

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2020

INTRO :

Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Onderhoudsbehandeling van astma

Dit artikel geeft een update over de onderhoudsbehandeling van astma gebaseerd op de aanbevelingen van GINA, met een aantal bedenkingen bij de aanpak van licht astma en de SMART-strategie.

GOED OM TE WETEN

COVID-19: vroeg starten van hydroxychloroquine bij ambulante patiënten beïnvloedde het symptoomverloop niet

Het “supplement bij het remgeld” dat van toepassing was voor sommige specialiteiten, is sinds 1 juli 2020 geschrapt

RECENTE INFORMATIE

augustus 2020: trifaroteen, Mama Natura® Dento, estradiol + cyproteron, ijzer + foliumzuur, lactitol, nicotinamide, erythromycine siroop, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- trifaroteen (Aklief®▼)
- Mama Natura® Dento

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- estradiol + cyproteron (Climen®)
- ijzer + foliumzuur (Gestiferrol®)
- Lactitol (Importal®)
- nicotinamide (Ucemine PP®)

Andere wijzigingen

- erythromycine siroop (Erythrocin®)
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Geneesmiddelenbewaking: spontaan melden van ongewenste effecten

Wanneer een geneesmiddel op de markt wordt gebracht, is het veiligheidsprofiel slechts onvolledig gekend.

Geneesmiddelenbewaking is daarom belangrijk. In dit artikel wordt uitgelegd waarom een systeem voor spontane

meldingen belangrijk blijft om signalen van ongewenste effecten te genereren, welke effecten vooral dienen gemeld te worden, hoe kan gemeld worden en wie kan melden.

Deze maand in de Folia

In het rapport van het *Global Initiative for Asthma* (GINA) van 2019 werd de behandeling van licht astma herzien. In dit Folia-nummer vindt u, op basis van de aanbevelingen van GINA, een update over de onderhoudsbehandeling van astma, met een bespreking van de verschillende stappen, en met een aantal bedenkingen bij de voorgestelde aanpak van licht astma en de SMART-strategie.

We herinneren er in dit nummer aan dat het belangrijk is om vermoede ongewenste effecten van geneesmiddelen te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (onderdeel van het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG). Een online meldingstool wordt ter beschikking gesteld op de website van het FAGG.

We melden de schrapping door het RIZIV, sinds 1 juli 2020, van het supplement bij het remgeld dat van toepassing was voor sommige specialiteiten.

We rapporteren de conclusie van een recente studie die geen werkzaamheid toont van hydroxychloroquine bij ambulante, niet-ernstig zieke volwassen patiënten met beginnende symptomen van COVID-19. Deze studie voegt zich bij andere tot nu toe gepubliceerde (en peer reviewed) gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine, alle met negatieve resultaten, ook al hebben ze hun beperkingen. Op onze website kunt u steeds op de hoogte blijven van onze artikels over COVID-19: zie het overzicht op onze website.

Onderhoudsbehandeling van astma

Literatuur geraadpleegd tot mei 2020.

Bijgewerkt op 11 november 2020.

Een woordenlijst is terug te vinden op het einde van de tekst.

- Dit artikel geeft een update over de onderhoudsbehandeling van astma en besteedt bijzondere aandacht aan de belangrijke wijzigingen aangebracht aan de aanbevelingen van *GINA (Global Initiative for Asthma 2019, met update in 2020)*.

Algemene aandachtspunten:

- Vooraleer de behandeling opgedreven wordt, moet worden nagegaan of de patiënt zijn geneesmiddelen correct inneemt, zijn inhalatietoestel correct gebruikt en niet blootgesteld wordt aan verergerende factoren.
- Bij astma mag een langwerkend β_2 -mimetikum (long-acting β_2 -agonist: LABA) nooit zonder ICS gegeven worden.
- Na enkele maanden stabilisatie kan afbouw van de behandeling (step-down) aanbevolen worden.
- **Stap 1:** bij occasionele symptomen zonder risicofactoren voor exacerbaties, raadt *GINA* vanaf de leeftijd van 12 jaar "ICS + formoterol" *zo nodig* aan; gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica (short-acting β_2 -agonist of SABA) *zo nodig* wordt afgeraden. Bij kinderen onder de 12 jaar blijven SABA's de eerste keuze. Het BCFI is van mening dat SABA's de eerste keuze mogen blijven ongeacht de leeftijd en dat deze aanbeveling zeer weinig geargumenteed wordt en voorbarig is. Tot nu toe heeft geen enkele studie bij deze groep patiënten "ICS + formoterol" *zo nodig* vergeleken met SABA.
- **Stap 2:** in aanwezigheid van risicofactoren voor exacerbaties moet een continue behandeling met een lage dosis ICS gestart worden (+ SABA *zo nodig*). *GINA* stelt als optie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar enkel "ICS + formoterol" *zo nodig* voor. Bij een dergelijke associatie is de symptoomcontrole echter minder goed dan bij een continue lage dosis ICS en een SABA *zo nodig*.
- **Stap 3:** bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar wordt bij onvoldoende werkzaamheid "ICS + LABA" in een continue lage dosis aanbevolen (+ SABA *zo nodig*). Het alternatief is een SMART-strategie (*Single Maintenance And Rescue Therapy*) met lage dosis, bestaande uit "ICS + formoterol", zowel *continu* als *zo nodig*. De plaats van een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA) hierbij is onduidelijk. Het kan een optie zijn als een LABA gecontra-indiceerd is. Bij kinderen onder de 12 jaar is de eerste keuze een ICS in een continue gemiddelde dosis + een SABA *zo nodig*.
- **Stap 4:** vanaf de leeftijd van 6 jaar kan bij onvoldoende werkzaamheid een continue gemiddelde dosis "ICS + LABA" (+ een SABA *zo nodig*) aangeboden worden. Een SMART-strategie met lage of gemiddelde dosis is een optie, behalve voor kinderen onder de 12 jaar. Het voordeel van een tritherapie (ICS + LABA + LAMA) is nog steeds onduidelijk. Kinderen onder de 6 jaar dienen doorverwezen te worden naar een specialist.
- **Stap 5:** gespecialiseerd advies wordt aanbevolen om aanvullende behandelingen te overwegen: monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden. De risico-batenverhouding van deze opties is niet altijd duidelijk vastgesteld.
- Voor de aanpak van **exacerbaties** verwijzen we naar hoofdstuk 4.1. van het Repertorium.

