rationeel gebruik van antibiotica bij acute bovenste luchtweginfecties in de eerste lijn

De herfstmaanden zijn het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktober- of novemбернаummers) blijven van toepassing. We bespreken drie verschillende onderwerpen in dit artikel:

- Het **antibioticagebruik in België** is sinds 2015 aanzienlijk gedaald, maar blijft hoog in vergelijking met Nederland en andere Europese landen. Er blijft een hoog gebruik van chinolonen, ondanks aangescherpte terugbetalingsvoorwaarden in 2018.
- Een Cochrane review over **de behandeling van pijn bij kinderen met een acute otitis media** concludeert dat zowel paracetamol als ibuprofen werkzaam zijn voor de verlichting van oorpijn na 48 uur. Er is onvoldoende bewijs om definitieve conclusies te trekken over het verschil in werkzaamheid tussen ibuprofen en paracetamol. Dit geldt ook voor de vergelijking tussen paracetamol + ibuprofen en paracetamol alleen.
- De **herziene WOREL-richtlijn voor de behandeling van acute rhinosinusitis** benadrukt dat bij de behandeling van acute rhinosinusitis paracetamol de eerste keuze is voor pijn en koorts, met ibuprofen als alternatief. Antibiotica zijn alleen aanbevolen voor ernstige gevallen, waarbij de keuze voor antibiotica gebaseerd moet zijn op de BAPCOC-richtlijnen.

### Actueel antibioticagebruik in België

#### Trends in antibioticagebruik

In de late jaren '90 behoorde België tot de top 3 van de Europese landen qua antibioticumgebruik. Overmatig antibioticagebruik veroorzaakt een toename van antibioticaresistentie, wat wereldwijd leidt tot een grote bezorgdheid. Sinds 2000 zijn er daarom nationale sensibiliseringscampagnes om het juiste gebruik van antibiotica te bevorderen.

Gegevens van het IMA (InterMutualistisch Agentschap) (Zie meer info) laten zien dat het antibioticumgebruik sinds 2015 aanzienlijk is gedaald<sup>1</sup>.

Tussen juli 2020 en juni 2021 werd een opmerkelijke afname in het antibioticagebruik in België waargenomen, heel waarschijnlijk onder invloed van de COVID pandemie. In het daaropvolgende jaar steeg het verbruik weer tot naar het niveau van 2019-2020.

In vergelijking met Nederland blijft het antibioticagebruik in België hoog. Het Nederlandse antibioticagebruik bedraagt ongeveer de helft van het Belgische niveau. Op Europees niveau staat België op de 10e plaats, dit is hoger dan het Europese gemiddelde (cijfers van ECDC voor het jaar 2021).

#### Effect van Belgische terugbetalingsmaatregelen op chinolonengebruik en antibioticaresistentie

Het hoge gebruik van chinolonen, die behoren tot de breedspectrumantibiotica, blijft bijzonder zorgwekkend en vormt een probleem vanwege hun frequente en soms zeer ernstige ongewenste effecten en risico op antibioticaresistentie (Zie hoofdstuk 11.1.5. Chinolonen).

Daarom heeft het RIZIV de terugbetalingsvoorwaarden op 1 mei 2018 voor chinolonen aangescherpt, waardoor ze alleen nog worden vergoed voor specifieke infecties of ernstige onderliggende aandoeningen.

Volgens cijfers van de APB (Algemene Pharmaceutische Bond) heeft dit geleid tot een **sterke daling in het gebruik van terugbetaalde chinolonen**, met een afname van ongeveer 75% in het eerste jaar na de invoering van de maatregelen. **Er is echter wel een toename waargenomen in het gebruik van niet-terugbetaalde chinolonen**. Ongeveer 64 % van de afgeleverde chinolonen was niet terugbetaald in de gemeten periode van 05/2020 tot 04/2021. **Over het algemeen is het totale gebruik van chinolonen met een derde afgenomen tussen 2016 en 2021.**

Kortom, de maatregelen hebben het gebruik van chinolonen verminderd, maar er zijn nog aanvullende maatregelen nodig waaronder scholing van zorgverleners, het gebruik van kwaliteitsindicatoren, meer transparantie over antibioticagebruik en bewustwording bij patiënten om onnodig gebruik verder te

beperken en resistentie te voorkomen<sup>2</sup>.

De plaats van chinolonen bij bovenste en onderste luchtweginfecties is volgens BAPCOC heel klein en moet beperkt blijven tot gecompliceerde infecties of patiënten met bewezen type-1 allergie voor penicilline bij respiratoire infecties (Zie 11.1.5. Chinolonen).

Voor meer gedetailleerde informatie en om te leren hoe je verantwoord antibiotica kunt gebruiken bij luchtweginfecties, raden we aan om de e-learning 'Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!' te raadplegen.

In deze e-learning leer je:

- de basisprincipes van verantwoord antibioticagebruik.
- hoe je aanbevelingen kunt vinden in de BAPCOC-gids met betrekking tot luchtweginfecties.
- hoe je deze kennis kunt toepassen in praktijksituaties.

## **Paracetamol of NSAID's, alleen of in combinatie, voor pijnverlichting bij acute otitis media bij kinderen**

De basisbehandeling van een acute otitis media bij kinderen bestaat uit adequate pijnstilling. Antibiotica zijn over het algemeen niet aanbevolen voor de behandeling van acute otitis media, tenzij specifieke situaties van toepassing zijn, zoals bilaterale acute otitis media bij kinderen jonger dan 2 jaar en loopoor door spontane trommelvliesperforatie waar het gebruik van antibiotica kan overwogen worden omwille van een beperkt positief effect op duur van de pijn en koorts (zie meer info).

In gevallen met een hoger risico op complicaties (kind jonger dan 6 maanden, anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, ooroperaties in de voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) en gecompromiteerd immuunsysteem), ernstige symptomen, of onvoldoende verbetering na 3 dagen behandeling met paracetamol, kunnen orale antibiotica geïndiceerd zijn (Zie BAPCOC).

Een recent gepubliceerde geüpdatete Cochrane-review analyseerde de evidentie (inclusie van studies tot mei 2023) over de werkzaamheid van paracetamol of NSAID's, alleen of gecombineerd, vergeleken met placebo bij de pijnverlichting bij een acute otitis media bij kinderen<sup>4</sup>.

### **Opzet van de studie**

De studie onderzocht gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) die de effectiviteit van paracetamol en NSAID's, zowel alleen als in combinatie, onderzochten voor het verlichten van pijn bij kinderen met acute otitis media. Deelnemers aan de studies waren kinderen tussen zes maanden en 16 jaar. De primaire uitkomsten waren de proportie kinderen met oorpijn op verschillende tijdstippen (24 uur na inclusie, 48 tot 72 uur, 4 tot 7 dagen) en bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van paracetamol of NSAID's.

