

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2024

FOCUS

QT-verlenging in de praktijk - Kernboodschappen

Wat zijn de risicofactoren voor verlenging van het QT-interval? Welke voorzorgen kan je nemen? We bekijken het in dit artikel.

Update over twee tritherapieën in de pneumologie, 5 jaar na hun commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na de commercialisering: Vergeleken met een bitherapie lijken tritherapieën de exacerbaties iets te verminderen bij een beperkte populatie van patiënten met COPD (Trimbow® en Trelegy®) of astma (Trimbow®).

Antivirale middelen tegen hepatitis C Maviret® en Vosevi®: stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Er zijn geen nieuwe gegevens sinds ons artikel in de *Folia van april 2023*. Direct antivirale middelen zijn bewezen werkzaam in het klaren van het hepatitis C virus en kunnen mogelijk ook de incidentie van cirrose, leverkanker en sterfte verminderen.

De verschillende begeleidingsgesprekken Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG)

Welke GGG's kun je momenteel als arts of apotheker voorstellen aan je patiënten? Op wie zijn ze gericht en wat is het doel van die GGG's? We geven je een overzicht!

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- berotralstat (Orladeyo®▼)
- mavacamten (Camzyos®▼)
- ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

Nieuwigheden in de oncologie

- dostarlimab (Jemperli®▼)
- ivosidenib (Tibsovo®▼)

Nieuwigheden in de eerste lijn

- atomoxetine (Atomoxétine Arega®)
- lactobacillus gasseri + lactobacillus rhamnosus (Intigyne®)
- naldemedine (Rizmoic®)

Nieuwe indicaties

- bempedoïnezuur en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nilemdo®▼ en Nustendi®▼)
- dupilumab (Dupixent®)
- risankizumab (Skyrizi®)

Voorschriften

- minoxidil 5%

Stopzettingen van commercialisatie

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Terugbetalingen

- atogepant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Stopzettingen van terugbetaling

- tasonermine (Beromun®)

GENEESMIDDELENBEWAKING**PPI's en risico van ernstige infecties bij jonge kinderen**

Het gebruik van PPI's bij jonge kinderen was in een Franse cohortstudie geassocieerd met een verhoogd risico van ernstige infecties (o.a. respiratoire, NKO- en gastro-intestinale infecties) ten opzichte van gebruik van H₂-antihistaminica of antacida. De indicaties voor gebruik van PPI's bij zuigelingen zijn heel beperkt.

Minoxidil: risico van overmatige haargroei bij jonge kinderen na huid-huid-contact

Enkele jonge kinderen van wie de vader een lokale minoxidiloplossing gebruikte omwille van alopecie, ontwikkelden overmatige haargroei ter hoogte van onder andere de benen. Er gebeurde waarschijnlijk overdracht via de huid van de vader naar het kind. Voorzorgsmaatregelen laten toe om overdracht naar andere personen te vermijden.

QT-verlenging in de praktijk - Kernboodschappen

Verlenging van het QT-interval kan leiden tot mogelijk fataal verlopende ventrikularitmieën: *torsades de pointes*. Daarom is er veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Een lang QT-interval wordt gedefinieerd als een **QTc-waarde > 450 ms (man) of > 460 ms (vrouw)**.

Torsades de pointes treden niet systematisch op na inname van een QT-verlengend geneesmiddel. Het risico varieert naargelang de aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals inname van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect, elektrolytenstoornissen en hartlijden. Bij patiënten met meerdere risicofactoren dienen geneesmiddelen met risico op QT-verlenging vermeden te worden.

Inleiding

Wat is de klinische relevantie van de QT-verlengingen die gemeld worden in de praktijk en hoe pak je ze best aan? Hierover is weinig bekend. In dit artikel gaan we hier verder op in en geven we een update van ons Folia-artikel van november 2012. We focussen ons op de aanpak van dit risico in de praktijk.

Ter herinnering: bij het interpreteren van het QT-interval moet rekening worden gehouden met de hartslag. Daarom wordt de QTc-waarde gebruikt, dat is de waarde gecorrigeerd naar 60 slagen per minuut. Deze waarden worden meestal automatisch berekend. Er is nog steeds veel onzekerheid over de impact van een verlengd QT-interval: de beschikbare gegevens zijn afkomstig van *case reports* en kleine observationele studies. Er is weinig geweten over de incidentie van door geneesmiddelen veroorzaakte *torsades de pointes* in de algemene bevolking.¹

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*: ^{1, 2, 3}

- **Leeftijd > 65 j;**
- **Vrouwelijk geslacht;**
- **Hartlijden:** hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok.
- **Elektrolytenstoornissen:** hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie.
Wees erop bedacht dat deze elektrolytenstoornissen veroorzaakt kunnen worden door medicatie (diuretica, laxativa,...), diarree, braken of verminderde nier- of leverfunctie.
- **Schildklierandoening;**
- **Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen;**
- **Congenitaal lang QT-syndroom** of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.

Geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is

In de onderstaande tabel zijn de geneesmiddelen opgenomen die een bewezen risico van QT-verlenging, en dus *torsades de pointes* (TdP) kunnen geven. De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst "Known risk of TdP" op de website van CredibleMeds® en op de lijst "High risk" in *Stockley's Drug Interactions*. Voor geneesmiddelen met symbool ▼, en voor de geneesmiddelen die enkel aanwezig zijn op de Belgische markt wordt de SKP gevolgd.

Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een "mogelijk" risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk. Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen inschatten, deze geneesmiddelen werden niet in deze tabel opgenomen. Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.

Cardiovasculair systeem
Amiodaron (zelden <i>torsades de pointes</i>)
Disopyramide
Flecainide
Ivabradine
Ranolazine
Sotalol
Vernakalant
Gastro-intestinaal stelsel
Domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag)
Ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere 5HT ₃ -antagonisten
Hormonaal stelsel

Tertipressine
Pijn en koorts
Methadon
Osteo-articulaire aandoeningen
Hydroxychloroquine
Zenuwstelsel
<u>Antipsychotica:</u> • droperidol • haloperidol • levomepromazine • pimozide • sertindol • sulpiride <u>Antidepressiva:</u> • escitalopram • citalopram <u>Middelen bij ADHD en narcolepsie:</u> • guanfacine • pitolisant <u>Ziekte van Alzheimer:</u> • donepezil • mogelijk galantamine
Infecties
<u>Macroliden:</u> • azitromycine • claritromycine • erytromycine • roxitromycine <u>Chinolonen:</u> • ciprofloxacin • levofloxacin • moxifloxacin • mogelijk ook norfloxacin • mogelijk ook ofloxacin <u>Bedaquiline</u> <u>Azoolderivaten:</u> • fluconazol • mogelijk ook itraconazol • mogelijk ook posaconazol • mogelijk ook voriconazol <u>Antimalariamiddelen:</u> • artemether + lumefantrine • kinine <u>Pentamidine</u> <u>Middelen tegen retrovirussen (HIV):</u> • mogelijk atazanavir • mogelijk fostemsavir • mogelijk lopinavir • mogelijk rilpivirine • mogelijk associaties van deze middelen Zie ook : https://www.hiv-druginteractions.org/
Immuniteit
Hydroxyzine
Voor de meest recente biologische geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).
Antitumorale middelen

Platinumderivaten:

- oxaliplatine

Monoklonale antilichamen:

- inotuzumab ozogamicine

Diverse antitumorale middelen:

- anagrelide
- arseentrioxide
- panobinostat

Proteïnekinase-inhibitoren: bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib

Voor de meest recente antitumorale geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).

Anesthesie

Propofol

Diverse geneesmiddelen

Berotrastat

Risicosituaties en voorbeelden

- Het risico op *torsades de pointes* neemt toe met de **dosis**, een te snelle dosisverhoging of hoge plasmaconcentraties (bijvoorbeeld te snelle infusies). Dit risico neemt vaak af wanneer de dosis wordt verlaagd en is meestal reversibel na stoppen van de behandeling.¹
- Combinatie van **meerdere QT-verlengende geneesmiddelen**; ^{1,4}
- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel of voedingsmiddel of voedingsmiddel dat diens metabolisme inhibeert** ^{1,4}
- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytstoornissen** (bv. diuretica) **kan veroorzaken**.¹
- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddelen met een bradycardiserend geneesmiddel** (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer). De β -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect.¹

Voorzorgsmaatregelen en voorbeelden

- Vermijd het voorschrijven van QT-verlengende geneesmiddelen: als er verschillende opties beschikbaar zijn, opteer dan voor het geneesmiddel dat het QT-interval niet verlengt.
- **Corrigeer indien mogelijk de risicofactoren** vooraleer de behandeling te starten en volg ze nadien goed op.¹
- Systematische ECG-monitoring bij starten van een QT-verlengend geneesmiddel is niet realistisch. Het verdient echter wel de voorkeur om een **ECG** in te plannen **voor en tijdens de behandeling bij patiënten met meerdere risicofactoren**.^{1,2,4}
- Hoewel QT-verlenging over het algemeen asymptomatisch is, is er risico op ontstaan van *torsades de pointes*. Het is daarom belangrijk om de **patiënt te wijzen op de alarmsignalen van torsades de pointes** bij het voorschrijven van risicovolle geneesmiddelen: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, ...^{1,4} Bij optreden van dergelijke symptomen moet het verdachte geneesmiddel worden gestopt, het ECG moet worden gecontroleerd en eventuele onderliggende risicofactoren (hypokaliëmie, bradycardie,...) moeten worden gecorrigeerd.
- Als het QTc-interval verlengd is maar kleiner dan 500 msec, **wordt de dosis van het verdachte geneesmiddel verlaagd of wordt er overgeschakeld naar een ander geneesmiddel**.¹
- **Vanaf een QTc-interval > 500 msec wordt het verdachte geneesmiddel best gestopt.**

Kort samengevat

Klik hier om de samenvatting te downloaden.