Diagnose en evaluatie van de ernst van astma

- Astma is een heterogene ziekte, gekenmerkt door een geschiedenis van variabele en omkeerbare ademhalingsymptomen doorheen de tijd zoals wheezing, dyspneu, thoracale pijn en/of hoesten. Exacerbaties kunnen optreden, evenals toegenomen luchtwegobstructie die kan evolueren naar een persisterende luchtwegobstructie.
- De diagnose is gebaseerd op de anamnese en de meting van de longfunctie door middel van longfunctietesten. Deze metingen zijn essentieel om uit te voeren, aangezien zowel onder- als overdiagnose vaak voorkomen als men zich alleen op symptomen baseert¹.
- Astma bij kinderen onder de 5 jaar is moeilijk te diagnosticeren, vooral omdat longfunctietesten bij dergelijke jonge kinderen niet haalbaar zijn. Bovendien hebben veel jonge kinderen periodes van wheezing, vooral tijdens virale infecties van de bovenste luchtwegen (zie Folia februari 2017).
- **De ernst van astma** kan alleen a posteriori beoordeeld worden door het niveau van de behandeling die ingesteld moest worden om de symptomen en exacerbaties onder controle te houden.

- Symptomatische criteria en eventueel een meting van de longfunctie maken het mogelijk om te evalueren of het **astma onder controle** is.
- Het is belangrijk om de **risicofactoren voor exacerbaties** te identificeren, zelfs in het geval van occasionele symptomen, om het optreden van dergelijke exacerbaties en het risico op overlijden te beperken (zie *Stap 2*).

Onderhoudsbehandeling van astma stappenplan

Inleiding

- Dit artikel bespreekt de onderhoudsbehandeling van astma, voornamelijk gebaseerd op *GINA* (zie *GINA 2020 volledig rapport*) en aangevuld met een analyse van recente publicaties over dit onderwerp.
- Vooral voor de behandeling van licht astma zijn er belangrijke wijzigingen in de aanbevelingen van *GINA*.
- Voor meer informatie over ongewenste effecten, interacties, speciale voorzorgsmaatregelen en terugbetalingscriteria van medicatie bij astma, verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 4.1. Astma en COPD.

Algemene principes

- De onderhoudsbehandeling van astma heeft als doel de symptomen, exacerbaties en achteruitgang van de longfunctie te beperken, en het risico op ongewenste effecten zo klein mogelijk te houden.
- De basis van de behandeling blijft een niet-medicamenteuze aanpak: stoppen met roken (inclusief passief roken), een gezond gewicht behouden, lichaamsbeweging beoefenen, triggers vermijden.
- Een stapsgewijze medicamenteuze aanpak wordt aanbevolen. Het is echter ook noodzakelijk om rekening te houden met de initiële presentatie van astma (bijvoorbeeld wanneer die van meet af aan ernstig is) en met wat de patiënt verkiest om een optimale therapietrouw te bekomen.
- In geval van slechte symptoomcontrole of exacerbaties, en voordat wordt overgegaan naar een volgende stap, is het belangrijk na te gaan of de patiënt zijn behandeling correct volgt, niet wordt blootgesteld aan triggers (tabak, allergenen ...), en zijn inhalatiemedicatie correct gebruikt (zie ook instructiefilmpjes van de Belgische Vereniging van Pneumologie). Ook apothekers kunnen voorlichting geven aan de patiënt over het gebruik van inhalatiemedicatie, al dan niet op medisch voorschrift. Deze begeleiding is gratis voor de patiënt en de apotheker kan hiervoor een vergoeding krijgen (het “begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen”, GGG, zie website RIZIV).
- Bij jonge kinderen en ouderen wordt het gebruik van een dosisaerosol + voorzetkamer (+ masker tot de leeftijd van 3 jaar) sterk aanbevolen en heeft dit duidelijk de voorkeur boven verneveling (zie *Folia februari 2017*).
- Bij een aanpassing van de behandeling wordt over het algemeen snel een verbetering opgemerkt, maar het wordt aanbevolen 2 tot 3 maanden te wachten om de werkzaamheid van de strategie te kunnen beoordelen.
- Als het astma gedurende 3 maanden goed onder controle is en de longfunctie stabiel is, kan een *step-down* overwogen worden (terug naar de vorige stap). De ICS blijven de basis van de behandeling en moeten behouden blijven, aan de laagste effectieve dosis.
- Bij astma mag een LABA nooit zonder ICS gegeven worden.

Stap 1: minder dan 2 keer per maand symptomen en geen risicofactoren voor exacerbaties

Voor patiënten vanaf 12 jaar zonder risicofactoren voor exacerbaties die minder dan 2 keer per maand symptomen vertonen, raadt *GINA* voortaan een SABA *zo nodig* af en beveelt het een lage dosis aan van “ICS + formoterol” *zo nodig*.

Het BCFI is van mening dat deze aanbeveling voorbarig is, omdat er bij deze groep patiënten nog geen studie uitgevoerd is naar “ICS + formoterol” *zo nodig* versus SABA *zo nodig*. Het lijkt redelijk om SABA *zo nodig* voorlopig als eerste keuze te blijven gebruiken voor patiënten in stap 1, ongeacht hun leeftijd.

Voor kinderen onder de 12 jaar blijft een SABA *zo nodig* de basis van de behandeling.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

- Patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties die minder dan 2 keer per maand symptomen hebben, mogen alleen een behandeling *zo nodig* krijgen.
- Door SABA *zo nodig* af te raden bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, hebben de aanbevelingen van *GINA 2019* de

basisprincipes van de al decennialang vastgelegde behandeling bij licht astma overhoop gehaald. De eerste keuze van GINA is een lage dosis "ICS + formoterol" *zo nodig*. Formoterol is de enige LABA die *zo nodig* gebruikt mag worden: de werking treedt in binnen de 1 à 3 minuten, vergeleken met 10 à 20 minuten voor andere LABA's met astma als indicatie.

Commentaar van het BCFI

- Er zijn patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties die gedurende lange tijd voldoende onder controle gehouden kunnen worden met alleen een SABA *zo nodig*. Het lijkt niet gerechtvaardigd om deze patiënten bloot te stellen aan het risico op ongewenste effecten van ICS.
- Bovendien zijn er geen studies die de 2 behandelingsstrategieën ("ICS + formoterol" versus SABA) vergelijken voor patiënten in stap 1. Om haar voorstel te ondersteunen, baseert GINA zich op studies die uitgevoerd zijn bij patiënten overeenkomend met stap 2 van de behandeling waar een continue ICS geïndiceerd is. Studies die de werkzaamheid en veiligheid van deze 2 behandelingsvoorstellen vergelijken, zijn nodig.
- De kostprijs van deze associaties van ICS + formoterol is hoger dan die van een SABA.
- In de aanbevelingen van de *British Thoracic Association* (BTS), het *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) en *La Revue Prescrire* van 2019 en 2020 worden SABA in stap 1 ook behouden als behandeling *zo nodig*²⁻⁴.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Bij kinderen jonger dan 12 jaar blijft een SABA *zo nodig* de basis van de behandeling.