### **Resultaten in het kort**

Uit de vier geïnccludeerde RCT's (n = 411) bleek dat het bewijs voor de werkzaamheid van paracetamol of NSAID's, alleen of gecombineerd, voor het verlichten van pijn bij kinderen met acute otitis media beperkt is.

Bij de vergelijking van paracetamol en ibuprofen met placebo bleek zowel paracetamol als ibuprofen werkzamer te zijn dan placebo in het verminderen van pijn na 48 uur, al was het bewijs hiervoor wel van lage kwaliteit. Over de werkzaamheid van ibuprofen tegenover paracetamol waren volgens de cochrane review geen conclusies mogelijk vanwege methodologische beperkingen binnen deze studies. Ook over de werkzaamheid van de combinatie van paracetamol + ibuprofen tegenover paracetamol alleen waren geen conclusies mogelijk vanwege een te kleine studiepopulatie.

De ongewenste effecten die in de onderzoeken werden gemeld, verschilden niet significant tussen kinderen die werden behandeld met paracetamol, ibuprofen of placebo. Deze bevindingen moet echter voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege het beperkte aantal deelnemers en daardoor het beperkt voorkomen van ongewenste effecten.

### **Beperkingen van de studie**

De geïnccludeerde studies in deze review hebben beperkingen, waaronder het gelijktijdig gebruik van antibiotica bij alle deelnemers in één studie, wat niet overeenkomt met de huidige aanbevelingen voor de behandeling van acute otitis media<sup>5</sup>. Bovendien was de dosering van paracetamol in een van de onderzoeken laag (10 mg/kg), waardoor het effect ervan mogelijk werd onderschat. In datzelfde onderzoek konden kinderen met hoge koorts extra paracetamol krijgen, wat de dosering kan hebben beïnvloed en de resultaten minder nauwkeurig maakt.

De resultaten voor de vergelijking tussen de combinatietherapie van ibuprofen samen met paracetamol en paracetamol alleen waren gebaseerd op gegevens van subgroepen uit twee onderzoeken. Vanwege het uiterst beperkte aantal onderzochte deelnemers (n= 71) kon geen definitieve conclusie worden getrokken over de werkzaamheid van combinatietherapie in vergelijking met het gebruik van paracetamol als enige behandeling voor pijnverlichting bij acute otitis media.

## Conclusie

De bevindingen van deze Cochrane-review geven aan dat **zowel paracetamol als ibuprofen in monotherapie effectiever zijn dan placebo** bij het verlichten van oorpijn na 48 uur bij kinderen met acute otitis media. Er is echter nog onvoldoende bewijs om definitieve conclusies te trekken over de werkzaamheid van ibuprofen ten opzichte van paracetamol, en de werkzaamheid van ibuprofen in combinatie met paracetamol ten opzichte van paracetamol alleen.

Deze resultaten tonen geen bewijs van superioriteit van ibuprofen ten opzichte van paracetamol, en paracetamol kan dus in eerste instantie overwogen worden vanwege zijn goede tolerantie en veiligheidsprofiel.

Dit komt overeen met de herziene richtlijn van ebpracticenet uit 2021 (Zie folia november 2022) voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen en volwassenen in de eerstelijnszorg, waarin wordt aanbevolen om eerst met paracetamol te proberen als pijnstilling<sup>4</sup>. Als paracetamol bij volwassenen en kinderen ouder dan een jaar, zonder contra-indicaties, niet voldoende effectief is, kan het worden vervangen door ibuprofen.

Er zijn volgens de resultaten van deze Cochrane-review te weinig gegevens om een conclusie te trekken over de werkzaamheid van combinatietherapie (paracetamol plus ibuprofen) tegenover monotherapie. In de herziene richtlijn van ebpracticenet zegt men niets over de plaats van combinatietherapie bij de behandeling van acute otitis media.

In de Cochrane-review werden geen studies opgenomen die combinatietherapie met alternerende therapie (alternerend toedienen van paracetamol en ibuprofen om de 4 uur) vergeleken.

## Richtlijn acute rhinosinusitis WOREL

In dit artikel bespreken we kort de herziene WOREL richtlijn die gaat over de diagnose en behandeling in de eerstelijns van acute rhinosinusitis (ARS) bij zowel volwassenen als kinderen<sup>6</sup>. Het is een herziening van de domus medica richtlijn uit 2004.

### Behandeling van een acute rhinosinusitis

Natuurlijke genezing van acute rhinosinusitis (ARS) kan lang duren, vooral bij kinderen, en het is belangrijk om patiënten hierover te informeren. Ongeveer 10% van de volwassenen en 20-60% van de kinderen kan klachten hebben die langer dan 2 weken aanhouden.

Het voorschrijven van antibiotica bij niet-ernstige ARS aan volwassenen en kinderen wordt niet aanbevolen, maar kan wel overwogen worden bij patiënten met specifieke risicofactoren voor een ernstiger verloop (zie lager, bij meer info).

Er is **geen bewijs dat antibiotica het natuurlijke verloop van ARS beïnvloeden of ernstige complicaties voorkomen**. Antibiotica kunnen echter ongewenste effecten veroorzaken en brengen het risico van antibioticaresistentie met zich mee.

Voor pijn en koorts is, **paracetamol de eerste keuze, met ibuprofen als alternatief**<sup>5</sup>. Deze keuze is gebaseerd op veiligheid en tolerantie, vooral bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen.

Bij neusverstopping kan de meest geschikte symptomatische behandeling in overleg met de patiënt

worden bepaald. Mogelijke opties zijn zoutwaterspoelingen, dampen, nasale decongestiva (met beperkingen op behandelingsduur), en intranasale corticosteroïden voor langdurige klachten (> 7 dagen) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

### Wanneer behandelen met antibiotica bij een acute rhinosinusitis?

Antibiotica worden in de richtlijn geïndiceerd in de volgende gevallen:

- Bij volwassenen en kinderen die ernstig ziek zijn of langer dan 5 dagen hoge koorts (> 38°C) hebben, of als de koorts terugkeert na aanvankelijke verbetering.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op een ernstiger beloop van de ziekte (Zie meer info).

Dringende doorverwijzing is nodig als er vermoeden is van complicaties of als er behoefte is aan hospitalisatie, bij bepaalde groepen, waaronder:

- Kinderen jonger dan 1 maand met koorts.
- Kinderen tussen 1-3 maanden met acute rhinosinusitis en koorts als ze er ziek uitzien.
- Kinderen met tekenen van ernstige algemene ziekte, zoals dehydratatie, sufheid, of apathie, vooral bij kinderen jonger dan 1 jaar.