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*

- **Leeftijd > 65 j;**
- **Vrouwelijk geslacht;**
- **Hartlijden:** hartfalen, ischemie, myocardi hypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok;
- **Elektrolytenstoornissen:** hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie;
- **Schildklierandoening;**
- **Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen;**
- **Congenitaal lang QT-syndroom** of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.

Risicosituaties

- Risico neemt toe met de **dosis, hoge plasmaconcentraties** of **een te snelle dosisverhoging** van het QT-verlengende geneesmiddel;
- Combinaties van **meerdere QT-verlengende geneesmiddelen**;
- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert**;
- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen veroorzaakt of een bradycardiserend geneesmiddel**.

Voorzorgsmaatregelen

- **Risicofactoren corrigeren** voor starten van de behandeling en daarna;
- **ECG inplannen voor en tijdens de behandeling** bij patiënten met **meerdere risicofactoren**;
- Patiënten wijzen op de **alarmsignalen**: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, enz.
- Bij **alarmsignalen**, het verdachte geneesmiddel stoppen, het ECG controleren en eventuele risicofactoren corrigeren (hypokaliëmie, bradycardie).
- Bij verlengd QTc-interval (maar < 500 msec), **de dosis van het verdachte geneesmiddel verlagen of overschakelen naar een ander geneesmiddel**.
- Bij interval **>500 msec**, het verdachte geneesmiddel best **stoppen**.

Bronnen

- 1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2021 ; 41 (452) : 428-436.
- 2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval, geraadpleegd op 09/04/2024.
- 3 Crediblemeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP, geraadpleegd op 09/04/2024.
- 4 Crediblemeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes, geraadpleegd op 09/04/2024.

Update over twee tritherapieën in de pneumologie, 5 jaar na hun commercialisering

Twee tritherapieën voor inhalatie met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + een langwerkend β 2-mimeticum (long-acting β 2-agonist: LABA) + een langwerkend anticholinergicum (long-acting muscarinic antagonist: LAMA) werden in 2018 gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA :

- Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®) onder vorm van een dosisaërosol (oplossing)
- Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®) onder vorm van een inhalatiepoeder

De initiële indicatie werd uitgebreid naar andere vormen van COPD en, alleen voor Trimbow®, naar bepaalde vormen van astma.

- Bij **COPD** zijn er geen nieuwe specifieke gegevens voor Trimbow®. Voor Trelegy® wijzen de gegevens op een **grotere werkzaamheid** dan een bitherapie LABA + LAMA in de preventie van **matige tot ernstige exacerbaties**, in het bijzonder **in geval van eosinofilie en exacerbatie in het voorgaande jaar**. De mortaliteit lijkt ook lager, maar dat moet nog worden bevestigd. De gegevens versus een bitherapie ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en er is geen bijkomende winst aangetoond op de mortaliteit. De resultaten van een Cochrane Review over tritherapieën in het algemeen zijn gelijkaardig, met bovendien een **verbetering van de levenskwaliteit**. De ICS verhogen echter het **risico op pneumonie**.
- Bij **astma** toont Trimbow® een **beperkte daling van het aantal exacerbaties** en een **verminderde nood voor orale corticosteroïden, zonder winst met betrekking tot de levenskwaliteit, symptomen of mortaliteit**, in vergelijking met een bitherapie ICS + LABA.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Ze lijken een soortgelijke werkzaamheid te hebben.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na de commercialisering:

- Vergeleken met een bitherapie lijken tritherapieën de exacerbaties bij een beperkte populatie van patiënten met COPD (Trimbow® en Trelegy®) of astma (Trimbow®) te verminderen.

Initiële en huidige indicaties

De initiële indicatie voor de tritherapieën Trimbow® en Trelegy® was matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA.

Sinds hun commercialisering is hun indicatie uitgebreid naar patiënten die onvoldoende onder controle zijn met LABA + LAMA.^{1,2}

Voor de specialiteit Trimbow® zijn de extra wijzigingen de volgende :

- nieuwe indicatie: behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met ICS (middelhoge of hoge dosis) + LABA met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar;
- een hogere sterkte, enkel voor gebruik bij astma;
- nieuwe vorm: inhalatiepoeder, voor gebruik bij COPD¹

Update over de werkzaamheid

COPD

Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

Er zijn geen nieuwe studies gevonden volgens onze methodologie.

Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®)

In een RCT (IMPACT³) werd het effect van de tritherapie fluticason + vilanterol + umeclidinium (ICS + LABA + LAMA) geëvalueerd versus **fluticason + vilanterol** (ICS + LABA) of **umeclidinium + vilanterol** (LAMA + LABA) gedurende 52 weken bij patiënten met matige tot ernstige COPD met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar.

- **Incidentie matige tot ernstige exacerbaties per jaar** (primair eindpunt): tritherapie is iets **werkzamer dan bitherapie**.
 - Tritherapie versus ICS + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,07, RR 0,85; 95%-BI 0,80 tot 0,90; 15% verschil.
 - Tritherapie versus LAMA + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,21, RR 0,75; 95%-BI 0,70 tot 0,81; 25% verschil.

All-cause mortaliteit: een secundaire analyse van de IMPACT-studie toont een **lagere mortaliteit met de tritherapie dan met LABA + LABA**: 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95%-BI 0,53 tot 0,99), maar de resultaten versus ICS + LABA zijn niet statistisch significant (2,4% versus 2,6%).⁴

Tritherapieën in het algemeen

- Een Cochrane Review (van Geffen 2023⁵) groepeerde een aantal initiële en recentere studies die de werkzaamheid van tritherapieën versus LABA + LAMA beoordeelden.
 - 4 studies: 3 studies van 52 weken en 1 van 24 weken. In totaal n = 15.412 personen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, met meestal symptomatische COPD, een ESW < 50% en minstens één matige tot ernstige exacerbatie in het voorgaande jaar.
 - Daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties:** RR 0,74; 95%-BI 0,67 tot 0,81 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,46 tot 1,08 matige tot ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,59 tot 1,42 (LABA + LAMA). De werkzaamheid lijkt **hoger bij eosinofilie** ($\geq 150/\mu\text{l}$ in 3 studies en $\geq 200/\mu\text{l}$ in 1 studie): RR 0,67; 95%-BI 0,60 tot 0,75.
 - Daling van het aantal ernstige exacerbaties:** RR 0,75; 95%-BI 0,67 tot 0,84 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,07 tot 1,14 ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,09 tot 0,19 (LABA + LAMA).
 - Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit** (verschil van minstens 4 punten volgens de SGRQ-score): 42,4% vs. 35,3%, OR 1,35; 95%-BI 1,26 tot 1,45 (**hoge graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 71 personen met een verbeterde levenskwaliteit per 1000 behandelde personen.
 - Daling van de all-cause mortaliteit:** 1,4% vs. 2%, OR 0,70; 95%-BI 0,54 tot 0,90 (**lage graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 6 overlijdens minder per 1000 behandelde personen.
 - Resultaten onder de drempel van klinische relevantie voor een andere dyspneu-meetscore en voor de ESW.
- Een cohortstudie^{6,7} waarin tritherapieën versus LABA + LAMA-bitherapieën bij COPD werden beoordeeld, stelde geen verschil vast wat betreft het aantal matige tot ernstige exacerbaties. In die studie had slechts 20% van de patiënten minstens 2 exacerbaties doorgemaakt in het voorgaande jaar, wat een minder ernstig zieke populatie vertegenwoordigt dan in de andere hier aangehaalde studies. Uit subgroepanalyses bleek echter dat tritherapieën werkzamer waren bij patiënten met eosinofilie of frequente exacerbaties.

Astma

Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

- In 2021 werd de associatie beclomethason + formoterol + glycopyrronium goedgekeurd voor de behandeling van astma bij volwassenen op basis van de TRIGGER- en TRIMARAN-studies (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021). Alleen de TRIMARAN-studie toonde een (klein) voordeel op het aantal exacerbaties ten opzichte van ICS + LABA-bitherapieën: 1,8 versus 2,2, dit kwam overeen met één exacerbatie minder over een periode van 3 jaar behandeling.
- Specifiek voor astma werd ook een hogere sterkte (enkel het ICS) op de markt gebracht, gebaseerd op de TRIGGER-studie, die nochtans geen enkele winst had aangetoond op exacerbaties vergeleken met een associatie ICS + LABA (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021).

Tritherapieën in het algemeen

- In een systematische review met meta-analyse (Kim 2021⁸) werd het effect geëvalueerd van het toevoegen van een LAMA aan een CSI + LABA-bitherapie **ten opzichte van een CSI + LABA-bitherapie**.
 - 20 RCT's, n = 11.894 volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met matige tot ernstige astma, gebruik van tiotropium in een apart hulpmiddel voor de kinderen. De meeste gegevens zijn afkomstig uit studies met een duur van 24 tot 52 weken.
 - Lichte daling van het risico op ernstige exacerbatie:** 0,35 ernstige exacerbaties per jaar versus 0,41, RR 0,83; 95%-BI 0,77 tot 0,90 (hoge graad van zekerheid).
 - Klinisch niet relevante verbetering van de astmacontrole:** gemiddeld verschil van 0,04 punt op een schaal van 0 tot 6. Een klinisch relevant verschil wordt gedefinieerd door een verbetering van minstens 0,5 punt.
 - Geen winst met betrekking tot de levenskwaliteit of mortaliteit** (hoge graad van zekerheid).
- In een Cochrane Review (Oba 2022⁹, 17 studies, n = 17.161) werd ook de werkzaamheid van tritherapieën geëvalueerd ten opzichte van ICS + LABA gedurende gemiddeld 26 weken bij volwassenen en adolescenten met niet-gecontroleerde astma.
 - Vermindering van exacerbaties die het gebruik van orale corticosteroïden (OCS) vereisen** met middelhoge of hoge doses van een tritherapie ten opzichte van middelhoge doses ICS + LABA (HR 0,84; 95%-BI 0,71 tot 0,99). De daling was groter bij personen met antecedenten van exacerbaties in het voorgaande jaar (HR 0,69; 95%-BI 0,58 tot 0,82, hoge graad van zekerheid).

