


## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2022

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

#### SSRI's bij premature ejaculatie

Een nieuwe *Cochrane review* onderzoekt de werkzaamheid en ongewenste effecten van SSRI's bij primaire (levenslange) premature ejaculatie, maar de bruikbaarheid van de bevindingen voor de dagdagelijkse praktijk zijn beperkt.


Dankwoord aan experts 


### GOED OM TE WETEN

COVID-19: over de orale antivirale middelen molnupiravir en PF-07321332+ritonavir: nog geen gepubliceerde studies op dit ogenblik (situatie op 06/12/21)

COVID-19: SARS-CoV-2-neutraliserende monoklonale antilichamen (mabs): welke zijn op 1/12/2021 vergund en/of beschikbaar in België, en wat is hun huidige plaats? [bijgewerkt op 06/01/22]

COVID-19: Vaccinatie tegen COVID-19 van 5- tot 11-jarigen: de Hoge Gezondheidsraad en het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek bevelen de vaccinatie van kinderen met onderliggende aandoeningen sterk aan

Chronische pijn: wijziging in de terugbetaling van bepaalde pijnstillers, vanaf 1 januari 2022 

Het Repertorium "editie 2022": update van eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd 

Belgische consensus over noodanticonceptie

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Antibiotica bij huid- en urogenitale infecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!

**RECENTE INFORMATIE:** december 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- bempedonzuur (Nilemdo<sup>®</sup>▼) en bempedonzuur + ezetimibe (Nustendi<sup>®</sup>▼)
- lisdexamfetamine (Elvanse<sup>®</sup>)
- onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>▼)
- ozanimod (Zeposia<sup>®</sup> ▼)
- romosozumab (Evenity<sup>®</sup>▼)
- tralokinumab (Adtralza<sup>®</sup>▼)

#### Nieuwigheid in de oncologie

- chloormethine (Ledaga<sup>®</sup>)

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

- ambroxol tabletten (Surbronc<sup>®</sup>)
- choriongonadotrofine (Pregnyl<sup>®</sup>)
- lorazepam voor injectie (Temesta<sup>®</sup>)
- fenazopyridine (Uropyrine<sup>®</sup>)
- tiapride voor injectie (Tiapridal<sup>®</sup>)

### **Andere wijzigingen**

- Gewijzigde terugbetaling
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

### **GENEESMIDDELENBEWAKING**

#### **Verergering van fenomeen van Raynaud bij gebruik van CGRP-antagonisten in de profylaxe van migraine**

CGRP-antagonisten (anti-CGRP monoklonale antilichamen) zijn nieuwe geneesmiddelen voor de profylactische behandeling van migraine. Een recente cohortstudie vindt aanwijzingen voor potentieel ernstige complicaties bij patiënten met (risicofactoren voor) fenomeen van Raynaud onder behandeling met CGRP-antagonisten.

## Deze maand in de Folia

In dit nummer besteden we aandacht aan de SARS-CoV-2-neutraliserende monoklonale antilichamen (mabs), die het risico van progressie naar ernstige COVID-19 bij risicopatiënten zouden kunnen verminderen. We bespreken gegevens uit de recente literatuur en overlopen de aanbevelingen van de WHO en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA).

Naast injecteerbare monoklonale antilichamen worden voor de behandeling van COVID-19 ook orale antivirale middelen ontwikkeld, zoals molnupiravir of de combinatie PF-07321332+ritonavir. Ook al geven deze behandelingen hoop, het blijft belangrijk hun werkzaamheid voldoende te onderbouwen, ook in de huidige noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid: *“We need evidence, not optimism”*.

Een recente *Cochrane Review* onderzoekt de plaats van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), vooral dapoxetine, bij levenslange premature ejaculatie. Er wordt ook aandacht besteed aan de vaak voorkomende ongewenste effecten.

We kondigen verder ook onze nieuwe e-learning over antibiotica aan, sinds kort beschikbaar op ons Auditorium: *“Antibiotica bij huid- en urogenitale infecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!”*

We leggen uit wat er sinds 1 januari gewijzigd werd in de terugbetaling van bepaalde pijnstillers voor chronische pijn.

## SSRI's bij premature ejaculatie

Een *Cochrane review* van RCT's concludeert dat SSRI's werkzamer zijn dan placebo bij premature ejaculatie maar meer kans op uitval geven door ongewenste effecten. De resultaten hebben uitsluitend betrekking op een geselecteerde populatie van mannen met levenslange (primaire) premature ejaculatie (d.w.z. aanwezig sedert de eerste seksuele contacten). De methodologische tekortkomingen van de beschikbare studies, de korte opvolgingsduur en het feit dat er geen vergelijkende analyse uitgevoerd is met andere behandelingen, beperken de bruikbaarheid van deze *Cochrane review* voor de klinische praktijk.