De keuze van het antibioticum moet worden gebaseerd op recente richtlijnen van BAPCOC gids. Bij patiënten met een niet gecompliceerde acute rhinosinusitis zonder penicilline allergie, is de **eerste keuze hooggedoseerd amoxicilline**.

### Conclusie

Bij de behandeling van acute rhinosinusitis is het belangrijk om te benadrukken dat natuurlijke genezing vaak lang kan duren, vooral bij kinderen. Voor pijn en koorts is paracetamol de eerste keuze, met ibuprofen als alternatief. Antibiotica versnellen de genezing niet. Antibiotica zijn geïndiceerd voor volwassenen en kinderen die ernstig ziek zijn, langer dan 5 dagen koorts hebben (bij volwassenen), of waarbij de koorts terugkeert na aanvankelijke verbetering, evenals voor patiënten met een verhoogd risico op een ernstiger ziekteverloop. De keuze voor antibiotica moet gebaseerd zijn op de BAPCOC richtlijnen.

### Bronnen

1 Antibioticagebruik in België, <https://ima-aim.be/Antibioticagebruik-in-Belgie> , geraadpleegd op 28/09/2023.

2 Is het chinolonengebruik in België gedaald door de gewijzigde terugbetalingsvoorwaarden van 2018?

<https://tvgg.be/nl/artikels/is-het-chinolonengebruik-in-belgi-gedaald-door-de-gewijzigde-terugbetalingsvoorwaarden-van-2018> , geraadpleegd op 28/09/2023.

3 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. December 2014. Via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/otitis-media-acuta-bij-kinderen>

4 de Sévaux JLH, Damoiseaux RA, van de Pol AC, Lutje V, Hay AD, Little P, Schilder AG, Venekamp RP. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 18;8(8):CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534.pub3. PMID: 37594020; PMCID: PMC10436353.

5 Mokrane S, Keijzer J-H, Van Royen P, Dekker N, Goossens M, Vanderveken O, De Sutter A, Mehta R, Ducène C, Sousa A, Boulad M. Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2022.

6 M. Lemiengre, J.-H. Keijzer, M. Goossens, L. De Coninck, P. Van Royen, M. Baert, A. De Sutter. Richtlijn acute rinosinusitis. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2023.

## Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19: werkzaamheid in de huidige context

Een recente meta-analyse door het KCE (met enkel inclusie van studies gepubliceerd na oktober 2022) toont een beschermend effect van nirmatrelvir + ritonavir (NR) tegen COVID-19-gerelateerde sterfte, hospitalisatie en progressie naar ernstige ziekte. Het gunstig effect op de mortaliteit is lager dan in een eerdere meta-analyse die studies includeerde tot en met oktober 2022. Deze lagere winst is te verklaren door een sterk gedaald risico van COVID-19-gerelateerde hospitalisatie en overlijden wegens de brede vaccinatiedekking, de aanwezigheid van minder virulente stammen (Omicron), en de immuniteit als gevolg van eerdere infecties.

De **hoge prijs** van Paxlovid® voor de maatschappij (± 975 euro per verpakking, terugbetaald in categorie b<sup>1</sup>) en **zeer veel mogelijke interacties met andere geneesmiddelen** zijn bijkomende elementen die van invloed zijn voor het opmaken van een kosten-baten- en risico-baten-analyse bij de behandeling met NR. Dit zeker in een Belgische context met zeer brede vaccinatiegraad en circulatie van weinig virulente stammen. De WGO-*living guideline* en Nederlandse richtlijnen en Britse richtlijnen geven aan dat NR enkel een specifieke plaats heeft bij (1) patiënten met ernstige comorbiditeiten en (2) immuungecompromiteerde patiënten.

**Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir, hierna “NR” genoemd) wordt sinds 1 november 2023 terugbetaald** zie News Drugs in Folia november 2023 of klik op symbool b<sup>1</sup> ter hoogte van Paxlovid® in het Repertorium. Wij vonden het belangrijk om naar aanleiding van de terugbetaling alle evidentie tot op vandaag (situatie op 31/10/2023) samen te vatten.

### Wat wisten we vorig jaar?

Paxlovid® werd gecommercialiseerd in mei 2022. De meeste gegevens kwamen van de EPIC-HR studie (zie Recente informatie in Folia juni 2022).

De **EPIC-HR studie** is een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie die de werkzaamheid van NR onderzocht bij patiënten met niet-ernstige COVID-19, en met als primaire eindpunten hospitalisatie en overlijden. De deelnemers van deze studie waren **niet-gevaccineerde patiënten** met bevestigde COVID-19 (periode van de **delta-variant**) én ten minste één risicofactor voor een ernstig beloop, voornamelijk obesitas. De resultaten van deze studie toonden aan dat NR voordelen bood ten opzichte van behandeling met een placebo, met een significant lager percentage ziekenhuisopnames en overlijdens binnen de maand.

Hoewel deze bevindingen bemoedigend waren, bleven er echter vraagtekens bestaan met betrekking tot de werkzaamheid **bij gevaccineerde patiënten** en de effectiviteit tegen **nieuwe varianten, zoals Omikron**.

### Wat weten we nu?

Voor het schrijven van dit artikel hebben we ons voornamelijk gebaseerd op een meta-analyse over de werkzaamheid van NR door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)<sup>1</sup>. De auteurs includeerden enkel studies met eindpunten hospitalisatie, mortaliteit en ziekteprogressie (gedefinieerd als het risico op opname op de afdeling intensieve zorgen en/of mechanische ventilatie, of als het risico op progressie van milde naar ernstige ziekte) gepubliceerd na 1 oktober 2022. De auteurs geven zo een update van de meta-analyse van Cheema et al.<sup>2</sup> die studies includeerde tot en met oktober 2022.

De KCE-meta-analyse includeerde dertig observationele studies, allemaal retrospectieve cohortstudies, en twee gerandomiseerde onderzoeken (van wisselende kwaliteit) met een totaal van 2 039 988 patiënten. Sommige studies includeerden ambulante patiënten met een SARS-CoV-2-infectie, ongeacht symptomen of risicofactoren, terwijl andere studies specifieke patiëntenpopulaties, zoals patiënten met hematologische maligniteiten of inflammatoire darmaandoeningen, of alleen gehospitaliseerde patiënten omvatten.

De meta-analyse toont dat NR een beschermend effect heeft op COVID-19-gerelateerde hospitalisatie, mortaliteit en progressie naar ernstige ziekte. **Tabel 1** toont de relatieve risico's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de verschillende eindpunten, uit (1) alle studies, (2) enkel studies met niet-gehospitaliseerde patiënten en (3) enkel studies met gevaccineerde patiënten.