- Er was geen verschil wat betreft ziekenhuisopnames.
- **Er was geen of weinig** klinisch relevant **verschil** voor **symptomen** of **levenskwaliteit** ten opzichte van een bitherapie.

Update over ongewenste effecten

COPD

Pneumonie

- De Cochrane Review van 2023³ bevestigt een risico op pneumonie met tritherapieën versus LABA + LAMA: 18 extra pneumonieën per 1000 personen behandeld met een tritherapie: 3,3% versus 1,9%, OR 1,74; 95%-BI 1,39 tot 2,18 (matige graad van zekerheid).
- De cohortstudie Suissa 2020¹⁰ toont hetzelfde resultaat: 4% pneumonieën voor tritherapieën versus 2% voor de bitherapie LABA + LABA.

Cardiovasculaire veiligheid

- Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de bi- en tritherapieën met umeclidinium en vilanterol werd geëvalueerd tijdens een studie van 52 weken bij COPD-patiënten met een risico op exacerbatie, van wie de meesten minstens één cardiovasculaire risicofactor hadden. Ten opzichte van fluticason + vilanterol kwamen cardiovasculaire events, met inbegrip van ernstige events, niet vaker voor met bi- of tritherapie.¹¹

Astma

- De systematische review Kim 2021⁸ rapporteert meer symptomen van droge mond en dysfonie bij gebruikers van tritherapie in vergelijking met ICS + LABA.

Standpunt van de richtlijnen

COPD

- Volgens GOLD 2024 kan een tritherapie worden voorgesteld aan patiënten uit groep E (≥ 2 matige exacerbaties in het voorgaande jaar of ≥ 1 exacerbatie met ziekenhuisopname tot gevolg) met een eosinofilie $\geq 300/\mu\text{L}$.¹²

Astma

- Volgens GINA 2024 kan het toevoegen van een LAMA aan een bitherapie ICS + LABA overwogen worden voor patiënten bij wie de astma slecht onder controle blijft ondanks het correcte gebruik van een middelhoge of hoge dosis ICS + LABA.¹²

Conclusie van het BCFI

- Voor bepaalde categorieën van patiënten met **COPD** lijkt de rol van ICS enigszins in eer te zijn hersteld.
 - De tritherapieën ICS + LABA + LAMA lijken iets werkzamer dan de bitherapieën LABA + LABA
 - om de matige tot ernstige exacerbaties te verminderen, in het bijzonder bij patiënten met eosinofilie en exacerbaties in het voorgaande jaar;
 - ze lijken ook de levenskwaliteit te verbeteren;
 - ze lijken ook de mortaliteit te verminderen maar dat moet nog worden bevestigd omdat dit een secundair eindpunt was in de studies.
 - De gegevens versus ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en geen bijkomende winst aangetoond op mortaliteit.
 - Het wordt bevestigd dat het toevoegen van een ICS een verhoogd risico op pneumonie met zich meebrengt.
- Bij **astma** (indicatie voor Trimbaw® maar niet voor Trelegy®),
 - lijkt de **winst beperkt** wat betreft het verminderen van **exacerbaties** ten opzichte van de optimalisatie van een ICS + LABA-bitherapie.
 - Een tritherapie kan **de nood voor behandeling met orale corticosteroïden** tijdens een exacerbatie verminderen.
 - Er is **geen winst** met betrekking tot de **levenskwaliteit, symptomen** of **mortaliteit**.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Indirecte vergelijkingen suggereren een gelijkaardige werkzaamheid.

Bronnen

- 1** Trimbow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, geraadpleegd op 14 augustus 2024
- 2** Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, geraadpleegd op 14 augustus 2024
- 3** N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- 4** Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020
- 5** van Geffen_WH, Tan_DJ, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600.
DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.
- 6** Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 7** Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N Engl Med J Journal Watch April 14, 2020.
- 8** JAMA. doi:10.1001/jama.2021.7872
- 9** Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799.
DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.
- 10** Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 11** Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 12** <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- 13** <https://ginasthma.org/2024-report/>

Antivirale middelen tegen hepatitis C Maviret® en Vosevi®: stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De directe antivirale middelen (DAA's) tegen hepatitis C glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®) werden 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van chronische hepatitis C. We schreven in april 2023 een artikel over de stand van zaken van 10 jaar na de commercialisatie van de eerste DAA's tegen hepatitis C (zie Folia april 2023). In dat artikel concludeerden we dat :

- Combinaties van DAA's in meer dan 90% van de gevallen effectief zijn in het bereiken van een sustained virological response (SVR), wat betekent dat het virus 12 of 24 weken na de behandeling niet meer in het bloed aanwezig is.
- Observationele studies tonen aan dat er een vermindering is van cirrose, leverkanker en sterfte.
- Wat betreft de veiligheid zijn er echter te weinig grootschalige, langdurige observationele studies die de veiligheid van DAA's op lange termijn hebben onderzocht om hier definitieve uitspraken over te doen.

Sinds het artikel vonden we geen nieuwe gegevens over veiligheid en werkzaamheid in onze bronnen.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®) behoren tot de groep van de direct antivirale middelen tegen hepatitis C die zeer doeltreffend zijn in het klaren van het hepatitis C virus. Ze hebben mogelijk ook een positief effect op de incidentie van cirrose, leverkanker en sterfte.

De verschillende begeleidingsgesprekken Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG)

In dit artikel bespreken we hoofdzakelijk vier GGG's:

- GGG Astma;
- GGG COPD;
- GGG Opstarttraject diabetes;
- GGG Medicatienazicht;
- NB: afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen.

Download de samenvatting voor een snel overzicht van de verschillende GGG's.

Wat is een GGG?

Een GGG is een begeleidingsgesprek voor **Goed Gebruik van Geneesmiddelen**. Die prestatie werd vroeger "Begeleidingsgesprek nieuwe medicatie (BNM)" genoemd. Het is eigenlijk een begeleiding van de patiënt door de apotheker door middel van verschillende gesprekken, in samenwerking met de arts. Afhankelijk van het type GGG kan deze dienstverlening worden opgestart op vraag van de patiënt, door de apotheker of door de arts.

GGG Astma

Doel

De bedoeling van het GGG Astma is een optimale behandeling te garanderen en de effectiviteit van de behandeling bij astmapatiënten te verbeteren.

Doelpubliek en voorwaarden

Het GGG Astma kan worden opgestart door de apotheker, op vraag van de patiënt of op voorschrift van de arts (*R/ GGG Astma*).

Komen in aanmerking voor deze dienstverlening:

- astmapatiënten
 - die **in de afgelopen 12 maanden voor het eerst een inhalatiecorticosteroïd voorgeschreven kregen**
 - OF
 - die chronische inhalatiecorticosteroïden gebruiken en **bij wie de astma onvoldoende onder controle is**.

In dat geval moet worden gecontroleerd of aan de volgende voorwaarden is voldaan:

 - de patiënt heeft geen GGG gekregen in de afgelopen 12 maanden EN
 - de astma is onvoldoende onder controle (wakker worden door astmaklachten of kortademigheid; herhaaldelijk gebruik van snelwerkende medicatie).

Welke geneesmiddelen?

- Inhalatiecorticosteroïden
 - als monopreparaat of combinatiepreparaat;
 - in de vorm van een dosisaerosol of drogepoederinhalator.

Inhoud

Het GGG Astma bestaat uit twee gesprekken, gevoerd door de apotheker:

- **Een informatiesprek** met verschillende doelstellingen:
 - de kennis van de patiënt over de geneesmiddelen voor de behandeling van astma aanvullen en/of corrigeren (behandeling voor acute symptomen >< onderhoudsbehandeling);
 - evalueren hoe goed de astma onder controle is;
 - de inhalatietechniek uitleggen en/of controleren;
 - de therapietrouw stimuleren;
 - informatie geven over, en/of controleren op, eventuele ongewenste effecten en/of corticofobie.
- **Een opvolggesprek** waarbij de apotheker de inhalatietechniek controleert en corrigeert, de therapietrouw evalueert, beoordeelt hoe goed de astma onder controle is en vragen stelt aan de patiënt over hoe die de behandeling ervaart. Tijdens dit tweede

gesprek controleert de apotheker ook de aandachtspunten die in het eerste gesprek aan het licht kwamen en afhankelijk van het profiel van de patiënt herinnert hij aan de niet-medicamenteuze maatregelen (bv. stoppen met roken, allergene of niet-allergene triggers, sport/inspanning...).

Betrokkenheid van de arts

Met het akkoord van de patiënt of indien het GGG werd voorgeschreven door de arts, geeft de apotheker feedback aan de arts (elektronisch, telefonisch of per brief).

Honorarium en vergoeding

Elk gesprek wordt door het RIZIV vergoed voor de apotheker.

Deze dienstverlening wordt integraal terugbetaald en is dus gratis voor de patiënt.

GGG COPD

Doel

Het GGG COPD heeft als doel het gebruik van de inhalatoren (de inhalatietechniek) te verbeteren, de therapietrouw te vergroten en de kennis van de patiënt over de eigen ziekte en behandeling te verbeteren, om zo het aantal ziekenhuisopnames door acute exacerbaties te verminderen.

Doelpubliek en voorwaarden

Het GGG COPD kan worden opgestart door de apotheker, op verzoek van de patiënt of op voorschrift van de arts (*R/ GGG COPD*).

Komen in aanmerking voor deze dienstverlening:

- **ambulante patiënten met COPD;**
- **EN 50 jaar of ouder** (als het GGG COPD door de arts wordt voorgeschreven, moet met dit criterium geen rekening worden gehouden);
- **EN behandeld** met LAMA en/of LABA (zie verder) (minstens 1 aflevering in de afgelopen 12 maanden).

Het GGG COPD richt zich voornamelijk op patiënten met COPD die nood hebben aan gepersonaliseerde begeleiding door de apotheker. Dat zijn vooral patiënten met gebrekkige therapietrouw of patiënten die roken of veel last hebben van kortademigheid en/of die frequent hun "noodmedicatie" gebruiken.