Stap 2: minder dan 2 keer per maand symptomen en risicofactoren voor exacerbaties

Bij patiënten vanaf 12 jaar met minder dan 2 keer per maand symptomen en risicofactoren voor exacerbaties, moet een ICS gestart worden. GINA stelt 2 behandelingsopties voor: een continue lage dosis ICS + een SABAz *zo nodig*, of een lage dosis van "ICS + formoterol" *zo nodig*.

Bij kinderen jonger dan 12 jaar blijft de voorkeursbehandeling een continue lage dosis ICS + SABAz *zo nodig*. Het BCFI is van mening dat de behandeling van eerste keuze in stap 2, ongeacht de leeftijd, een continue lage dosis ICS + een SABA *zo nodig* blijft. In studies is de symptoomcontrole bij een continue ICS + een SABAz *zo nodig* beter. De gegevens over "ICS + formoterol" *zo nodig*, hoewel interessant voor het risico op exacerbaties, moeten bevestigd worden.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

- Patiënten die in aanmerking komen voor stap 2 zijn patiënten met licht astma, maar met risico op exacerbaties.
- GINA herinnert eraan dat ICS de basis van behandeling voor deze patiënten zouden moeten zijn. In de praktijk blijkt echter dat patiënten met weinig frequente symptomen weinig therapietrouw vertonen in geval van een continue ICS-behandeling, wat het risico op exacerbatie vergroot. De therapietrouw bij een continue ICS-behandeling wordt voor deze patiënten geschat op 25-35%⁵.
- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar adviseert GINA als eerste keuze een lage dosis
 - continue ICS + een SABA *zo nodig* of
 - «ICS + formoterol» *zo nodig*.
- Deze aanbeveling is gebaseerd op meerdere studies verschenen in 2018 en 2019.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI is van mening dat de eerste behandelingskeuze in stap 2 voorlopig een continue lage dosis ICS en een SABAz *zo nodig* blijft. Het is een optie om "ICS + formoterol" te gebruiken.

- Therapietrouw aan de behandeling ter preventie van exacerbaties is een belangrijk probleem. Het is inderdaad essentieel dat patiënten met een risico op exacerbaties behandeld worden met ICS. Hier is een belangrijke rol weggelegd voor de arts en de apotheker.
- De beschikbare gegevens bij patiënten met licht astma en een risico op exacerbaties zijn niet eenduidig. Het gebruik van "ICS + formoterol" *zo nodig*, is even werkzaam (of werkzamer in een studie) dan continue ICS wat betreft het risico op exacerbaties, maar de symptoomcontrole is minder goed dan bij een onderhoudsbehandeling met ICS.

Bovendien kennen we momenteel de impact niet van een lager ICS gebruik. We hopen hiermee de ongewenste effecten van ICS te kunnen beperken, maar riskeren de voordelen van continue ICS deels te verliezen, met name de inflammatie en evaluatie van astma onder controle houden, en het risico van overlijden beperken.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Voor kinderen jonger dan 12 jaar blijft de voorkeursbehandeling een ICS met continue lage dosis + een SABAzó *nodig*.

Leukotrieenreceptorantagonisten

Leukotrieenreceptorantagonisten (LTRA) zijn geen eerste keuze bij de behandeling van astma: in monotherapie zijn ICS superieur. LTRA kunnen een alternatief zijn bij ongewenste effecten van ICS¹⁴.

Stap 3: onvoldoende controle bij continue lage dosis ICS of lage dosis "ICS + formoterol" zo nodig

Bij patiënten vanaf 12 jaar die onvoldoende onder controle zijn met een continue lage dosis ICS of een lage dosis "ICS + formoterol" zo nodig, stelt GINA ofwel een continue lage dosis "ICS + LABA" en een SABAzó *nodig* voor, ofwel een SMART-strategie: een lage dosis "ICS + formoterol" zowel continu als zo nodig. Het BCFI is van mening dat beide strategieën voorgesteld kunnen worden. De SMART-strategie lijkt een kleine meerwaarde te hebben wat betreft het risico op exacerbaties.

Bij kinderen van 6 tot 11 jaar stelt GINA ofwel een continue gemiddelde dosis ICS voor, ofwel continu "ICS + LABA". De behandeling zo nodig blijft een SABA. Het BCFI is van mening dat een continue gemiddelde dosis ICS voorlopig de eerste keuze blijft. De plaats van LABA's bij kinderen is niet vastgesteld. "LABA+ICS" lijkt geen meerwaarde te hebben in vergelijking met alleen ICS.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar kan de continue dosis ICS verdubbeld worden (met een SABAzó *nodig*), maar gespecialiseerd advies is aanbevolen.

Voor sommige patiënten kan desensibilisatie overwogen worden (zie aanvullende behandelingen aan het einde van dit artikel).

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

Bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, stelt GINA voor

- een continue lage dosis "ICS + LABA" en een SABAzó *nodig*
- of een SMART (of MART)-strategie die bestaat uit het nemen van "ICS + formoterol" zowel continu als zo nodig in een lage dosis.

Commentaar van het BCFI

De 2 behandelingsstrategieën die GINA voorstelt, zijn werkzaam. Volgens gegevens van goede kwaliteit heeft een SMART-strategie een lichte meerwaarde voor de preventie van exacerbaties in vergelijking met het gebruik van continu "ICS + LABA" (en een SABAzó *nodig*). Er zijn geen gegevens over symptoomcontrole.

Plaats van tiotropium

Bij contra-indicaties voor LABA's stelt GINA voor om een gemiddelde dosis ICS te geven in plaats van tiotropium toe te voegen.

Commentaar van het BCFI

Tiotropium lijkt even werkzaam als het verdubbelen van de dosis ICS of een LABA om exacerbaties te voorkomen. Het kan een optie zijn bij patiënten die geen LABA mogen nemen¹⁹⁻²¹.