**Tabel 1: Effect van NR zoals gevonden in de KCE-meta-analyse**

Eindpunt	Alle studies		Enkel studies met niet-gehospitaliseerde hoog-risicopatiënten		Enkel gevaccineerde patiënten	
	Pooled RR	95%-BI	Pooled RR	95%-BI	Pooled RR	95%-BI
Mortaliteit	0,36	0,25-0,52	0,34	0,23-0,49	0,55	0,45-0,68
Hospitalisatie	0,43	0,37-0,51	0,45	0,37-0,55	0,52	0,34-0,81
Hospitalisatie en/of overlijden	0,52	0,45-0,61	0,54	0,46-0,64	0,58	0,48-0,70
Progressie naar ernstige ziekte	0,54	0,41-0,73	0,47	0,29-0,74	0,66	0,43-1,01

## Discussie bij de resultaten van de meta-analyse

- De gerapporteerde effecten van NR waren consistent over de geïncludeerde studies, al was er belangrijke heterogeniteit in de grootte van het effect en het studie-design. De KCE-auteurs melden dat voor het samengesteld eindpunt van overlijden en hospitalisatie publicatiebias mogelijk is. De meeste heterogeniteit in studieresultaten werd waargenomen voor het eindpunt ziekteprogressie, waar sommige studies een statistisch significant beschermend effect van NR rapporteerden, terwijl andere studies een niet-significant hoger risico op ziekteprogressie met NR vaststelden.
- De subgroepanalyse toont dat het effect van NR op mortaliteit mogelijk lager was bij **gevaccineerde patiënten**, maar de betrouwbaarheidsintervallen van het effect overlappen.
- De KCE-meta-analyse rapporteert voor de 5 grootste geïncludeerde studies (allemaal observationeel) de "**Number needed to Treat**" (NNT) voor het primaire eindpunt van de betreffende studie, uitgaande van het "pooled estimate" van de meta-analyse op dit eindpunt. De NNT's variëren enorm, afhankelijk van de gerapporteerde incidentie in de studies, gaande van 48 tot 426. De grote verschillen in NNT weerspiegelen de verschillen in risico van ernstige complicaties in de bestudeerde populaties, met verschillende vaccinatiegraad en risicoprofiel (voor meer informatie, zie tabel 5 in het KCE-rapport). Ter vergelijking, in de EPIC-studie bedroeg de NNT voor het eindpunt "hospitalisatie of overlijden binnen de maand" 18.

## Commentaar van het BCFI

- De meta-analyse door het KCE (met enkel studies gepubliceerd na oktober 2022) toont dat NR een beschermend effect heeft op COVID-19-gerelateerde hospitalisatie, mortaliteit en progressie naar ernstige ziekte. In vergelijking met een meta-analyse met veel studies uitgevoerd vóór de Omicron-variant, toont de KCE-meta-analyse een geringer gunstig effect van NR op de mortaliteit. Er moeten in de huidige context meer patiënten worden behandeld met NR om 1 overlijden en/of hospitalisatie te vermijden. De brede vaccinatiedekking en verworven immuniteit door eerdere infecties, en de aanwezigheid van minder virulente stammen hebben geleid tot een sterke daling van het risico van overlijden en hospitalisatie.
- **Interacties zijn een belangrijk aandachtspunt!** Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en een inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in het Repertorium InL.6.3.). Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4. Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, of van krachtige inductoren van CYP3A4 is volgens de SKP gecontra-indiceerd. Bij hoogrisicopatiënten, die vaak al veel chronische medicatie krijgen, moet het risico op interacties zorgvuldig afgewogen worden bij de behandeling met NR. Voor immuungecompromiteerde patiënten die biologicals nemen, is het raadzaam om contact op te nemen met de betrokken specialist, aangezien er veel interacties mogelijk zijn met biologicals en de specialist mogelijk toegang heeft tot andere antivirale middelen.
- De **Therapeutics and COVID-19: living guideline** van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) (laatste update op 10 november 2023)<sup>3</sup> beveelt het gebruik van NR sterk aan (*strong recommendation for*) voor patiënten met niet-ernstige COVID-19 met "hoog risico van hospitalisatie" (gedefinieerd als patiënten



met immuundeficiëntiesyndromen, patiënten op immuunsuppressiva na orgaantransplantatie en patiënten op immuunsuppressiva omwille van auto-immuunziekten). Bij de patiënten met "matig verhoogd risico van hospitalisatie" (gedefinieerd als onder andere patiënten > 65 jaar, patiënten met obesitas, diabetes en/of chronische cardiopulmonale ziekte, chronisch nier- of leverlijden, actieve kanker) is er een *conditional* aanbeveling voor (*conditional recommendation for*) het gebruik van NR. Bij de patiënten met "laag risico van hospitalisatie" (dus alle patiënten zonder hoog of matig verhoogd risico van hospitalisatie) is er een *conditional* aanbeveling tegen (*conditional recommendation against*) het gebruik van NR. Deze aanbevelingen zijn voornamelijk gebaseerd op het bewijs uit de EPIC-studies en op in-vitro resultaten die tonen dat NR zijn activiteit behoudt bij de nieuwe circulerende varianten. **Nederlandse richtlijnen**<sup>4,5</sup> en **Britse richtlijnen**<sup>6</sup> geven aan dat NR enkel een specifieke plaats heeft bij (1) patiënten met ernstige comorbiditeiten en (2) immuungecompromiteerde patiënten.

- De WGO stelt ook dat het gebruik van NR bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, gebaseerd moet zijn op *informed shared decision making*, waarbij het voordeel (er is geen reden dat NR minder werkzaam zou zijn bij deze vrouwen) moet afgewogen worden tegen de nog slechts beperkte kennis over de veiligheid tijdens de zwangerschap. De geneesmiddelenbank van de WGO (Vigibase) toont momenteel geen signalen van ernstige ongewenste effecten bij moeder of kind<sup>3</sup>.
- Real-life studies blijven noodzakelijk om de werkzaamheid van NR verder te definiëren, ook in specifieke hoogrisicopopulaties, en rekening houdende met de steeds wisselende dominante varianten en basisimmunitet van de bevolking. **Dit zeker in een Belgische context met zeer brede vaccinatiëgraad en circulatie van weinig virulente stammen.**
- NB: Er is op heden geen overtuigend bewijs dat NR effect heeft op **long covid** (zie Folia mei 2023).

## Bronnen

1 Task Force Therapeutics Viral Diseases. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: an updated meta-analysis. Authors: Ombelet, Sien; Castanares-Zapatero, Diego; Desimpel, Fabian; Hulstaert, Frank; Stordeur, Sabine; Roberfroid, Dominique. KCE report (2023-09-01)

2 Cheema HA, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, et al. Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28471

3 World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living guideline. 10 november 2023. Laatste geraadpleegd op 16 november 2023. Klik hier.