Welke geneesmiddelen?

- Poederinhalatoren of dosisaerosolen met daarin:
 - een langwerkend monopreparaat dat terugbetaald wordt (LABA of LAMA);
 - OF een langwerkende associatie die terugbetaald wordt (LABA+LAMA; LABA+ICS; LABA+LAMA+ICS).

Inhoud

Net als het GGG Astma bestaat ook het GGG COPD uit twee gesprekken, gevoerd door een apotheker. De patiënt heeft recht op twee gesprekken per kalenderjaar:

- **Een informatiesprek** over de pathologie, de behandeling (meer bepaald het juiste gebruik van de inhalatoren) en de leefgewoonten van de patiënt.
 - Als voorbereiding op het informatiesprek **verzamelt** de apotheker **de gegevens** die in het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) van de patiënt staan, om de ernst van de COPD (op basis van de behandeling), de therapietrouw en de vaccinatiestatus te beoordelen;
 - De apotheker vraagt vooraf aan de patiënt om zijn inhalator(en) mee te brengen voor het gesprek.
 - Tijdens het informatiesprek gaat de apotheker het **goed gebruik** van de inhalator(en) na (bv. de kracht van de inademing voor de poederinhalatoren, de coördinatie voor de dosisaerosolen). De apotheker stelt de patiënt vragen over de **symptomen** die deze ervaart en over zijn **leefgewoonten**. Het is ook belangrijk om informatie te verzamelen over de **kennis** van de patiënt en over zijn **ervaring, bezorgdheden** en **verwachtingen** wat de ziekte en de behandeling betreft.
 - De apotheker motiveert de patiënt ook om **gezond te leven** en geeft **levensstijl- en dieetadviezen**.
 - Na het gesprek documenteert de apotheker de eventuele aandachtspunten die tijdens het informatiesprek aan het licht kwamen en de voorgestelde interventies. Daarbij maakt de apotheker gebruik van de template voor het verslag of van de software van de apotheek. In de loop van het jaar zal een e-form ter beschikking worden gesteld voor de apothekers.

- De arts die deze informatie ontvangt, beslist samen met de apotheker welke problemen prioritair moeten worden aangepakt, hoe ze moeten worden behandeld en wie dit aan de patiënt zal meedelen.
- **Een opvolgesprek:** de aandachtspunten en actiepunten van het eerste gesprek worden overlopen.

Betrokkenheid van de arts

De arts kan een GGG COPD opstarten. Met het akkoord van de patiënt of indien het GGG door de arts werd voorgeschreven, geeft de apotheker feedback aan de arts (elektronisch, telefonisch of per brief).

De arts die het verslag van het gesprek ontvangt, beslist samen met de apotheker welke problemen prioritair moeten worden aangepakt, hoe ze moeten worden behandeld en wie dit aan de patiënt zal meedelen.

Honorarium en vergoeding

Elk gesprek van het GGG COPD wordt door het RIZIV vergoed voor de apotheker (CNK informatiegesprek: 5522-149 en CNK opvolgesprek: 5522-156).

Deze dienstverlening wordt integraal terugbetaald en is dus gratis voor de patiënt.

GGG Opstarttraject diabetes

Dit gesprek, voordien het "Voortraject diabetes" genoemd, werd vervangen door het "Opstarttraject diabetes". Het doel ervan is om betere ondersteuning te bieden aan patiënten met diabetes type 2 in het beginstadium van de ziekte. Het gaat dus om patiënten die geen zorgtraject of diabeteszelfregulatieprogramma in een gespecialiseerd centrum volgen.

In het kader van de aanpak van diabetes type 2 kan de huisarts de patiënt verwijzen naar verschillende soorten erkende verstrekkers van diabeteseducatie (diabeteseducator, diëtist, verpleegkundige, kinesitherapeut, apotheker). De apotheker kan dan een diabeteseducatiesessie geven aan de patiënt om therapietrouw aan te moedigen.

Doel

Het GGG Diabetes of "Opstarttraject diabetes" heeft dus als doel om personen met diabetes type 2 in een vroeg stadium van de ziekte een betere ondersteuning te bieden, meer bepaald wat de therapietrouw betreft.

Doelpubliek en voorwaarden

Deze dienstverlening wordt opgestart door de huisarts.

De criteria om in aanmerking te komen voor deze dienstverlening in de apotheek, zijn:

- de patiënt wordt opgevolgd in het kader van een Opstarttraject diabetes type 2;
- de patiënt heeft een Globaal Medisch Dossier (GMD) en wordt niet behandeld via een zorgtraject diabetes of via de diabetesconventie;
- De diabeteseducatiesessie wordt voorgeschreven door de huisarts: *R/ Opstarttraject diabetes - therapietrouw - individueel/in groep*;
- De apotheker volgt een jaarlijkse opleiding van minstens 2 uur over diabetes en/of diabeteseducatie;
- De diabeteseducatie is gebaseerd op een welbepaald protocol, met feedback aan de huisarts op het einde van de sessies of na een kalenderjaar.

Inhoud

De educatiesessie over therapietrouw kan individueel of in groep plaatsvinden. Tijdens die sessies bespreekt de apotheker met de patiënt de eventuele problemen bij het nemen van de medicatie.

Tijdens die sessies, en tijdens de voorbereiding of opvolging ervan, zal de apotheker:

- een voorafgaand onderzoek uitvoeren naar alle medicatie die de patiënt neemt en naar de therapietrouw;
- de patiënt gedetailleerde en begrijpelijke informatie geven over de geneesmiddelen, het juiste gebruik ervan, het optimale moment om ze in te nemen, het omgaan met de ongewenste effecten, de te vermijden combinaties (bv. NSAID's en metformine), wat te doen bij problemen (bv. hypoglykemie) en de alarmsignalen die een medische consultatie vereisen;
- de patiënt documenten geven met een herhaling van de kernboodschappen, gevalideerd en aangepast op basis van de medicatie;
- therapietrouw aanmoedigen en hulpmiddelen aanreiken ter ondersteuning (informatiefolders, medicatieschema's, weekkalenders, enz.);
- de therapietrouw voor de medicatie opvolgen;
- feedback geven aan de voorschrijvende arts en deze meteen op de hoogte brengen van elke vaststelling die een snelle actie

naar de patiënt toe rechtvaardigt.

Betrokkenheid van de arts

Het is de arts die het GGG Opstarttraject diabetes start, op basis van een voorschrift. De apotheker dient feedback te geven aan de voorschrijvende arts en deze meteen op de hoogte te brengen van elke vaststelling die een snelle actie naar de patiënt toe rechtvaardigt.

Honorarium en vergoeding

Tijdens eenzelfde kalenderjaar zal een patiënt worden vergoed voor maximaal 3 diabeteseducatiesessies, gegeven door personen die de sessie niet geven in de hoedanigheid van diabeteseducator, maar wel als diëtist, verpleegkundige, kinesitherapeut of apotheker.

De huisarts en de apotheker (CNK 794290 voor een individuele sessie en CNK 794371 voor een groepssessie) ontvangen een honorarium voor die prestatie. De dienstverlening wordt integraal terugbetaald en is dus gratis voor de patiënt.

GGG Medicatienazicht

Doel

Het doel van het medicatienazicht is te zorgen voor een optimaal geneesmiddelengebruik. Dat doel kan worden bereikt door de medicatie die de patiënten nemen, te optimaliseren. Bijvoorbeeld door de therapietrouw te verbeteren, door het gebruik van de geneesmiddelen te corrigeren en door medicatiegerelateerde problemen te identificeren (bv. ongewenste effecten, problemen die te maken hebben met interacties tussen geneesmiddelen, enz.).

Doelpubliek en voorwaarden

Het GGG Medicatienazicht kan worden opgestart door de huisapotheker op vraag van de patiënt, op voorschrift van de arts (*R/ GGG Medicatienazicht*) of in overleg tussen de arts en de apotheker voor de gemeenschappelijke patiënten.

De criteria om in aanmerking te komen voor deze dienstverlening, zijn:

- **ambulante** patiënt die **minstens 5 chronische, terugbetaalde geneesmiddelen neemt**;
- de apotheker is de "**huisapotheker**" van de patiënt (de huisapotheker is de officina-apotheker die de chronische patiënten vrij gekozen hebben om hen te begeleiden en hun medicatiegebruik op te volgen);
- in de apotheek is **een ruimte waar een vertrouwelijk gesprek kan worden gevoerd**;
- de apotheker **registreert** alle gegevens in het elektronisch formulier (e-form);
- de apotheker **stuurt het verslag** (e-form) naar de arts aan het einde van het medicatienazicht (elektronisch (e-health box) of als papieren versie).

Inhoud

Het GGG Medicatienazicht bestaat uit twee gesprekken, gevoerd door een apotheker. De patiënt kan om de 2 jaar een beroep doen op een terugbetaald medicatienazicht.

Het medicatienazicht verloopt in verschillende stappen:

1. opstart van de dienst en uitnodigen van de patiënt;
2. voorbereiding van het gesprek;
3. anamnese en patiëntengesprek;
4. farmacotherapeutische analyse;
5. delen van het actieplan met de behandelende arts;
6. bespreken van het actieplan met de patiënt;
7. opvolging en aanpassing van het medicatieschema.

Voor meer informatie over het GGG Medicatienazicht, lees ons artikel: *Folia april 2023*.

Betrokkenheid van de arts

De arts kan een GGG Medicatienazicht opstarten. Wordt het medicatienazicht opgestart door de apotheker, dan moet deze de behandelende arts van de patiënt op de hoogte brengen. Tijdens het proces moet de apotheker de voorgestelde acties voorleggen aan de arts, met name de acties waarvoor het akkoord van de arts nodig is. Aan het einde van het proces moet de apotheker het resultaat van het medicatienazicht voorleggen aan de arts, zodat die de voorgestelde acties kan valideren.