Kinderen van 6 tot 11 jaar

GINA

Bij kinderen tussen 6 en 11 jaar worden 2 strategieën voorgesteld als *continue behandeling* met een SABA zo nodig

- een gemiddelde dosis ICS
- of een lage dosis « ICS + LABA »

Commentaar van het BCFI

- De eerste keuze bij kinderen van 6-11 jaar is volgens het BCFI altijd een continue gemiddelde dosis ICS in afwachting van meer studies. De plaats van LABA's in deze leeftijdsgroep is onduidelijk. "LABA + ICS" hebben geen meerwaarde vergeleken met ICS alleen. Het toevoegen van een LABA aan een lage dosis ICS kan eventueel een alternatief zijn voor het verhogen van de dosis ICS bij patiënten die ongewenste effecten vertonen met ICS.
- Momenteel is de werkzaamheid van een SMART-strategie bij kinderen niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

- Bij kinderen jonger dan 6 jaar is het raadzaam om de continue dosis ICS te verdubbelen, in associatie met een SABAzó *nodig*.
- Gespecialiseerd advies is aanbevolen.

Stap 4: onvoldoende controle bij een continue lage dosis "ICS + LABA" of bij SMART in lage dosis (of bij een continue gemiddelde dosis ICS bij kinderen).

Bij patiënten vanaf 12 jaar die onvoldoende onder controle zijn met stap 3, stelt GINA voor om (1) een continue gemiddelde dosis "ICS + LABA" te geven + een SABAzó *nodig* (2) of een SMART-strategie aan een lage of gemiddelde dosis (3) of toevoeging van tiotropium aan een lage dosis "ICS + LABA" (tritherapie).

Het BCFI is van mening dat de gegevens over tiotropium in tritherapie nog steeds niet duidelijk zijn. Sommige studies tonen een klein voordeel op het vlak van exacerbaties in vergelijking met een lage dosis "ICS + LABA", andere niet.

Tussen 6 en 12 jaar worden dezelfde opties aanbevolen, uitgezonderd de SMART-strategie.

Voor sommige patiënten kan desensibilisatie overwogen worden (zie aanvullende behandelingen aan het einde van dit artikel).

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

GINA stelt voor

- een SMART-strategie aan een lage of gemiddelde dosis (zie details stap 3)
- of een continue gemiddelde dosis « ICS + LABA » en een SABAzó *nodig*
- of een tritherapie (zie Plaats van LAMA's infra).

Commentaar van het BCFI

Vooraleer de dosis ICS te verhogen, is het belangrijk om opnieuw na te gaan of de patiënt zijn behandeling correct toepast. Men heeft vastgesteld dat 80-90% van het maximale therapeutische voordeel dat verkregen kan worden, bereikt wordt met lage doses ICS (200-250 µg fluticasonpropionaat of equivalent, ongeacht de ernst van astma, zie ook Tabel 1. Inhalatiecorticosteroïden (GINA 2020)²³.

Kinderen van 6 tot 11 jaar

GINA 2019 stelt voor

- een gemiddelde dosis « ICS + LABA » *continu* en een SABAzó *nodig*
- of een tritherapie (zie Plaats van LAMA's infra).

Plaats van LAMA's

GINA

GINA stelt tiotropium voor als behandelingsoptie, in aanvulling op een lage dosis ICS + LABA (tritherapie), bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

Commentaar van het BCFI

- De gegevens over de werkzaamheid van een tritherapie ICS + LABA + LAMA in vergelijking met een behandeling met ICS + LABA zijn niet eenduidig: sommige studies tonen een klein voordeel aan op exacerbaties en longfunctie, andere niet. Er is geen positief effect aangetoond op de levenskwaliteit¹⁹⁻²⁴.
- Twee in 2019 gepubliceerde studies vergeleken de werkzaamheid van een tritherapie ten opzichte van een lage dosis ICS +

LABA (TRIMARAN-studie) en een gemiddelde dosis ICS + LABA (TRIGGER-studie) op de exacerbaties. Tritherapie is werkzaam dan bitherapie met een lage dosis ICS, maar de klinische relevantie van dit voordeel is twijfelachtig. Tritherapie is niet werkzaam gebleken dan bitherapie met een gemiddelde dosis ICS. Er zijn geen relevante gegevens over andere klinische criteria zoals symptomen of levenskwaliteit.

Stap 5: onvoldoende controle bij gemiddelde dosis "ICS + LABA"

Bij onvoldoende controle met een gemiddelde dosis "ICS + LABA" is het raadzaam om naar **een specialist te verwijzen**. Er kunnen hoge doses "ICS + LABA" aangeboden worden. De risico-batenverhouding van andere aanvullende behandelingen (monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden) is niet altijd duidelijk. Gina merkt op dat het risico op anafylactische reactie en overlijden bij desensibilisatie kan optreden ongeacht de ernst van de astma; het gebruik bij ernstige vormen van astma is controversieel.

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar

- Als de patiënt nog steeds symptomen en exacerbaties heeft, ondanks een goede therapietrouw bij een behandeling zoals voorgesteld in stap 4, kan een hoge dosis ICS + LABA aangeboden worden.
- Het is raadzaam om het advies van een specialist te vragen om een aanvullende behandeling te overwegen: monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden.

Conclusie

- De aanbeveling van *GINA 2019* stelt de basis voor de behandeling van licht astma in vraag, door SABA *zo nodig* af te raden en "ICS + formoterol" *zo nodig* voor te stellen.
- Er zijn echter patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties (stap 1) die voldoende gecontroleerd kunnen worden met alleen SABA *zo nodig*. Er is bij deze patiënten nog geen studie uitgevoerd naar de werkzaamheid van de nieuwe strategie.
- Bij een risicofactor voor exacerbaties (stap 2) is een ICS essentieel. Continu gebruik vermindert dit risico en zorgt voor een betere symptoomcontrole dan gebruik *zo nodig*. Het zou nuttig zijn als de door *GINA* voorgestelde strategie ("ICS + formoterol" *zo nodig*) onderworpen wordt aan meer onderzoek op het vlak van symptoomcontrole en levenskwaliteit.
- De SMART-strategie uit stap 3 lijkt interessant en zou het risico op exacerbaties verminderen. Dit moet bevestigd worden, vooral voor de andere klinische eindpunten (symptomen en levenskwaliteit).
- De andere behandelingen (LTRA, tiotropium, monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden) werden onderzocht in minder studies en zijn geen eerste keuze. De risico-batenverhouding van sommige van deze behandelingen is onduidelijk.

Tabel 1. Inhalatiecorticosteroiden (GINA 2020)

ICS	Dagelijkse dosis (µg)		
	Laag	Gemiddeld	Hoog
Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar			
Beclometasondipropionaat	100-200	>200-400	>400
Budesonide	200-400	>400-800	>800
Fluticasonpropionaat	100-250	>250-500	>500
Kinderen van 6 tot 11 jaar			
Beclometasondipropionaat	50-100	>100-200	>200
Budesonide	100-200	>200-400	>400
Fluticasonpropionaat	50-100	>100-200	>200
Kinderen tot 5 jaar			
Beclometasondipropionaat dosisaerosol	50 ≥ 5 jaar	/	/
Budesonide vernevelaar	500 ≥ 1 jaar	/	/
Fluticasonpropionaat dosisaerosol	50 ≥ 4 jaar	/	/
Fluticasonpropionaat inhalatiepoeder	Onvoldoende bestudeerd		

Lijst met gebruikte afkortingen/woordenlijst

ESW (één seconde waarde) of FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*): maximale hoeveelheid lucht die in één seconde uitgeademd kan worden.