4 Richtlijndatabase. "Flexibele aanvulling medicamenteuze behandeling."

[https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/26150/Flexibele%20aanvulling%20medicamenteuze%20behandeling.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/26150/Flexibele%20aanvulling%20medicamenteuze%20behandeling.pdf)

5 NHG-STANDAARD- COVID-19 Nederlands Huisartsen Genootschap. Gepubliceerd: juli 2021. Laatste aanpassing: april 2023.

Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/covid-19#volledige-tekst-nirmatrelvirritonavir>

6 Independent report. "Defining the highest risk clinical subgroups upon community infection with SARS-CoV-2 when considering the use of neutralising monoclonal antibodies (nMABS) and antiviral drugs (updates march 2023)." (updated September 2023) GOV.UK. Klik hier.

## Farmacotherapie bij borderline persoonlijkheidsstoornis

### Kernboodschap

Een *Cochrane review* gepubliceerd in 2022 concludeert dat farmacotherapie niet beter werkt voor borderline persoonlijkheidsstoornis dan placebo. De bevindingen ondersteunen de boodschap in richtlijnen dat geen enkele medicatie de kernsymptomen van borderline persoonlijkheidsstoornis verbetert. Grootschaliger onderzoek van betere kwaliteit bij patiënten met psychiatrische comorbiditeit is nodig, alsook meer informatie over de veiligheid.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- Borderline persoonlijkheidsstoornis is een psychiatrische aandoening met als kernsymptomen instabiliteit in emotieregulatie, zelfbeeld, interpersoonlijke relaties, en impulsbeheersing<sup>1,2</sup>. De aandoening gaat gepaard met beperkingen in het psychosociaal functioneren en een hoog risico van automutilatie en suïcide. De prevalentie in de bevolking wordt geschat tussen 0,7 en 2,7%. De meeste personen met borderline persoonlijkheidsstoornis zijn ooit gediagnosticeerd met een andere psychiatrische aandoening (bv. majeure depressie, angststoornis)<sup>2</sup>.
- Geen enkel geneesmiddel is door de geneesmiddelenautoriteiten vergund voor de indicatie borderline persoonlijkheidsstoornis (situatie op 01/10/2023). Nochtans krijgen meer dan 8 op de 10 patiënten met borderline persoonlijkheidsstoornis zonder comorbiditeit psychofarmaca voorgeschreven voor hun borderline symptomen, meestal voor langere duur (> 4 weken)<sup>1,3</sup>. Een update van een *Cochrane review* (van 2010) in 2022<sup>1</sup> onderzocht of er evidentie is over de werkzaamheid en veiligheid van farmacotherapie voor borderline persoonlijkheidsstoornis.

### Opzet van de studie

- De *Cochrane review* includeerde alle (niet-gepubliceerde en gepubliceerde) gerandomiseerde studies over farmacotherapie bij borderline persoonlijkheidsstoornis met of zonder comorbiditeit. Studies over kortdurend medicatiegebruik in crisissituaties waren uitgesloten.
- Primaire eindpunten van de *Cochrane review* waren: ernst van de borderline symptomen, psychosociaal functioneren, automutilatie (*self-harm*) en suïcide-gerelateerde eindpunten. Secundaire eindpunten waren individuele symptomen zoals depressie, woede en impulsiviteit, de studie-uitval en (ernstige) ongewenste effecten.

### Resultaten in het kort

- 45 RCT's bij in totaal 2 752 patiënten, waarvan 18 bijkomende RCT's ten opzichte van de review in 2010, waren opgenomen in de analyse. De meeste studies vonden plaats in een ambulante setting. De onderzochte geneesmiddelen waren antidepressiva, antipsychotica, anxiolytica, stemmingsregulerende en andere medicatie.
- Personen met comorbiditeit van majeure depressie, bipolaire stoornis, of psychotische stoornis, en personen met alcohol- of middelenmisbruik waren meestal uitgesloten. De gemiddelde leeftijd varieerde van 16 tot 40 jaar en de meeste deelnemers waren vrouwen. Gelijktijdig gebruik van psychofarmaca naast de onderzochte behandeling was niet toegelaten in 8 studies. De studieduur varieerde van 4 weken tot 1 jaar (meestal 8 à 12 weken).
- Alle RCT's hadden een hoog risico van bias volgens de auteurs van de review. Vaak voorkomende vormen van bias waren selectiebias, attrition bias en rapporteringsbias.
- Op geen enkel primair eindpunt gaf farmacotherapie een beter resultaat dan placebo (*very low certainty evidence*). Voor de individuele symptomen depressie, interpersoonlijke problemen, woede en affectieve instabiliteit werd soms een kleine verbetering vastgesteld, maar de bevindingen waren niet consistent (*low to very low certainty evidence*). Een sensitiviteitsanalyse kon geen winst aantonen op de primaire eindpunten in de studies die gesponsord waren met publieke middelen, maar wel in de industrie-gesponsorde studies.
- De studies rapporteerden te weinig cijfers om uitspraken te doen over het optreden van ongewenste effecten. In de studies met antidepressiva ontbrak de informatie over ongewenste effecten zelfs volledig. Er was geen verschil in studieuitval bij gebruik van antipsychotica (*very low certainty*

evidence), van antidepressiva en van stemmingsregulerende middelen (*low certainty evidence*) versus placebo.

## Conclusie

- Volgens een update van een *Cochrane review* uit 2010, die gepubliceerd is in 2022 en 18 bijkomende studies includeerde, geeft farmacotherapie geen verbetering van de borderline symptomen en het psychosociaal functioneren bij personen met borderline persoonlijkheidsstoornis. Die bevinding strookt met het advies in richtlijnen om geen medicatie te gebruiken als primaire behandeling van borderline persoonlijkheidsstoornis<sup>2</sup>.
- Niet alleen de oude studies, maar ook de recentere vertonen een hoog risico van bias, zodat de bevindingen een hoge mate van onzekerheid inhouden.
- Er is nauwelijks onderzoek uitgevoerd bij mannen, bij jongeren en bij personen met andere psychiatrische aandoeningen (bv. majeure depressie, bipolaire stoornis, alcoholisme), wat de toepasbaarheid van de bevindingen voor de klinische praktijk beperkt. Meer onderzoek in die populaties is nodig.
- De *Cochrane review* laat geen uitspraken toe over het nut van farmacotherapie in een crisissituatie. In zo'n crisissituatie kan kortdurende farmacotherapie volgens de NICE-richtlijn deel uitmaken van het behandelplan. Daarbij wordt dan gekozen voor één geneesmiddel, toegediend in een zo laag mogelijke dosis en voor hooguit één week<sup>2</sup>.

## Bronnen

1 Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Pereira Ribeiro J, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012956.pub2>.