Honorarium

Het hele traject van het medicatienazicht wordt door het RIZIV vergoed voor de huisapotheker. Dit bedrag wordt gefactureerd zodra het rapport van het medicatienazicht (e-form Medicatienazicht) wordt gedeeld met de arts. De apotheker moet dan een fictief voorschrift opmaken op naam van de patiënt met de CNK Medicatienazicht (5522-032) voor de tarificatie. Er is op dit ogenblik geen vergoeding voorzien voor de behandelende arts.

Deze dienstverlening wordt integraal terugbetaald (maximaal om de 2 jaar) en is dus gratis voor de patiënt. Op basis van een specifieke behoefte van de patiënt kan een extra medicatienazicht worden uitgevoerd en terugbetaald op vraag van de huisarts via een voorschrift.

NB: afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen

Dit initiatief wordt niet beschouwd als een GGG. Het is echter belangrijk eraan te herinneren dat er sinds 1 februari 2023 een afbouwprogramma onder begeleiding van de arts en de apotheker kan worden aangeboden aan bepaalde chronische gebruikers van benzodiazepines en *Z-drugs*.

Meer informatie over het afbouwprogramma voor benzodiazepines is te lezen in ons artikel: Folia februari 2023. Er is ook een e-learning beschikbaar om je kennis op te frissen.

Bronnen

- APB, GGG Astma: informatiefiche voor de arts, geraadpleegd op 27/05/2024.
- APB, GGG Astma – Stap voor stap, geraadpleegd op 27/05/2024.
- APB, GGG COPD – Voorwaarden & Vergoeding, geraadpleegd op 27/05/2024.
- APB, GGG Opstarttraject Diabetes, geraadpleegd op 27/05/2024.
- APB, GGG Medicatienazicht: Stappenplan, geraadpleegd op 27/05/2024.
- RIZIV, Opstarttraject diabetes type 2: wat zijn uw voordelen als patiënt?, geraadpleegd op 15/05/2024.
- RIZIV, Diabeteseducatie geven als apotheker voor uw patiënten in een opstarttraject diabetes type 2, geraadpleegd op 31/07/2024.
- RIZIV, Opstarttraject diabetes 2: wat kan u voorschrijven als huisarts?, geraadpleegd op 31/07/2024
- RIZIV, Een nieuwe dienst van de apotheker voor chronische astmapatiënten: het begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen (GGG) en Een nieuwe dienst in de apotheek voor chronische astmapatiënten: begeleidingsgesprekken voor goed gebruik van geneesmiddelen (GGG), geraadpleegd op 27/05/2024.

Nieuwigheden geneesmiddelen september 2024

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- berotralstat (Orladeyo®▼): profylaxe van aanvallen van angio-oedeem
- mavacamten (Camzyos®▼): hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- ropeginterferon alfa-2b (Besremi®): polycythaemia vera

Nieuwigheden in de oncologie

- dostarlimab (Jemperli®▼): endometriumcarcinoom
- ivosidenib (Tibsovo®▼): acute myeloïde leukemie en cholangiocarcinoom

Nieuwigheden in de eerste lijn

- atomoxetine (Atomoxetine Arega®): behandeling van ADHD
- lactobacillus gasseri + lactobacillus rhamnosus (Intigyne®): normalisatie en behoud van de vaginale flora
- naldemedine (Rizmoic®): door opioïden geïnduceerde constipatie

Nieuwe indicaties

- bempedoïnezuur en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nilemdo®▼ en Nustendi®▼): cardiovasculaire aandoeningen (vastgesteld of hoog risico)
- dupilumab (Dupixent®): COPD
- risankizumab (Skyrizi®): colitis ulcerosa

Voorschriften

- minoxidil 5%

Stopzettingen van commercialisatie

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Terugbetalingen

- atogepant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Stopzettingen van terugbetaling

- tasonermine (Beromun®)

▼: 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/1,73 m²).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 mL/min/1,73 m² 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 30 augustus 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van oktober.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 20 september 2024 aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

berotralstat (Orladeyo®▼)

Berotralstat (Orladeyo®▼, hoofdstuk 20.3., oraal) heeft als indicatie de **routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE)** bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP)¹

Berotralstat is een kallikreïne-inhibitor. Bij patiënten met angio-oedeem veroorzaakt kallikreïnehyperactiviteit een verhoging van de bradykininespiegels, wat leidt tot aanvallen van angio-oedeem.²

Inname van berotralstat geeft risico op buikpijn, braken, gastro-oesofageale reflux, diarree, hoofdpijn en rugpijn.

Inname van meer dan 150 mg per dag geeft een risico op **QT-verlenging**.³

Het gebruik van berotralstat moet worden vermeden bij patiënten met **matige tot ernstige leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie** wegens het risico op QT-verlenging. Is het nemen van berotralstat noodzakelijk, dan is cardiologische monitoring van de patiënt nodig.

Commentaar van het BCFI

Zoals *La Revue Prescrire* vermeldt, zijn er geen gegevens over de werkzaamheid van berotralstat in vergelijking met de andere bestaande preventieve behandelingen.⁴

Net als *The Medical Letter* benadrukt ook het BCFI de noodzaak om vergelijkende gegevens met de andere bestaande behandelingen te verzamelen. Verder moet rekening worden gehouden met de mogelijke ongewenste effecten bij het innemen van berotralstat.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van berotralstat werd beoordeeld in een onderzoek met 121 patiënten met hereditair angio-oedeem. De deelnemers namen dagelijks 150 mg berotralstat gedurende 24 weken. Gemiddeld hadden ze 1,3 aanval per maand, tegenover 2,4 aanvallen per maand in de placebogroep.²

Dosering: 1 capsule/dag, te nemen met voedsel.

Kostprijs: € 12636, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

mavacamten (Camzyos®▼)

Mavacamten (Camzyos®▼ , hoofdstuk 1.14.3., voor gebruik in het ziekenhuis, oraal) heeft als indicatie de behandeling van symptomatische **hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM)** bij volwassen patiënten (synthese van de SKP)¹ Het is een reversibele myosine-inhibitor.

Commentaar van het BCFI

Mavacamten geeft een ernstig risico op **hartinsufficiëntie**. Daarom moeten de patiënten streng worden gemonitord bij de opstart en gedurende de hele behandeling.²

Volgens de uitgevoerde studie lijkt mavacamten de symptomen te verbeteren, maar bijkomende gegevens zijn nodig in verband met de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn.³ Aficamten, een andere molecule van dezelfde klasse, werd ook onderzocht in studieverband, maar is nog niet beschikbaar op de markt.

Er wordt een checklist ter beschikking gesteld voor zorgverleners; voor patiënten is er een kaart en een folder (zie Risk Minimization Activities (RMA)).

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van mavacamten werd beoordeeld in een placebogecontroleerde studie. 251 volwassen deelnemers met HOCM werden geïnccludeerd hetzij in de mavacamtengroep, hetzij in de placebogroep. Voorafgaand aan de studie namen de deelnemers ofwel een β -blokker, ofwel een calciumantagonist en die bleven ze nemen tijdens de studie. Na 30 weken zag 37 % van de deelnemers van de mavacamtengroep een verbetering van hun inspanningsvermogen, hun symptomen of hun zuurstofverbruik, vergeleken met 17 % in de placebogroep.

Ongewenste effecten: de vaakst gemelde ongewenste effecten waren duizeligheid, dyspneu, systolische disfunctie en syncope.¹

Dosering: zie SKP.¹

Kostprijs: € 1423, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

Rpeginterferon alfa-2b (Besremi® , hoofdstuk 12.3.2.3.1., subcutane injectie) heeft als indicatie, in monotherapie bij volwassenen, de behandeling van de ziekte van Vaquez (polycythaemia vera) zonder symptomatische splenomegalie (synthese van de SKP).¹

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van ropeginterferon alfa-2b werd beoordeeld in een fase 3 gerandomiseerde gecontroleerde studie met 257 patiënten. De deelnemers werden opgenomen in de groep die Besremi® kreeg of in de groep die hydroxycarbamide kreeg, een geneesmiddel dat wordt gebruikt in de behandeling van de ziekte van Vaquez. 43 % van de deelnemers die Besremi® namen, had na 1 jaar behandeling normale waarden voor de rode bloedcellen. Dat resultaat is vergelijkbaar met de behandeling met hydroxycarbamide.²

Veiligheid

- Vaakst waargenomen ongewenste effecten: lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes, gewrichtspijn en spierpijn, vermoeidheid, griepachtige verschijnselen en verhoogd gammaglutamyltransferase.²

Dosering: 100 µg om de 2 weken, daarna geleidelijk aan verhogen. Maximaal 500 µg om de 2 weken.

Kostprijs: € 1900,93, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

Nieuwigheden in de oncologie

dostarlimab (Jemperli®▼)

Dostarlimab (Jemperli®▼ , hoofdstuk 13.3.1., voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneuze infusie) is een monoklonaal antilichaam. Het heeft als indicatie in monotherapie of in associatie de behandeling van volwassen patiënten met primair gevorderd of gerediveerd endometriumcarcinoom (EC) (synthese van de SKP).¹

Dostarlimab moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Jemperli® geeft een risico op ongewenste effecten van immunologische aard.

Voordat de behandeling wordt opgestart en tijdens de behandeling moeten er hematologische en biologische testen worden uitgevoerd. Daarnaast is er ook een kaart voor de patiënten beschikbaar (zie RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities*)).

Dosering: zie SKP.¹

Kostprijs: € 5969, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

ivosidenib (Tibsovo®▼)

Ivosidenib (Tibsovo®▼ , hoofdstuk 13.2.2.11., weesgeneesmiddel voor gebruik in het ziekenhuis, oraal) heeft als indicaties (synthese van de SKP):

- in associatie met azacitidine, bepaalde vormen van **acute myeloïde leukemie (AML)**.¹
- in monotherapie, de behandeling van bepaalde vormen van **cholangiocarcinoom**.¹

Volgens de SKP moet er een **elektrocardiogram** worden gemaakt **voordat de behandeling wordt opgestart**, minstens 1x/week tijdens de eerste 3 weken van de behandeling en daarna maandelijks, om het QT-interval te controleren.