ICS: inhalatiecorticosteroiden

LABA: langwerkend β_2 -mimeticum of *long-acting β_2 -agonist*

LAMA: langwerkende anticholinergica of *long-acting muscarinic antagonist*

LTRA: leukotrieenreceptorantagonisten

OCS: orale corticosteroïden

SABA: kortwerkend β_2 -mimeticum of *short-acting β_2 -agonist*

SAMA: kortwerkende anticholinergica of *short-acting muscarinic antagonist*

SCIT: subcutane immunotherapie of *subcutaneous immunotherapy*

SLIT: sublinguale immunotherapie of *sublingual immunotherapy*

SMART: *single maintenance and rescue therapy*

Algemene bronnen

- GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- GINA 2020 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf

Specifieke bronnen

1 Diagnose en behandeling van astma bij volwassenen : levenslang ? *Minerva* 2017;16:218-21. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2139>

2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>

3 British guideline on the management of asthma July 2019 <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>

4 Traitement de l'asthme léger. *La Revue Prescrire* 2020; 40(439):359-63

5 Reddel HK, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management *European Respiratory Journal* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

6 O'Byrne, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378

7 Bateman, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275

8 Amrol DJ. As-Needed Inhaled Steroids plus Long-Acting Bronchodilators for Mild Asthma *NEJM Journal Watch* 2018, May 22.

<https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>

9 Stanbrook MB. As-needed budesonide-formoterol was noninferior to maintenance budesonide for exacerbations in mild asthma *ACP Journal Club* 2018, September 18. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-6-031

10 Beasley R, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma, May 23, 2019 *N Engl J Med* 2019;380:2020-30 DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

11 Wong GWK. How Should We Treat Patients with Mild Asthma? *N Engl J Med* 2019;380:2064-66 DOI: 10.1056/NEJMe1905354

12 Hardy et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)

13 Amrol DJ. Can Mild Asthma Be Managed with Only As-Needed Inhaled Steroids Plus a Bronchodilator? *NEJM Journal Watch* 2019, September 26. <https://www.jwatch.org/na49830/2019/09/26/can-mild-asthma-be-managed-with-only-needed-inhaled>

14 Chevalier P. Quel est le bénéfice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en cas d'asthme *Minerva* 15 juin 2018. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/553>

15 Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.276915 RCT/16: formoterol

16 Thien F. Review: SMART reduces asthma exacerbations compared with other controller and relief therapy regimens *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-005

17 Krishnan J, Au DH. Time to Converge FDA Decisions and Evidence Syntheses for Long-Acting Muscarinic Antagonists and SMART in Guidelines for the Treatment of Asthma. *JAMA* 319(14):1441-3. doi:10.1001/jama.2018.2029

18 SMART-methode: minder exacerbaties bij patiënten met persisterend astma? *Minerva* 2019, 15 februari. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20433>

19 Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.2757

20 Thien F. Review: In uncontrolled, persistent asthma, adding LAMAs to inhaled corticosteroids reduces exacerbations *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-004

21 Van Meerhaeghe A. Een langwerkend anticholinergicum of een langwerkend bèta-2-mimeticum toevoegen aan de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden? *Minerva* 2016;15:68-72. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2028>

22 Van Meerhaeghe A. Chronisch astma bij kinderen: langwerkende bèta-2-mimetica toevoegen aan inhalatiecorticosteroïden? *Minerva* 2016, 15 september. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20303>

23 Beasley R. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7. doi:

10.1164/rccm.201810-1868CI

24 Chevalier P. Tiotropium pour traiter l'asthme? *Minerva* 2015, 15 september. minerva-ebm.be/NL/Analysis/10244

25 Virchow J, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials *The Lancet* 2019. Published Online September 30 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)

26 Drazen JM, Harrington D. New Biologics for Asthma. *NEJM* 2018, published online May 21. doi: 10.1056/NEJMe1806037

27 Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *ACP* 2018, 21 Aug. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-4-017

28 Enrichir et mettre à jour sa panoplie pour mieux soigner *La Revue Prescrire* 2020;40 (435):32.

29 Désensibilisation dans l'asthme allergique, *Rev Prescrire* 2019; 39 (425), 210-211

30 Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Juryrapport van de RIZIV consensusvergadering, mei 2017.

31 Van Meerhaeghe A. Effectiviteit van azithromycine op vlak van exacerbaties en levenskwaliteit bij ongecontroleerd astma ondanks een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica? *Minerva* 2018, 15 november. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20419>

32 Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.

33 Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet* 2017, Published online July 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)

Goed om te weten

COVID-19: vroeg starten van hydroxychloroquine bij ambulante patiënten beïnvloedde het symptoomverloop niet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht de werkzaamheid van hydroxychloroquine (HCQ) bij 423 **ambulante, volwassen patiënten met beginnende symptomen van COVID-19** (vooral hoesten, koorts, ademnood, hoofdpijn, keelpijn, vermoeidheid, spierpijn) [Annals of Internal Medicine, online 16 juli 2020]¹. HCQ werd gestart binnen de 4 dagen na de start van de symptomen (bij 40% van de patiënten binnen de 24 uur). Alle patiënten hadden symptomen wijzend op COVID-19 aan de start van de studie. Slechts bij 58% van de patiënten werd de diagnose bevestigd (PCR-testen waren toen beperkt beschikbaar), bij de andere patiënten was de diagnose waarschijnlijk (recent contact met een door PCR bevestigde COVID-19 patiënt) of vermoedelijk.