2 Leichsenring F, Heim N, Leweke F, et al. Borderline Personality Disorder: A Review. *JAMA* 2023;329:670-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.0589>.

3 Paton C, Crawford MJ, Bhatti SF, et al. The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e512-8. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09228>.

## In memoriam Marc Bogaert □

**Met diepe droefheid** delen we het nieuws dat Professor Marc Bogaert, grondlegger en bezieler van het BCFI, is overleden op 5 november 2023 op 86-jarige leeftijd. Hij was gewoon hoogleraar aan de faculteit geneeskunde van de Universiteit Gent, waar hij ook gedurende enkele jaren de functie van decaan van de Faculteit Geneeskunde bekleedde. Professor Bogaert was ook zeer actief bij de Koninklijke Academie voor Geneeskunde en bij het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, en vervulde talloze andere verantwoordelijkheden gedurende zijn carrière.

**Binnen het BCFI**, dat in 1971 werd opgericht, leidde Professor Bogaert als hoofdredacteur de redactie gedurende meer dan 35 jaar. Hij bracht er experten van alle Belgische universiteiten samen. Als mentor vormde en begeleidde hij talrijke medewerkers in het domein van de farmacologie en farmacotherapie.

**Zijn kernwaarden**, waaronder wetenschappelijke correctheid en streven naar onafhankelijkheid en objectiviteit, vormden de pijlers van zijn werk. Bij het BCFI vormde hij een hecht team van medewerkers, gedreven door hetzelfde doel: onafhankelijke, betrouwbare en praktische geneesmiddeleninformatie geven aan artsen, apothekers, andere zorgprofessionals en studenten.




Professor Marc Bogaert was veeleisend en integer, en had als warme persoonlijkheid altijd oog voor anderen. De medewerkers van het BCFI zijn hem diep dankbaar en zullen hem herinneren als een buitengewone farmacoloog en toegewijd mens, dicht bij zijn collega's. Zijn nalatenschap zal voortleven in het werk van degenen die hij heeft geïnspireerd en begeleid.

## Nieuwigheden geneesmiddelen november 2023

### Nieuwigheden in de eerste lijn




- bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®): chronische blefaritis

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal® ): distale renale tubulaire acidose
- deucravacitinib (Sotyktu® ): plaque-psoriasis
- ravulizumab (Ultomiris® ):

- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
- Gegeneraliseerde myasthenia gravis
- Neuromyelitis optica-spectrumstoornis



### Nieuwigheden in de oncologie

- relugolix (Orgovyx® ): prostaatkanker
- tafasitamab (Minjuvi® ): diffuus grootcellig B-cellymfoom
- tebentafusp (Kimmtrak® ): uveamelanoom

### Terug op de markt

- erythromycine + benzoylperoxide gel (Benzadermine®): acné

### Terugbetalingen


- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®  )
- vaccin tegen zona (Shingrix®)


### Stopzettingen van commercialisatie

- boorzuur (Boorzuurvaseline®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortison inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (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.

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 oktober 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van december.

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

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®)

**Bibrocathol oogzalf** (Bibrocathol-POS®, hoofdstuk 16.1.1) is een bismut bevattende zalf met als indicatie de behandeling van **chronische blefaritis** die geen antibiotica vereist (synthese van de SKP).

Het middel werd vroeger reeds gecommmercialiseerd onder een andere naam (Keraform®).

De SKP vermeldt 2 studies waaruit blijkt dat bibrocathol werkzaam is op een samengesteld eindpunt van symptomen van blefaritis (een afname met 2 tot 3 punten op een schaal van 16 tot 20 punten vergeleken met placebo).

Er is zelden sprake van ongewenste effecten; het gaat dan voornamelijk over lokale reacties zoals irritatie of allergie.<sup>1</sup>


### Dosering

- Volwassenen: 3 tot 5 keer per dag 0,5 cm zalf aanbrengen
- Adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar: 3 keer per dag 0,5 cm zalf aanbrengen

**Kostprijs:** € 14,96 voor een tube van 5 g, niet terugbetaald op 1 november 2023.


## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### **kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya<sup>®</sup> )**

De associatie van **kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat met verlengde afgifte** (Sibnaya<sup>®</sup> , hoofdstuk 20.3, oraal) heeft als indicatie de **behandeling van distale renale tubulaire acidose** (een zeldzame, genetische of verworven aandoening van de niertubuli) bij volwassenen. Het gaat voornamelijk gepaard met een risico van hyperkaliëmie en moet met enige voorzichtigheid worden gebruikt in het geval van gastro-intestinale aandoeningen of nierfunctiestoornissen met een GFR tussen 45 en 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Het middel is gecontra-indiceerd in geval van hyperkaliëmie of een GFR ≤ 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 156,48 (8 mEq) en € 449,05 (24 mEq) voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald op 1 november 2023.

### **deucravacitinib (Sotyktu<sup>®</sup> )**

**Deucravacitinib** (Sotyktu<sup>®</sup> , hoofdstuk 12.3.2.5.1, oraal) is een inhibitor van Januskinasen (TYK2) met als indicatie **matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen** (synthese van de SKP). Volgens *NICE*<sup>1</sup> en een *Cochrane Review*<sup>2</sup> van 2023 lijkt de werkzaamheid van deucravacitinib beter dan die van sommige andere niet-biologische behandelingen met orale toediening (apremilast, dimethylfumaraat). Uit indirecte vergelijkingen blijkt een lagere of vergelijkbare werkzaamheid dan die van bepaalde biologische geneesmiddelen met intraveneuze of subcutane toediening (infliximab, anti-IL17 en anti-IL23).

Deucravacitinib geeft vooral een **risico op infecties en huidaandoeningen en een mogelijk verhoogd risico op kanker (waaronder lymfomen en niet-melanome huidkanker)**.<sup>3</sup>

### Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Klinisch belangrijke, actieve infecties
- Ongewenste effecten
  - Het vaakst: rinofaryngitis (19%)
  - Vaak (1-10%): herpes-simplexinfectie, zweren in de mond, acneachtige uitslag en folliculitis, verhoogd CK in het bloed.
  - Een toename van het aantal kankergevallen, cardiovasculaire events en gevallen van tromboembolie wordt beschreven met de JAK-inhibitoren. Wat deucravacitinib betreft, werden lymfomen en niet-melanome huidkankers en ook cardiovasculaire events gerapporteerd in de studies. Een evaluatie op langere termijn is aan de gang.<sup>4</sup>
- Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding afgeraden.
- Bijzondere voorzorgen
  - Gebruik wordt afgeraden in geval van een ernstige leverfunctiestoornis.
  - Voordat de behandeling wordt gestart :
    - Tuberculose opsporen en zo nodig behandelen.
    - De vaccinaties controleren en indien nodig aanvullen.
  - De patiënten informeren over het risico op infecties en controleren op tekenen of symptomen die wijzen op infectie.<sup>5</sup>

**Dosering:** 6 mg, 1 keer p.d.

**Kostprijs:** € 721,86 voor een maand, terugbetaald in b ! op 1 november 2023.

### ravulizumab (Ultomiris®▼▼)

**Ravulizumab** (Ultomiris®▼▼, hoofdstuk 12.3.2.6.1., intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een monoklonaal antilichaam. Het remt de C5-activiteit van het complement en heeft de volgende indicaties: **paroxismale nachtelijke hemoglobinurie, atypisch hemolytisch-uremisch syndroom, gegeneraliseerde myasthenia gravis en neuromyelitis optica-spectrumstoornis** (synthese van de SKP).