Ook moet het **bloedbeeld** worden bepaald **voordat de behandeling wordt gestart** en daarna minstens 1x/week gedurende de eerste maand van de behandeling, 1 keer om de 2 weken gedurende de tweede maand en dan bij elke medische consultatie indien nodig.

Tibsovo® geeft een risico op de ontwikkeling van **differentiatiesyndroom** bij patiënten die worden behandeld voor AML. Het differentiatiesyndroom, dat fataal kan zijn zonder behandeling, is geassocieerd met snelle proliferatie en differentiatie van myeloïde cellen.¹ Daarom is er voor de patiënten een kaart beschikbaar met uitleg over de symptomen en over de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als deze symptomen zich voordoen (zie RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities*)).

Dosering: 2 tabletten van 250 mg 1x/d (in associatie met azacitidine voor de behandeling van AML).

Kostprijs: € 14628, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

Nieuwigheden in de eerste lijn

atomoxetine (Atomoxétine Arega®)

Sinds oktober 2023 was atomoxetine (Strattera®) niet meer beschikbaar in België.

Een nieuwe specialiteit op basis van **atomoxetine (Atomoxetine Arega®)**, hoofdstuk 10.4.) wordt vanaf nu gecommmercialiseerd. Ze heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling van **ADHD** bij kinderen > 6 jaar en bij volwassenen die al in de kindertijd ADHD-symptomen hadden.¹

In eerste instantie zullen enkel de sterktes van 80 mg en 100 mg beschikbaar zijn. Andere (lagere) sterktes zouden snel moeten volgen.

Commentaar van het BCFI

Atomoxetine heeft geen psychostimulerend effect en het effect ervan wordt pas na enkele weken voelbaar. In vergelijking met psychostimulantia is de werkzaamheid beperkter en het veiligheidsprofiel minder gunstig. Bovendien worden de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij volwassenen met ADHD nog steeds in vraag gesteld, zie 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie.

Dosering: 1 harde capsule 1 tot 2x/dag (1x/dag voor de sterktes van 80 mg en 100 mg)

Kostprijs: 120,90€ voor een doosje met 28 capsules van 80 mg of 100 mg

Lactobacillus gasseri + *Lactobacillus rhamnosus* (Intigyne®)

De associatie van *Lactobacillus gasseri* en *Lactobacillus rhamnosus* (Intigyne®, hoofdstuk 6.1.2.) heeft als indicaties (synthese van de SKP):

- normalisatie van de verstoorde vaginale flora na een antibioticabehandeling van bacteriële vaginose;¹
- behoud van de normale vaginale flora in geval van terugkerende vaginale infecties.¹

Commentaar van het BCFI

Er bestaan al associaties van *Lactobacillus* in de vorm van medische hulpmiddelen, maar Intigyne® is het eerste geneesmiddel op basis van *Lactobacillus* dat op de markt beschikbaar is. Zoals vermeld in het Repertorium, lijkt preventieve vaginale behandeling met *Lactobacillus* werkzaam, maar goede vergelijkende studies met andere behandelingsopties ontbreken.

In de WOREL-richtlijn voor de behandeling van acute vaginitis en vaginose wordt behandeling met probiotica niet aangeraden vanwege het gebrek aan overtuigend bewijs voor de effectiviteit ervan.

Dosering: 1 harde capsule gedurende 6 tot 8 dagen diep in de vagina inbrengen 's avonds voor het naar bed gaan (na een antibioticabehandeling van bacteriële vaginose) en gedurende 4 tot 6 dagen (voor het behoud van de normale vaginale flora in geval van terugkerende vaginale infecties).

Bijzondere voorzorgen: niet gebruiken tijdens de menstruatie.

Kostprijs: € 22,89 voor 10 harde capsules voor vaginaal gebruik.

naldemedine (Rizmoic®)

Naldemedine (Rizmoic®), hoofdstuk 8.4., oraal) heeft als indicatie de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassenen die eerder werden behandeld met laxativa (synthese van de SKP).¹

Naldemedine is een antagonist voor opioïdreceptoren in het spijsverteringsstelsel.²

Het heeft geen invloed op het analgetische effect van de opioïden.

Commentaar van het BCFI

Volgens de uitgevoerde studies lijkt naldemedine een betere werkzaamheid te hebben dan placebo.

Er is echter nood aan meer gegevens over de werkzaamheid van naldemedine ten opzichte van methylnaltrexon, dat ook een opioïdreceptorantagonist is.

Vergelijkende gegevens zijn nodig over de werkzaamheid van deze opioïdreceptorantagonisten ten opzichte van de klassieke

laxativa.

Een aangepast dieet en voldoende vochtinname blijven belangrijk en mogen niet vergeten worden.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van naldemedine werd beoordeeld in 4 studies.
- **COMPOSE-1** en **COMPOSE-2** zijn 2 gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudies die 12 weken duurden. 1 095 patiënten die (langdurig) opioïden gebruikten voor chronische niet-kankerpijn werden geïnccludeerd en toegewezen aan de naldemedinegroep of aan de placebogroep.
- Het **primaire eindpunt** was ten minste 3 spontane stoelgangbewegingen per week gedurende minstens 9 van de 12 weken (inclusief 3 van de laatste 4 weken van de studies).
- **Resultaten**: 50% van de patiënten die naldemedine namen, behaalde het gewenste resultaat, tegenover 34% van de patiënten die een placebo namen ($p < 0,001$). De incidentie van ongewenste effecten in beide groepen was vergelijkbaar.^{3,4}
- In de studie **COMPOSE-4** (een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 2 weken bij patiënten die opioïden gebruikten in de behandeling van kankerpijn), bereikte 71% van de patiënten die gedurende twee weken naldemedine gebruikten, het gewenste resultaat, tegenover 34% van de patiënten die een placebo kregen ($p < 0,0001$). In de studie **COMPOSE-5** (een uitbreiding van COMPOSE-4, uitgevoerd als open-labelstudie gedurende 12 weken) werd de veiligheid van naldemedine beoordeeld. 80% van de patiënten die naldemedine namen, ondervond ongewenste effecten, die licht tot matig en vooral gastro-intestinaal waren.⁵

Veiligheid

- Contra-indicaties: bekende of vermoede gastro-intestinale obstructie of perforatie.
- Vaakst gemelde ongewenste effecten: abdominale pijn, diarree, nausea en braken.

Dosering: 1 tablet 1x/dag

Kostprijs: € 62,99 voor een doosje met 30 tabletten.

Nieuwe indicaties

bempedoïnezuur en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nilemdo®▼ en Nustendi®▼)

Bempedoïnezuur (Nilemdo®▼, hoofdstuk 1.12.8) en de associatie bempedoïnezuur + ezetimibe (Nustendi®▼, hoofdstuk 1.12.9) hebben een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de **behandeling van volwassenen met een hoog cardiovasculair risico of**

- Bempedoïnezuur in monotherapie: bij patiënten die een statine gebruiken of die geen statine mogen krijgen (intolerantie of contra-indicatie).
- Bempedoïnezuur + ezetimibe :
 - bij patiënten die een statine gebruiken of die geen statine mogen krijgen (intolerantie of contra-indicatie) en bij wie geen adequate controle van de hypercholesterolemie wordt verkregen met ezetimibe;
 - bij patiënten die reeds beide moleculen afzonderlijk krijgen toegediend.^{1,2}

Op 1 september 2024 is er **geen terugbetaling** voorzien **voor deze nieuwe indicatie**.

De specialiteiten hadden reeds als indicaties primaire of heterozygote familiale hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie (synthese van de SKP), waarvoor een terugbetaling mogelijk is (zie Nilemdo® en Nustendi®).

De uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de CLEAR Outcomes-studie, waaruit bleek dat bempedoïnezuur superieur was aan placebo in het **licht verlagen van het risico op majeure cardiovasculaire events in een heterogene populatie, wat niet toelaat om een doelpopulatie te bepalen**. Deze nieuwe indicatie omvat een bredere populatie dan in de studie werd onderzocht: de associatie met een statine werd niet onderzocht en een klein percentage van de patiënten gebruikte ook ezetimibe.

- Opzet: RCT, bempedoïnezuur versus placebo, de gemiddelde duur van de follow-up was 40 maanden.
- Populatie: 13 970 personen, gemiddelde leeftijd 65 jaar, blank (91%), met een cardiovasculaire aandoening (70%) of een hoog cardiovasculair risico (30%), intolerant voor statines of bij wie een statine gecontra-indiceerd was, van wie de helft met diabetes, gemiddelde LDL-cholesterol (LDL-C) 139 mg/dL.
- Primair eindpunt: samengesteld eindpunt: majeur cardiovasculair event (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal infarct, niet-fataal CVA of een coronaire revascularisatieprocedure).
- Resultaten voor het primaire eindpunt: bempedoïnezuur versus placebo: 11,7% versus 13,3% (HR 0,87; 95% BI 0,79 tot 0,96),

wat overeenkomt met een NNT van 62.

- Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse toonde **werkzaamheid in primaire preventie**: 5,3% versus 7,6% (HR 0,68; 95% BI 0,53 tot 0,87). De resultaten voor **secundaire preventie** zijn **niet statistisch significant**.^{3,4}
- Resultaten voor de secundaire eindpunten :
 - Betere werkzaamheid in het verminderen van fatale en niet-fatale infarcten: 3,7% versus 4,8% (HR 0,77; 95% BI 0,66 tot 0,91).
 - Betere werkzaamheid in het verminderen van coronaire revascularisatie: 6,2% versus 7,6% (HR 0,81; 95% BI 0,72 tot 0,92).
 - Geen effect op fatale of niet-fatale CVA's, cardiovasculair overlijden of overlijden door andere oorzaken.
 - De LDL-C-spiegels na 6 maanden waren beter met bempedoïnezuur dan met placebo (107 mg/dl versus 136 mg/dl), maar bereikten niet de streefwaarden.
- De personen die bempedoïnezuur gebruikten, hadden meer last van jicht en cholelithiasis (3,1% versus 2,1% en 2,2 versus 1,2%), alsook van verhoogde creatinine-, urinezuur- en leverenzymewaarden.^{3,5-8} Deze ongewenste effecten zijn bekend.