- Na 14 dagen was er tussen de HCQ-groep en de placebogroep **geen relevant verschil in de ernst van de symptomen (primair eindpunt)**: een verschil van 0,2 punten op een 10-punt visueel analoge schaal in het voordeel van HCQ (statistisch niet significant).
- Na 14 dagen vertoonde 24% van de patiënten in de HCQ-groep nog symptomen, versus 30% in de placebogroep (statistisch niet significant).
- De incidentie van hospitalisatie (4% in de totale groep) of overlijden (0,4% in de totale groep) verschilde statistisch gezien evenmin tussen de groepen. Er waren in de HCQ-groep 4 COVID-19-gerelateerde hospitalisaties (+ 1 niet-gehospitaliseerd COVID-19 gerelateerd overlijden) ten opzichte van 8 COVID-19 gerelateerde hospitalisaties (waarvan 1 overlijden in het ziekenhuis) in de placebogroep (statistisch niet significant).
- Ongewenste effecten waren frequenter in de HCQ-groep (43% vs. 22%, vooral gastro-intestinale ongewenste effecten, geen melding van ernstige ongewenste effecten).
- De HCQ-groep kreeg 800 mg HCQ (als sulfaat), gevolgd door 600 mg na 6 à 8 uur, en dan 600 mg eenmaal per dag de 4 daaropvolgende dagen (in totaal 5 dagen behandeling).
- Bedenkingen van het BCFI: het ging hier om een vrij jonge (mediane leeftijd 40 jaar) en over het algemeen gezonde populatie: ongeveer 30% had onderliggend lijden (vooral astma, hypertensie en diabetes). Het gebrek aan PCR-bevestiging in de volledige onderzoekspopulatie, en het tijdens de studie aanpassen van het primair eindpunt zijn zwakheden van deze overigens sterke studie.

Conclusie van het BCFI

Deze gerandomiseerde studie bij ambulante, niet-ernstig zieke, volwassen patiënten (waarvan velen geen belangrijke co-morbiditeit hadden) met beginnende symptomen van COVID-19 toont geen beschermend effect van HCQ. Deze studie voegt zich bij andere tot nu toe gepubliceerde (en peer reviewed) gerandomiseerde studies, alle met negatieve resultaten.

- **In de ambulante zorg:**
 - Een recent gepubliceerde studie bij ambulante patiënten met **milde COVID-19**, maar niet-geblindeerd en met virusklaring als primair eindpunt, toonde geen beschermend effect van HCQ².
 - Een studie waarin HCQ **preventief** werd toegediend **bij asymptomatische patiënten na een “matige” of “hoogrisico”-blootstelling aan het SARS-COV2-virus (post-exposure profylaxe)** toonde geen bescherming met HCQ (zie ons “Goed om te weten”-bericht in Folia juli 2020).
- **In het ziekenhuis (buiten intensieve zorgen):**
 - Een recent gepubliceerde studie, bij gehospitaliseerde patiënten met **milde tot matig ernstige COVID-19** (40% kreeg zuurstof), toonde geen effect van HCQ (al dan niet in associatie met azithromycine) op de klinische evolutie ten opzichte van de standaardzorg; verlenging van het QT-interval en stijging van de leverenzymen waren frequenter in de behandelde groepen³.
 - Eerder toonde een studie bij **gehospitaliseerde patiënten met milde COVID-19** evenmin een beschermend effect (zie ons “Goed om te weten”-bericht in Folia mei 2020, deze studie werd op 6 mei gepubliceerd in British Medical Journal).

Deze studies, ook al hebben ze hun beperkingen, geven nog steeds geen enkele aanwijzing van werkzaamheid van HCQ bij patiënten met beginnende symptomen van COVID-19, noch preventief bij asymptomatische patiënten na een hoogrisicocontact. Over het effect van HCQ bij **ernstige zieke, gehospitaliseerde patiënten** is het wachten op de publicatie, na

peer-review, van de gerandomiseerde studies met HCQ. Voorlopige aankondigingen van twee studies stellen dat de resultaten negatief zijn (zie persberichten Recovery-studie en NIH-studie).

Specifieke bronnen

1. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A Randomized Trial *Annals of Internal Medicine* online, 16 juli 2020 (doi:10.7326/M20-4207), met editoriaal (doi: 10.7326/M20-5041). Bespreking in *La Revue Prescrire*
2. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial *Clinical Infectious Diseases* online, 16 juli 2020 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>). Bespreking in *La Revue Prescrire*
3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 *New England Journal of Medicine* online, 23 juli 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2019014). Bespreking in *La Revue Prescrire*

Goed om te weten

Het “supplement bij het remgeld” dat van toepassing was voor sommige specialiteiten, is sinds 1 juli 2020 geschrapt

Voor sommige specialiteiten betaalde de patiënt een “supplement bij het remgeld”, soms ook “veiligheidsmarge” genoemd. **Het RIZIV heeft dit “supplement bij het remgeld” sinds 1 juli 2020 geschrapt: zie bericht van het RIZIV van 30/06/20 > “Schrapping van de veiligheidsmarge voor geneesmiddelen”.** De specialiteiten waarvoor de patiënt een “supplement bij het remgeld” moest betalen (symbool  op onze website), waren specialiteiten waarvoor een “goedkoop” alternatief met hetzelfde actieve bestanddeel bestond en die niet of onvoldoende in prijs waren gedaald.

Er zijn dus geen specialiteiten meer met symbool . Sinds 1 juli zijn er enkel de indelingen “goedkoop” (symbool  op onze website) en “niet goedkoop” (symbool  op onze website) bij een terugbetaald geneesmiddel. Voor de specialiteiten die vóór 1 juli 2020 een supplement hadden, is de prijs verminderd tot de vergoedingsbasis.

Het schrappen van het “supplement bij het remgeld” wijzigt voor de voorschrijver niets aan de basisprincipes van “goedkoop voorschrijven”. Hij/zij kan dit doen door ofwel een “goedkoop” geneesmiddel voor te schrijven (symbool  op onze website) ofwel door het op stofnaam voorschrijven van een geneesmiddel (indien het opgenomen is in het referentietrugbetalingssysteem). Voor meer informatie: zie RIZIV-website.

Recente informatie augustus 2020: trifaroteen, Mama Natura® Dento, estradiol + cyproteron, ijzer + foliumzuur, lactitol, nicotinamide, erythromycine siroop, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- trifaroteen
- Mama Natura® Dento

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- estradiol + cyproteron
- ijzer + foliumzuur
- lactitol
- nicotinamide

Andere wijzigingen

- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's
- erythromycine siroop

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

trifaroteen (Aklief®▼)

Trifaroteen (Aklief®▼, crème (pomp), hoofdstuk 15.5.4.) is een agonist van de retinoïnezuurreceptoren die geïndiceerd is voor de lokale behandeling van acne ter hoogte van het gelaat en de romp (synthese SKP).

Commentaar van het BCFI: trifaroteen is een retinoïd voor lokaal gebruik dat even werkzaam lijkt en hetzelfde risicoprofiel lijkt te hebben als tretinoïne en adapaleen. Voor een overzicht van de aanpak van acne, zie Repertorium 15.5. Acne.¹⁻³

Werkzaamheid

- In vergelijking met placebo vermindert trifaroteen acne ter hoogte van het gelaat en de romp.
- Trifaroteen werd niet vergeleken met andere lokale of orale behandelingen van acne.