Ravulizumab heeft hetzelfde werkingsmechanisme en dezelfde indicaties als eculizumab. De eliminatietijd is langer, zodat het om de 8 weken kan worden toegediend in plaats van om de 2 weken zoals eculizumab.<sup>1</sup>

Er deden zich **meningokokkeninfecties** voor tijdens de studies. RMA-materiaal (RMA▼) is beschikbaar voor zorgverleners.

**Kostprijs:** € 4545 tot € 16 666 voor een flacon, afhankelijk van de dosering, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

## Nieuwigheden in de oncologie

### relugolix (Orgovyx®▼)

**Relugolix** (Orgovyx®▼, hoofdstuk 5.3.7, oraal, aflevering in het ziekenhuis) is een gonadoreline-antagonist met als indicatie de behandeling van **gevorderde, hormoongevoelige prostaatkanker** (synthese van de SKP).

Degarelix (als subcutane injectie), een andere gonadoreline-antagonist, was reeds op de markt met dezelfde indicatie.

Relugolix bestaat ook als associatie met estradiol en norethisteron voor de behandeling van baarmoederfibromen (Ryeqo®▼).

Relugolix (1 orale toediening per dag) werd geëvalueerd in een open-labelstudie versus leuproreline (een driemaandelijke subcutane injectie) bij mannen met gevorderde prostaatkanker. Relugolix had **een betere werkzaamheid dan leuproreline om chemische castratie te bekomen tot 48 weken**. Er was **geen evaluatie op basis van klinische eindpunten**. In deze studie hadden de patiënten onder behandeling met relugolix **minder ernstige ongewenste cardiovasculaire effecten** dan de patiënten onder behandeling met leuproreline (2,9% tegenover 6,2%, HR 0,46; 95% BI, 0,24 tot 0,88).<sup>1,2</sup> Relugolix werd niet vergeleken met degarelix.

**Kostprijs:** € 169,89 voor een maand, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

### tafasitamab (Minjuvi®▼)

**Tafasitamab** (Minjuvi®▼, hoofdstuk 13.2.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel) is een monoklonaal antilichaam dat zich richt op het CD19-antigeen. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde **diffuus grootcellige B-cellymfomen** (synthese van de SKP).

Tafasitamab geeft een risico van infusiegerelateerde reacties, myelosuppressie, infecties en tumorlysisyndroom (hyperkaliëmie en hyperuricemie met als gevolg misselijkheid en braken, afgenomen urineproductie, spierkrampen, hartritmestoornissen).<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 741 voor een flacon van 200 mg, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

### tebentafusp (Kimmtrak®▼▼)

**Tebentafusp** (Kimmtrak®▼▼, hoofdstuk 13.3.3, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel) is een bispecifiek fusie-eiwit dat de T-cellen laat binden aan de tumorcellen van het uveamelanoom. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde **uveamelanomen** (synthese van de SKP).

Tebentafusp geeft een risico van cytokine release syndroom (koorts, hypotensie, hypoxie, koude rillingen, misselijkheid en braken, vermoeidheid, hoofdpijn), acute huidreacties en hartritmestoornissen.

Er is RMA-materiaal (RMA ▼) beschikbaar voor zorgverleners.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 11 754 voor een flacon van 0,5 ml (100 µg), terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

## Terug op de markt

### erythromycine + benzoylperoxyde gel (Benzadermine®)

**Het combinatiepreparaat van erythromycine en benzoylperoxide als gel** (Benzadermine®), is terug op de markt. Het heeft als indicatie de **behandeling van acné** (synthese van de SKP).<sup>1</sup> Is behandeling met antibiotica aangewezen, dan is de **eerste keuze** voor de **aanpak van acné** volgens BAPCOC **clindamycine 1%**. Erythromycine (2%) magistraal is een alternatief. Associaties **verhogen het risico van ongewenste effecten** en **de mogelijkheden van dosisaanpassing zijn beperkter**.

## Terugbetalingen

### nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼🔴🔴)

Het antivirale geneesmiddel **nirmatrelvir+ritonavir** (Paxlovid®▼, hoofdstuk 11.4.7.) wordt sinds 01/11/2023 terugbetaald in categorie b<sup>1</sup> **bij bepaalde volwassenen met COVID-19 in de ambulante zorg**. Het gaat om volwassenen die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 (zie verder onder “rechthebbenden”) en voldoen aan de volgende criteria: (1) er zijn symptomen die kunnen wijzen op een COVID-19-infectie, en dit sinds minder dan 5 dagen, (2) de diagnose van COVID-19 (PCR-test of antigeentest) is bevestigd, (3) er is geen zuurstofnood én (4) de persoon wordt niet behandeld met geneesmiddelen waarvan volgens de SKP gelijktijdige behandeling met Paxlovid® is gecontra-indiceerd (het gaat om een aantal CYP3A4-substraten waaronder amiodaron, carbamazepine, oxycodon, rivaroxaban,... en CYP3A4-inductoren waaronder carbamazepine, rifampicine, Sint-Jans-kruid,... zie SKP > rubriek “Contra-indicaties”).

\* De “rechthebbenden” zijn: (1) personen ≥ 65 jaar met minstens 1 van de gespecificeerde comorbiditeiten, (2) personen met ernstige immuunstoornissen en (3) personen met COPD of hartfalen. Voor details: zie de terugbetalingsvoorwaarden: klik op symbool b<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit



Paxlovid® in het Repertorium.

Paxlovid® mag worden voorgeschreven door alle artsen en is beschikbaar via de officina-apotheken.

Binnenkort publiceren we een uitgebreider artikel waarin we dieper ingaan op de huidige evidentie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van nirmatrelvir+ritonavir.

**Kostprijs:** € 974,73 voor 30 tabletten (dit komt overeen met een behandeling voor 5 dagen), terugbetaald in categorie b<sup>!</sup> op 01/11/2023 (remgeld: € 12,10 voor de gewoon verzekerden, € 8 voor de verzekerden met verhoogde tegemoetkoming).