Commentaar van het BCFI

- Voor patiënten met een statine-intolerantie kan bempedoïnezuur een optie zijn, maar er zijn geen gegevens die het effect van bempedoïnezuur vergelijken met dat van de andere statine-alternatieven.
- Wat de associatie van bempedoïnezuur met een statine betreft, zijn er geen gegevens voor harde eindpunten, noch gegevens die bempedoïnezuur vergelijken met de andere alternatieven.

Dosering: 1 tablet per dag

Kostprijs: € 246,77 (Nilemdo®) en € 267,39 (Nustendi®) voor 3 maanden, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 september 2024.

dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®, hoofdstuk 12.3.2.2.2, subcutane injectie) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de aanvullende behandeling van **COPD met eosinofilie** bij volwassenen bij wie de aandoening **niet onder controle is met inhalatietri therapie** (inhalatiecorticosteroïd: ICS, langwerkend β_2 -mimeticum: LABA en langwerkend anticholinergicum: LAMA) of inhalatiebithérapie in geval van contra-indicatie voor ICS (SKP).¹

Dupilumab is het eerste monoklonale antilichaam dat deze indicatie krijgt.

Op 1 september 2024 is er **geen terugbetaling** voorzien **voor deze nieuwe indicatie**.

Dupilumab had reeds als indicaties bepaalde vormen van atopische dermatitis, astma, chronische rinosinusitis met neuspoliepen, prurigo nodularis en eosinofiele oesofagitis. Voor sommige van deze indicaties is er terugbetaling.

De uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de BOREAS- en NOTUS-studies²⁻⁵, die een gelijkaardige opzet hadden. De studies toonden een **afname van het aantal matige tot ernstige exacerbaties in een zeer specifieke populatie van patiënten met COPD, eosinofilie en een hoog risico op exacerbaties**.

- Opzet: RCT, 52 weken, dupilumab 300 mg elke 2 weken versus placebo.
- Populatie: 939 en 935 personen, gemiddelde leeftijd 65 jaar, blank (84-90%), , onder tri therapie waarvan 28% een hoge dosis ICS gebruikte, gemiddelde eosinofilie 400/ μ l, gemiddeld 2 matige tot ernstige exacerbaties het afgelopen jaar, 30% actieve rokers bij het begin van de studie.
- Primair eindpunt: het jaarlijks aantal matige tot ernstige exacerbaties: ongeveer 0,3 exacerbatie minder met dupilumab ten opzichte van placebo.
 - BOREAS: 0,8 exacerbatie/jaar versus 1,1 (RR 0,70 ; 95% BI 0,58 tot 0,86).
 - NOTUS: 0,9 exacerbatie/jaar versus 1,3 (RR 0,66; 95% BI 0,54 tot 0,82).
- Klinische secundaire eindpunten
 - De patiënten die dupilumab gebruikten, meldden een grotere klinisch relevante toename van de levenskwaliteit (een verbetering van minstens 4 punten op de SGRQ-score) dan de patiënten die een placebo kregen.

Dosering: 300 mg om de 2 weken

Kostprijs: € 3502,34 voor 6 injecties, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 september 2024.

risankizumab (Skyrizi®)

Risankizumab (Skyrizi®, hoofdstuk 12.3.2.2.8, intraveneuze infusie) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa** bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn of die een conventionele of biologische behandeling niet verdragen (SKP).¹

Op 1 september 2024 is er **geen terugbetaling** voorzien voor deze nieuwe indicatie.

Risankizumab had reeds als indicaties bepaalde vormen van de ziekte van Crohn, plaque psoriasis en psoriatische artritis. Er is enkel een terugbetaling voor de ziekte van Crohn (situatie op 1 september 2024).

Mirikizumab, uit dezelfde klasse, had al colitis ulcerosa als indicatie en wordt daarvoor ook terugbetaald.

De uitbreiding van de indicatie voor risankizumab is gebaseerd op de resultaten van de INSPIRE- en COMMAND-studies, met een vergelijkbare opzet, die **meer klinische remissie** aantoonen **met risankizumab dan met placebo**.

- Opzet: RCT
 - INSPIRE: 12 weken durende inductiestudie, intraveneuze toediening: 1200 mg risankizumab of een placebo in week 0, 4 en 8.
 - COMMAND: 52 weken durende onderhoudsstudie, subcutane toediening: 180 of 360 mg risankizumab of een placebo om de 8 weken.
- Populatie van beide studies: 977 en 754 patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa en een intolerantie voor, of onvoldoende respons op, minstens een conventionele of geavanceerde therapie, gemiddelde leeftijd 41 jaar, blank (70%), Aziatisch (20-30%).
- Primair eindpunt: klinische remissie (≤ 1 keer stoelgang/d en niet frequenter dan op het moment van inclusie, score voor rectale bloedingen ≤ 1 , endoscopiescore ≤ 1 zonder broosheid)
 - Resultaten na 12 weken (risankizumab, placebo): 20% versus 6%
 - Resultaten na 52 weken (risankizumab 360 mg, 180 mg, placebo): 40% versus 38% versus 25%
- De gemelde ongewenste effecten zijn bekend: injectieplaatsreacties, nasofaryngitis, toename van de leverenzymen.^{2,3}

Kostprijs: € 1947 voor een flacon van 600 mg, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 september 2024.

Voorschriften

minoxidil 5%

De specialiteit Alopexy® (Pierre Fabre), op basis van minoxidil 5% voor cutane toepassing, mag sinds 22 augustus 2024 worden afgeleverd zonder medisch voorschrift. Minoxidil wordt gebruikt voor de behandeling van alopecia androgenetica. Allergische contactdermatitis is mogelijk. Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie werden gerapporteerd. Ook werden gevallen gemeld van overmatige haarontwikkeling op afstand door contact met de behandelde huid.

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.

roxithromycine (Roxithromycine EG®)

De specialiteit op basis van roxithromycine, Roxithromycine EG®, is niet meer beschikbaar. Roxithromycine behoort tot de neomacroliden en had als indicatie in de SKP de behandeling van infecties (repiratoir, uro-genitaal, van de huid en weke delen) gevoelig voor roxithromycine. Roxithromycine wordt niet vermeld in de BAPCOC-gids. Andere neomacroliden zijn beschikbaar, zie 11.1.2.2. Neomacroliden.

Terugbetalingen

atogepant (Aquipta®)

Atogepant (Aquipta®), gecommmercialiseerd sinds maart 2024, wordt vanaf nu terugbetaald bij een specifieke populatie in categorie (a priori). Het gaat om een CGRP-receptor antagonist, met als indicatie in de SKP de preventieve behandeling van migraine bij

volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben. De werkzaamheid en veiligheid van atogepant werden besproken in de Folia van maart 2024.

Voor meer informatie, zie voorwaarden voor terugbetaling en aanvraagformulier.

tapentadol (Palexia®)

Tapentadol (Palexia®), een sterkwerkend opioïd en tevoren terugbetaald in categorie **a** wordt vanaf nu terugbetaald in categorie **b**. Tapentadol heeft als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen (preparaat met normale vrijstelling) en van ernstige chronische pijn bij volwassenen, kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten (preparaat met vertraagde vrijstelling) die alleen met opioïden adequaat kunnen worden behandeld. De ervaring met tapentadol is nog beperkt. Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten. Zie Folia september 2016, Folia februari 2018, en 8.3. Opioïden.

Stopzettingen van terugbetaling

tasonermine (Beromun®)

Tasonermin (Beromun®), tumornecrosefactor alfa-1a (TNFα-1a), wordt niet meer terugbetaald. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik, met als indicatie de behandeling van wekedelensarcomen van de ledematen (synthese van de SKP).

Bronnen

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

Specifieke bronnen

bempedoïnezuur en bempedoïnezuur + ezetimibe

1. Nilemdo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 30 augustus 2024.
2. Nustendi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 30 augustus 2024.
3. Med Lett Drugs Ther. 2023 Apr 17;65(1674):62-3 doi:10.58347/tml.2023.1674b.
4. NEJM JWatch March 6, 2023. Cardiovascular Outcome After "Statin-Intolerant" Patients Take Bempedoic Acid.
5. N Engl J Med 2023;388:1353-64. DOI:10.1056/NEJMoa2215024.
6. DOI: 10.1056/NEJMe2300793.
7. DOI: 10.1056/NEJMe2301490.
8. ACP Journal Club. doi:10.7326/J23-0044.

dupilumab

1. Dupixent®-Résumé des Caractéristiques du Produit N Engl J Med 2023;389:205-14.
2. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951.
3. N Engl J Med 2024;390:2274-2283
DOI: 10.1056/NEJMoa2401304.
4. ACP Journal Club September 2023.
doi:10.7326/J23-0063.
5. DTB Select June 2024.
DOI: 10.1136/dtb.2024.000039.

risankizumab

1. Skyrizi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
2. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. Published online July 22, 2024. doi:10.1001/jama.2024.12414.
3. Monoclonal Antibody Risankizumab for Ulcerative Colitis. JAMA July

atomoxetine

1. Bijsluiter: informatie voor de gebruiker. Atomoxetine Arega®. Geraadpleegd op 28/08/2024.

Lactobacillus gasseri + Lactobacillus rhamnosus

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Intigyne®. Geraadpleegd op 28/08/2024.

naldemedine

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Rizmoic®. Geraadpleegd op 28/08/2024.
2. EMA. EPAR Rizmoic®. Geraadpleegd op 28/08/2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic>.
3. La Revue Prescrire. Naldémédine et constipation liées aux opioïdes. Décembre 2022. Geraadpleegd op 30/08/2024.
4. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;2(8):555-564. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30105-X. Epub 2017 May 30. PMID: 28576452.
5. Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3859-3866. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0853. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968171.

berotralstat

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Orladeyo®. Geraadpleegd op 28/08/2024.
2. EMA. EPAR Orladeyo®. Geraadpleegd op 28/08/2024.
3. The Medical Letter. Berotralstat (Orladeyo) for Prevention of Hereditary Angioedema. 26 juillet 2021. Geraadpleegd op 30/08/2024.
4. La Revue Prescrire. Bérotalstat et prévention au long cours des crises d'angioedème héréditaire. Août 2022. Geraadpleegd op 30/08/2024.

mavacamten

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Camzyos®. Geraadpleegd op 28/08/2024.
2. Worst Pills, Best Pills. Review of Mavacamten, a new drug for hypertrophic cardiomyopathy. April 2023. Consulté le 30/08/2024.
3. The Medical Letter. Mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. June 2022. Consulté le 30/08/2024.

ropeginterferon alfa-2b

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Besremi®. Geraadpleegd op 30/04/2024.
2. EMA. EPAR. Besremi®. Geraadpleegd op 30/08/2024.

dostarlimab

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Jemperli®. Geraadpleegd op 30/08/2024.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

PPI's en risico van ernstige infecties bij jonge kinderen

Het gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) in België is hoog, en al vele jaren staan enkele PPI's in de top 25 van geneesmiddelenuitgaven van het RIZIV in de ambulante zorg.