Veiligheid

- Het gebruik van trifaroteen is volgens de SKP gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. De risico's van trifaroteen en andere lokale retinoïden zijn gezien de zeer beperkte resorptie waarschijnlijk zeer klein, maar uit voorzorg wordt het gebruik ervan afgeraden [zie Repertorium 15.5.4.]. Dit in tegenstelling tot de orale retinoïden die omwille van teratogeniteit absoluut gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap [zie ook Folia februari 2019].
- De meest frequente (1-10%) ongewenste effecten zijn: huidirritatie, zonnebrand en pruritus, met een piek rond de vierde week van de behandeling. Gebruik van een vochtinbrengende crème en zo nodig zonbescherming wordt aanbevolen van bij het begin van de behandeling.

Dosering 1 applicatie p.d.

Kostprijs 42€ voor een tube van 75 g, niet terugbetaald op 1 augustus 2020.

Mama Natura® Dento

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: de specialiteit Mama Natura® Dento (hoofdstuk 20.4.) is een homeopathisch geneesmiddel voor oraal gebruik bij symptomen die optreden tijdens het doorkomen van tanden (synthese SKP). Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten nog steeds geen evidentie dat ze werkzamer zijn dan placebo [zie Folia januari 2018].⁴

Veiligheid: dit geneesmiddel bevat onverdunde lactose.

Kostprijs: 10,95€ niet terugbetaald op 1 augustus 2020.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

estradiol + cyproteron (Climen®)

De associatie estradiol + cyproteron (Climen®, hoofdstuk 6.3.4.) voor hormonale substitutietherapie in de menopauze wordt uit de handel genomen. De risico-batenverhouding van deze associatie was twijfelachtig. Voor de behandeling van menopauzale klachten, zie Repertorium 6.3. Menopauze en hormonale substitutie.

ijzer + foliumzuur (Gestiferrol®)

De associatie ijzer + foliumzuur (Gestiferrol®, hoofdstuk 14.1.1.) wordt uit de handel genomen. Het was de enige specialiteit die als geneesmiddel geregistreerd was en de juiste hoeveelheid foliumzuur bevatte voor de preventie van neuraalbuisdefecten bij zwangere vrouwen zonder risicofactoren [zie ook Repertorium 14.2.2.6. Foliumzuur]. Foliumzuur 0,4 mg is nog steeds beschikbaar als voedingssupplement. IJzersuppletie wordt niet routinematig aanbevolen bij zwangere vrouwen. Andere specialiteiten op basis van ijzer zijn beschikbaar [zie Repertorium 14.1.1. IJzer].

Lactitol (Importal®)

Lactitol (Importal®, hoofdstuk 3.5.3.1.) wordt uit de handel genomen. Het was geïndiceerd voor de behandeling van obstipatie en hepatische encefalopathie. Voor obstipatie bestaan er veel alternatieven [zie Repertorium 3.5. Laxativa]. Voor hepatische encefalopathie is lactulose een alternatief [zie Repertorium 3.5.3.1. Lactitol, lactulose en sorbitol].

nicotinamide (Ucemine PP®)

Nicotinamide (vitamine B₃ of PP) (Ucemine PP®, hoofdstuk 14.2.2.3.) wordt uit de handel genomen. Het werd bij pellagra gebruikt, maar meestal bestaat er bij pellagra een multiële deficiëntie, en is toediening van een vitamine B-complex aangewezen (het combinatiepreparaat Becozyme® of een voedingssupplement dat de verschillende B-vitamines bevat).

Andere wijzigingen

erythromycine siroop (Erythrocin®)

Erythromycine is opnieuw beschikbaar als siroop (Erythrocin®, hoofdstuk 11.1.2.1.) voor de behandeling van bepaalde infecties (synthese SKP). Voor deze indicaties is erythromycine geen eerste keuze meer. Wanneer macroliden aangewezen zijn, hebben neomacroliden vaak de voorkeur, vanwege een betere absorptie en minder frequente ongewenste effecten [zie Repertorium 11.1.2. Macroliden]. De plaats van de macroliden is in het algemeen beperkt [zie BAPCOC-gids].

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

- Zie Folia december 2019 voor meer informatie over deze programma's.
- Eltrombopag (Revolade®), tafamidis (Vyndaqel®▼) en risankizumab (Skyrizi®▼) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) en de associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, nog niet gecommercialiseerd, zijn goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Revolade®, Vyndaqel®, Skyrizi®, Kalydeco® en associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor.

Bronnen

1 Akliel® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Trifarotène (Akliel®) - un nouveau rétinoïde topique dans l'acné. Med Lett Drugs Ther. 2019 Dec 16;61(1587):195-7

3 Trifarotene (Akliel®) - A New Topical Retinoid for Acne. JAMA. 2020; 323(13):1310-1311.

4 Mama Natura® Dento - Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelenbewaking: spontaan melden van ongewenste effecten

Volgende items komen aan bod.

- Wat is geneesmiddelenbewaking en wat is het doel?
- Spontaan-meldingssysteem
- Wat melden?
- Hoe melden?
- Wie kan melden?

Wat is geneesmiddelenbewaking en wat is het doel?

Geneesmiddelenbewaking betreft de detectie, evaluatie en opvolging van **ongewenste effecten** van geneesmiddelen nadat ze op de markt zijn gebracht. Geneesmiddelenbewaking is belangrijk om het veiligheidsprofiel beter te definiëren. De klinische (meestal gerandomiseerde) studies die worden uitgevoerd om een vergunning van een geneesmiddel te bekomen (de “registratie”) hebben immers beperkingen: relatief gering aantal patiënten geïncludeerd, geselecteerde patiëntenpopulatie, beperkte tijdsduur. **Het doel van geneesmiddelenbewaking** is dan ook om zeldzame ongewenste effecten te detecteren en om gegevens te verzamelen over gebruik bij patiënten die niet of slechts heel beperkt waren ingesloten in de klinische studies (bv. ouderen, patiënten met belangrijke comorbiditeit). Geneesmiddelenbewaking is ook belangrijk om ongewenste effecten te detecteren die optreden ten gevolge van bijvoorbeeld medicatiefouten of gebruik buiten de in de SKP vermelde indicaties (*off label*-gebruik). Bij de aanpak van COVID-19 bijvoorbeeld werden en worden geneesmiddelen gebruikt die niet in deze indicatie zijn onderzocht, en waarvan het veiligheidsprofiel in deze indicatie niet bekend is; meldingen zijn belangrijk om eventuele ongewenste effecten die optreden in deze indicatie te detecteren.¹