### vaccin tegen zona (Shingrix®)

Het **recombinant vaccin tegen zona** (Shingrix®) wordt sinds 1 november 2023 **terugbetaald** in categorie b<sup>!</sup> voor de preventie van zona en postherpetische neuralgie bij volwassenen in één van de volgende situaties:

- patiënten met een hematologische maligniteit of een andere maligne tumor die een actieve behandeling ondergaan hebben in de loop van de 5 jaar voorafgaand aan de toediening van het vaccin;
- patiënten die besmet zijn met het hiv-virus;
- patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie of een orgaantransplantatie hebben ondergaan of in aanmerking komen voor een transplantatie.

De 2 doses van het vaccin dienen met een interval van 2 tot 6 maanden te worden toegediend.

Voor meer informatie over de plaats van vaccinatie tegen zona, zie Folia november 2022.

**Kostprijs :** € 162,34 per dosis. Remgeld: € 12,10 voor de gewoon verzekerden, € 8 voor de verzekerden met verhoogde tegemoetkoming.

### Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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

### boorzuur (Boorzuurvaseline®)

Het als dermatologisch geneesmiddel geregistreerde boorzuur (Boorzuurvaseline®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het bestaat nog als grondstof. Boorzuur wordt gebruikt als antisepticum en als fungicide. Bij die indicaties verdient het gebruik van antiseptica de voorkeur.

### baloxavir (Xofluza®)

Baloxavir (Xofluza®), dat werd gebruikt als antiviraal middel tegen influenza, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Oseltamivir is nog beschikbaar, maar net als baloxavir heeft het een zeer beperkte plaats in de behandeling van influenza en vormt het geen vervanging voor de jaarlijkse vaccinatie bij risicopatiënten.

### efavirenz (Stocrin®)

Efavirenz, dat werd gebruikt als hiv-behandeling, is niet langer beschikbaar. De specialiteit Stocrin® wordt niet meer gecommmercialiseerd en er is een onderbreking van de commercialisatie van de

specialiteit Efavirenz Mylan®. Wanneer het terug op de markt zal komen, is niet bekend. Andere non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn beschikbaar. Zie ook 11.4.3. Middelen tegen retrovirussen (HIV).

### **hydrocortison inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)**

Hydrocortison 500 mg voor injectie (Solu-Cortef®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het bestaat nog als 100 en 250 mg voor injectie. Voor de verschillende indicaties en het veiligheidsprofiel van de corticosteroïden, zie 5.4. Corticosteroïden.

### **Klean-Prep®**

Klean-Prep®, een associatie op basis van macrogol die werd gebruikt voor darmreiniging, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere associaties op basis van macrogol zijn beschikbaar.

### **mizolastine (Mizollen®)**

Mizolastine (Mizollen®), een weinig sederend antihistaminicum, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere weinig sederende antihistaminica zijn beschikbaar.

## **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.

## **Algemene bronnen**

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.

## **Specifieke bronnen**

### **bibrocathol pommade opthalmique**

1 Bibrocathol-POS®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### **erythromycine + benzoyle peroxyde gel**

1 Benzadermine®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### **kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat**

1 Sibnaya<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## deucravacitinib

1 Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA907]. NICE

June 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

2 Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Sbidian E. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Feb 20;65(1670):29-31 doi:10.58347/tmL.2023.1670b

4 Sotyktu-Assessment Report- 26 January 2023 EMA/68815/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

5 Sotyktu<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## ravulizumab

1 Ravulizumab for Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Jaime Toro MD, reviewing Pittock SJ et al. Ann Neurol 2023 Mar 3. NEJM Journal Watch April 18, 2023.

2 Ultomiris<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## relugolix

1 HERO Study. N Engl J Med 2020; 382:2187-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

2 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jul 24;65(1681):e121-2 doi:10.58347/tmL.2023.1681e

3 Orgovyx<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## tafasitamab

1 Minjuvi<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## tebentafusp

1 Kimmtrak<sup>®</sup>- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Orale vasoconstrictoren afgeraden volgens het Franse geneesmiddelenagentschap ANSM

Het Franse geneesmiddelenagentschap ANSM raadt het gebruik van orale vasoconstrictoren bij neusverkoudheid resoluut af: zie bericht van 22 oktober 2023. In Frankrijk gaat het om pseudo-efedrine. In België zijn pseudo-efedrine (in monopreparaat en in combinatiepreparaten) en fenylefrine (enkel in combinatiepreparaten) beschikbaar (zie verderop voor specialiteiten).

ANSM waarschuwde reeds langer tegen het gebruik van orale vasoconstrictoren, maar gaat nu een stap verder door ze resoluut af te raden. Er worden immers nog steeds (zeer zeldzame) gevallen van hartinfarct en cerebrovasculair accident gerapporteerd, ongeacht de dosis of de behandelingsduur. Voor preparaten met pseudo-efedrine is er ook een signaal van een mogelijk risico van *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) en *reversible cerebral vasoconstriction syndrome* (RCVS).

Ons Franse zusterblad *La Revue Prescrire* vindt de beslissing van ANSM om orale vasoconstrictoren resoluut af te raden een stap in de goede richting, maar zou liever zien dat deze geneesmiddelen van de markt verdwijnen.<sup>1</sup>

Het BCFI stelt reeds jaren dat de risico-batenverhouding van orale vasoconstrictoren ongunstig is: er is geen eensgezindheid over hun werkzaamheid, en hun ongewenste effecten zijn potentieel zeer ernstig. Naast de hoger vermelde zeldzame cardiovasculaire problemen zijn er ook neuropsychiatrische en oftalmologische ongewenste effecten (zie Repertorium 17.3.1.). Dit maakt de plaats van deze geneesmiddelen niet essentieel bij rinosinusitisklachten, die spontaan genezen binnen enkele weken.

Op vraag van het Franse ANSM loopt momenteel een herziening van de risico's en baten van pseudo-efedrine op Europees niveau (zie website EMA). Wanneer deze evaluatie is afgerond, komen we hier op terug.

### Bronnen

<sup>1</sup> La Revue Prescrire. Dans l'actualité - 24 octobre 2023 : L'ANSM déconseille l'utilisation des médicaments vasoconstricteurs encore autorisés par voie orale dans le rhume. Via Application Prescrire

### Specialiteitsnamen

- Fenylefrine oraal: in combinatie met een antihistaminicum: Rhinathiol Antirhinitis® (zie Repertorium)
- Pseudo-efedrine oraal: Vasocedine Pseudoephedrine® (zie Repertorium); in combinatie met een antihistaminicum: Aerinase®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (zie Repertorium) ; in combinatie met paracetamol: Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (zie Repertorium)

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

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

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.