In de Folia van mei 2022 bespraken we de risico's van langdurig PPI-gebruik, met onder andere het risico van infecties. In veel van deze studies waren **geen kinderen ingesloten**. Een **studie gepubliceerd in 2023** (*JAMA Pediatrics*¹, met bespreking in *La Revue Prescrire*²) wijst ook op een **verhoogd risico van infecties bij jonge kinderen blootgesteld aan een PPI**.

Het gaat om een **cohortstudie** op basis van het EPI-MERES register (Franse databank met gezondheidsgegevens over moeder en kind). Alle kinderen opgenomen in het register en geboren tussen 1/1/2010 en 31/12/2018 aan wie voor de eerste keer een PPI, een H₂-antihistaminicum of een antacidum werd afgeleverd vóór 31/12/2019, werden geïncludeerd. De incidentie van ernstige infecties bij de kinderen blootgesteld aan een PPI werd vergeleken met de incidentie bij de kinderen blootgesteld aan een H₂-antihistaminicum of een antacidum. Op het ogenblik dat voor de eerste keer een PPI, een H₂-antihistaminicum of een antacidum werd afgeleverd was de helft van de kinderen jonger dan 3 maanden, en de kinderen werden 3,8 jaar (mediaanwaarde) opgevolgd.

Resultaten in het kort:

- Bij de kinderen die waren blootgesteld aan een **PPI** was het **risico van ernstige infecties ongeveer 30% hoger** dan bij de kinderen die waren blootgesteld aan een H₂-antihistaminicum of een antacidum: hazard ratio (HR) = 1,34 (95%-BI van 1,32 tot 1,36).
- Het risico was verhoogd,
 - zowel bij **blootstelling aan een PPI gedurende ≤ 6 maanden**: HR = 1,34 (95%-BI van 1,32 tot 1,36)
 - als bij **blootstelling gedurende 7-12 maanden of > 12 maanden**: HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34) respectievelijk HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34).
- Het risico was verhoogd,
 - zowel bij **zeer preterme kinderen en kinderen met een chronische aandoening**: HR = 1,36 (95%-BI van 1,32 tot 1,41)
 - als bij **aterme kinderen en kinderen zonder chronische aandoeningen**: HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34).
- Hoe langer het **PPI was gestopt**, hoe meer het risico daalde:
 - ≤ 3 maanden geleden gestopt: HR = 1,13 (95%BI van 1,10 tot 1,16);
 - > 1 jaar geleden gestopt: HR = 1,03 (95%-BI van 1,01 tot 1,05).
- Er was een toename van **zowel virale infecties als bacteriële infecties**, en van **gastro-intestinale infecties, NKO-infecties, lage-luchtweginfecties, nier- en urineweginfecties, musculo-skeletale infecties en infecties van het centraal zenuwstelsel**.

De auteurs van het onderzoek zijn van mening dat deze resultaten overeenkomen met die van eerdere onderzoeken, maar dat verdere studies nodig zijn om de hoogrisicogroepen en het effect van dosis, behandelingsduur en stopzetting van de behandeling op het risico van ernstige infecties beter te identificeren.

Commentaar van het BCFI

- Het gaat om een observationele studie. Hoewel er gecorrigeerd werd voor meerdere versturende variabelen (bv. comorbiditeit bij moeder en kind; chronisch corticosteroïdgebruik bij het kind) kunnen resterende bias en niet-gecorrigeerde versturende variabelen niet worden uitgesloten. Ook is in deze studie de indicatie van het PPI-gebruik niet gekend. Er kon dus geen onderscheid gemaakt worden tussen behandeling omwille van gastro-oesofageale refluxziekte of behandeling omwille van fysiologische reflux (dus enkel regurgitatie). Een voordeel van deze studie is dat PPI-gebruikers vergeleken werden met gebruikers van H₂-antihistaminica of antacida, dus alle geïncludeerde kinderen hadden een vorm van maagklachten.
- De hier besproken studie versterkt de aanwijzingen dat PPI's ernstige (zeldzame) ongewenste effecten kunnen veroorzaken, ook bij kinderen. Deze studie toont voor PPI's een toename van het infectierisico ten opzichte van gebruik van H₂-antihistaminica of antacida. Het valt te betreuren dat in België geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn. De studie bevestigt de zeer beperkte plaats van PPI's bij zuigelingen, zoals vermeld in het Repertorium hoofdstuk 3.1. > Plaatsbepaling: *"Reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een PPI) heeft alleen een plaats bij kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis). Na 4 weken dient de behandeling geëvalueerd te worden en moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren."*
- Ter info:
 - Geen van de beschikbare **specialiteiten op basis van een PPI** mag volgens de SKP gebruikt worden bij kinderen jonger dan 1

jaar (nazicht SKP's op 05/06/2024).

- Magistrale bereidingen met omeprazol kunnen worden terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Specialiteitsnamen:

- Protonpompinhibitoren (PPI's): zie Repertorium

Specifieke bronnen

1 Lassalle et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023;177:1028-1038, doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

2 Inhibiteurs de la pompe à protons chez les nourrissons : infections (suite). La Revue Prescrire 2024;44:189

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Minoxidil: risico van overmatige haargroei bij jonge kinderen na huid-huid-contact

Er zijn reeds ernstige ongewenste effecten gerapporteerd bij jonge kinderen door cutane resorptie van een geneesmiddel na huid-huid-contact met een van de ouders die het geneesmiddel op de huid toepaste: **vroegtijdige virilisatie** bij jonge kinderen van wie de vader een **gel op basis van testosteron** gebruikte [zie Folia april 2005 en juni 2011] en **vroegtijdige pubertijd** bij prepuberale jongens en meisjes van wie de moeder een **gel op basis van estradiol** gebruikte (zie SKP).

Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ gaat over een publicatie van een regionaal Spaans geneesmiddelenbewakingscentrum² met aandacht voor enkele **gevallen van overmatige haargroei bij jonge kinderen na overdracht van minoxidil (lokale oplossing) via de huid**. Er is vooral aandacht voor een kind van 4 maanden met overmatige haargroei ter hoogte van de benen, dijen en rug. Het kind nam geen medicatie en had geen hormonale aandoening. De vader gebruikte lokaal minoxidil 5% (twee keer per dag, sinds 2 maanden) en finasteride oraal ter behandeling van alopecie. De hypothese van passieve overdracht van minoxidil via de huid lijkt juist te zijn, omdat het stoppen van de lokale minoxidil-oplossing door de vader leidde tot een volledige verdwijning van het overmatige haar bij het kind.¹

De Spaanse auteurs vonden nog 7 andere, gelijkaardige gevallen van overmatige haargroei bij jonge kinderen na overdracht van minoxidil via de huid.

In de SKP's van de specialiteiten op basis van minoxidil-oplossing voor lokaal gebruik (laatst geconsulteerd op 30/8/2024) wordt het risico van "hypertrichose op afstand van de toedieningsplaats" vermeld. Het risico van overmatige haargroei bij andere personen via huid-huid-contact wordt niet vermeld.

Voor minoxidil zijn dezelfde **voorzorgsmaatregelen van toepassing** als voor de andere geneesmiddelen met risico van overdracht via de huid en zoals vermeld in Folia april 2005 en Folia juni 2011 voor testosteron:

- na aanbrengen van de gel of de oplossing, de handen wassen met water en zeep;
- een douche nemen vóór elke situatie waarbij een huid-huidcontact kan verwacht worden (of de huidzones wassen die in contact kunnen komen met een andere persoon);
- een algemene maatregel die voor minoxidil-oplossing op de hoofdhuid minder toepasbaar is: wanneer de gel of oplossing is opgedroogd, de zone waar de gel of oplossing is aangebracht, bedekken met een kledingstuk.

In geval van accidenteel contact met de huid van een kind, was de huid zo snel mogelijk met water en zeep. Als er tekenen of symptomen optreden die het gevolg kunnen zijn van cutane overdracht van een geneesmiddel dat door een ouder is gebruikt, moet de behandeling worden gestopt of moeten de hierboven vermelde beschermende maatregelen worden genomen. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor de partner, vooral tijdens intiem contact.

Specialiteitsnamen:

- Minoxidil: Alopexy®, Minoxidil Biorga® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

¹ Minoxidil : hyperpilosité chez un nourrisson de 4 mois. *La Revue Prescrire* 2024;44:270

² Hipertrichosis generalizada en lactantes debido a la exposición a Minoxidil tópico. Boletín de Farmacovigilancia Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Octubre 2023. Klik hier.

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.

Hoofdreductie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.