Spontaan-meldingssysteem

Het **spontaan melden van ongewenste effecten aan een geneesmiddelenbewakingscentrum** (dat in België deel uitmaakt van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, FAGG) is de meest eenvoudige manier om gegevens over het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel te verzamelen. De nationale geneesmiddelenbewakingscentra in de Europese Unie werken nauw samen met het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA, *European Medicines Agency*) dat tevens een coördinerende rol heeft.² De gegevens uit de spontane meldingen worden getoetst aan de meldingen verzameld in andere landen of aan gegevens uit de literatuur. Zo kunnen “**signalen**” (d.w.z. informatie over een ongewenste gebeurtenis, nieuw of weinig gedocumenteerd, dat mogelijk veroorzaakt is door het geneesmiddel en dat bijkomend onderzoek vereist) worden gegenereerd. Deze signalen worden dan verder geëvalueerd, op nationaal en/of Europees niveau, en kunnen leiden tot **maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen**. Dit kan gaan over het beter definiëren van de voorzorgsmaatregelen, nieuwe contra-indicaties, beperking van de indicaties, of zelfs, zij het heel zelden, terugtrekking van de markt. Soms worden enkel de SKP's aangepast, soms worden de zorgverstrekkers geïnformeerd via bijkomende kanalen: bericht op de website van het FAGG, een Flash VIG-news (voor meer info, klik hier), een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*, voor meer info, klik hier). Een signaal kan ook leiden tot starten van post-marketingstudies om een specifiek risico beter te definiëren.

Ook in de publicaties van het BCFI wordt informatie gegeven: in de Folia worden belangrijke nieuwe maatregelen aangekondigd, en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt geüpdatet in functie van relevante nieuwe informatie.

Ter info: in 2019 werden 97 signalen geïdentificeerd op Europees niveau, 35 ervan hebben geleid tot een aanpassing van de SKP en van de bijsluiter voor het publiek.³

Naast de noodzaak te beschikken over een voldoende aantal meldingen, is ook de **kwaliteit van de meldingen van belang**. Voor een goede kwaliteit is volgende informatie essentieel: de tijdsrelatie tussen de inname van het geneesmiddel en het ongewenst effect, de comedicatie en comorbiditeit, de evolutie na stoppen van het geneesmiddel en het resultaat van een eventuele “rechallenge”, d.w.z. het opnieuw starten (waar dit aanvaardbaar is of indien accidenteel gebeurd) van het verdachte geneesmiddel.

Een spontaan-meldingssysteem heeft evenwel **beperkingen**. Zo is het vanwege de onvermijdelijke onderrapportering niet mogelijk om op basis van spontane meldingen de incidentie van ongewenste effecten te bepalen. Post-marketingstudies (d.w.z. studies die worden uitgevoerd nadat de vergunning voor een geneesmiddel is toegekend) kunnen de gegevens aanvullen en beter het risico kwantificeren. Het gaat daarbij meestal om observationele studies (goede *real life*-gegevens, maar nadeel van bias en *confounding factors*), slechts zelden om gerandomiseerde studies (beste bewijskracht maar nadeel van relatief gering aantal patiënten en geselecteerde patiëntenpopulatie, zoals hoger vermeld).

Wat melden?

Men kan alle medische events melden die men van belang acht of die abnormaal lijken binnen de context van het gebruik van een geneesmiddel, ook al is een causaal verband tussen het event en het geneesmiddel onzeker. Volgende ongewenste effecten zijn echter in het bijzonder het melden waard.

- **Ernstige effecten:** levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname tot gevolg; effecten met significante of blijvende invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
- **Onverwachte effecten:** effecten waarvan de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat in de SKP of de bijsluiter van het verdachte geneesmiddel wordt vermeld.
- Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst abnormaal zijn.
- **Effecten die optreden in specifieke situaties:** na toediening van het geneesmiddel aan *kwetsbare groepen*, bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen; na toediening van vaccins; bij overschakelen van een “origineel” naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd; na toediening van een geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring (aangeduid met het symbool ▼, zie “+ meer info”), en in geval van *oneigenlijk gebruik* of *off-label* gebruik.

Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking vraagt om ook “**medicatiefouten**”, al dan niet geassocieerd met een ongewenst effect, te melden. Het doel van die meldingen is niet om de persoon die de vergissing begaan heeft te beschuldigen, maar om te onderzoeken wat de oorzaak is en te bekijken hoe deze vergissing kan vermeden worden bij andere gezondheidszorgbeoefenaars, teneinde de kwaliteit van de zorg en de veiligheid voor patiënten te verbeteren.

De meldingen aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking worden vertrouwelijk behandeld.

Via de website www.adrreports.eu van het EMA kunnen de meldingen worden geraadpleegd die opgenomen zijn in de databank *Eudravigilance*, dit is de databank waarin alle meldingen op Europees niveau worden gecentraliseerd.

Hoe melden?

Begin 2020 werd een nieuw meldingssysteem voor het online melden van vermoede ongewenste effecten gelanceerd door het FAGG. Melden kan via www.eenbijwerkingmelden.be. Het systeem biedt enkele nieuwe functionaliteiten, onder andere de mogelijkheid om zich te identificeren met de elektronische identiteitskaart, de beschikbaarheid van uitvallijsten, en de mogelijkheid om eerder gestuurde meldingen te zien.

Medicatiefouten die hebben geleid tot een ongewenst effect, kunnen gemeld worden via bovenvermelde website. Medicatiefouten waarbij geen ongewenst effect vastgesteld werd, kunnen gemeld worden via medication-errors@fagg.be [zie ook website FAGG].

Wie kan melden?

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen, alsook patiënten zelf (en hun naasten) kunnen ongewenste effecten melden.

Algemene bronnen

- Website van het Uppsala Monitoring Centre (UMC), het centrum van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) met als taak het promoten van veilig gebruik van geneesmiddelen. Via <https://www.who-umc.org/> Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking is lid van dit WGO-programma.
- Het BCFI publiceerde, in samenwerking met het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking, **dee-learning « Melden van ongewenste effecten »**. Er is accreditering voorzien voor artsen en (ziekenhuis)apothekers. Voor de BCFI-e-learnings is een eenmalige registratie verplicht.

Specifieke bronnen

1 Coronavirus: melden van bijwerkingen, ook voor patiënten die lijden aan COVID-19. FAGG. Bericht van 24/04/20, via https://www.fagg.be/nl/news/coronavirus_melden_van_bijwerkingen_ook_voor_patienten_die_lijden_aan_covid_19

2 Pharmacovigilance: overview. EMA. Via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

3 Annual Report 2019. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

Colofon

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

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

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.