- Van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) is gekend dat ze een verminderd libido of erectiele disfunctie kunnen veroorzaken. Deze ongewenste effecten worden in het geval van premature ejaculatie bewust ingezet om de ejaculatie uit te stellen.
- In de Folia van januari 2019 wezen we reeds op de twijfelachtige risico-batenverhouding van dapoxetine, het enige SSRI waarvoor premature ejaculatie bij volwassen mannen vermeld wordt als indicatie in de Belgische SKP. Dapoxetine mag alleen worden toegediend als 'indien nodig'-behandeling ("on demand"), ongeveer 1 à 3 uur voor de verwachte seksuele activiteit<sup>4</sup>. De ongewenste effecten zijn deze van de SSRI's (o.a. nausea, diarree, hoofdpijn, agitatie, duizeligheid, zie Repertorium, hoofdstuk 10.3.1.1), met daarnaast een dosis-afhankelijk risico van orthostatische hypotensie en syncope.
- Een nieuwe *Cochrane review* van placebogecontroleerde RCT's<sup>2</sup> onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van SSRI's (dagelijkse inname of indien nodig) bij volwassen mannen die reeds levenslang last hebben van premature ejaculatie zonder organische oorzaak (*lifelong* of primaire premature ejaculatie). Studies bij mannen met later verworven premature ejaculatie (*acquired* of secundaire premature ejaculatie) werden niet geïnccludeerd.

### Resultaten *Cochrane review*

- De auteurs kozen de subjectieve verbetering en tevredenheid van de patiënt als primaire eindpunten voor de meta-analyse over **werkzaamheid**. Zeer weinig studies rapporteerden echter deze eindpunten. De resultaten van de meta-analyse hebben grotendeels betrekking op dapoxetine (studieduur meestal 12 weken). SSRI's bleken werkzamer dan placebo voor de primaire eindpunten 'verbetering volgens het oordeel van de man' (RR 1,92; *moderate-certainty evidence*) en 'tevredenheid over de seksuele betrekkingen' (RR 1,63; *moderate-certainty evidence*). De ervaren controle over de ejaculatie was een secundair eindpunt (RR 2,29; *moderate-certainty evidence*). De intravaginale ejaculatielatentietijd (IELT) werd in veel meer studies gerapporteerd, maar was geen primair eindpunt in de *Cochrane review*. De ejaculatie kon met een SSRI ongeveer 3 minuten uitgesteld worden in vergelijking met placebo (*low-certainty evidence*).
- Mannen zetten de behandeling met een SSRI vaker stop wegens **ongewenste effecten** in vergelijking met placebo (primair eindpunt, *low-certainty evidence*).
- De studies hadden meerdere **methodologische tekortkomingen** en publicatiebias kan niet uitgesloten worden.



31 RCT's bij volwassen mannen (n = 8 254); studieduur 4 tot 24 weken; onderzochte antidepressiva: citalopram, dapoxetine, duloxetine (een SNRI, maar het betrof een zeer kleine studie bij slechts 20 patiënten), fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.

Resultaten:

- **Verbetering volgens de man** (primair eindpunt, 6 studies waarvan 4 met dapoxetine, 1 met citalopram en 1 met duloxetine, n = 3 260, *moderate-certainty evidence*): RR 1,92 (95% BI 1,66 tot 2,23). Vergelijkbare resultaten voor dapoxetine (RR 1,87; 95% BI 1,66 tot 2,10).
- **Tevredenheid over de seksuele betrekkingen** (primair eindpunt, 3 studies met dapoxetine, n = 4 273, *moderate-certainty evidence*): RR 1,63 (95% BI 1,42 tot 1,87)
- **Controle over de ejaculatie** (secundair eindpunt, 3 studies met dapoxetine, n = 4 273, *moderate-certainty evidence*): RR 2,29 (95% BI 1,72 tot 3,05).
- **Intravaginale ejaculatielatentietijd** (secundair eindpunt, 20 studies, n = 5 872, *low-certainty evidence*): gemiddelde toename van 3,09 minuten (95% BI 1,94 tot 4,25).
- **Stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten** (primair eindpunt, 20 studies, n = 7 367, *low-certainty evidence*): RR 3,80 (95% BI 2,61 tot 5,51). Specifiek voor dapoxetine: dosering van 30 mg "indien nodig" RR 2,44 (95% BI 1,06 tot 5,59); dosering van 60 mg "indien nodig" RR 6,51 (95% BI 3,64 tot 11,66).
- **Optreden van ongewenste effecten** (secundair eindpunt, 17 studies, n = 4 624, *moderate-certainty evidence*): RR 1,71 (95% BI 1,48 tot 1,99). Specifiek voor dapoxetine bedroeg de RR 2,54 (95% BI 1,34 tot 4,81). Beduidend meer mannen rapporteerden ongewenste effecten met een SSRI dan met placebo (secundair eindpunt, *moderate-certainty evidence*).
- De belangrijkste **methodologische tekortkomingen** van de geïncludeerde studies waren *detection bias* (onduidelijkheid over blinding onderzoeker), *selection bias* (onduidelijkheid over de randomisering), *outcome reporting bias* (onduidelijkheid over selectief rapporteren van eindpunten) en *attrition bias* (onvolledige gegevens). Wegens minder dan 10 studies per eindpunt kon de mogelijkheid van publicatiebias niet onderzocht en bijgevolg ook niet uitgesloten worden.

## Discussie

### Enkele bedenkingen bij deze *Cochrane review*:

- De studies opgenomen in deze *Cochrane review* gaan uitsluitend over mannen met symptomen die al sedert de eerste seksuele contacten aanwezig zijn. Bij mannen met symptomen die later ontstaan zijn, dient volgens de auteurs het onderliggend probleem aangepakt te worden.
- Slechts een beperkt aantal studies leverde voldoende informatie voor de analyse van de primaire eindpunten met betrekking tot werkzaamheid.
- De auteurs geven geen informatie over ernstige ongewenste effecten, zoals ernstige syncope, of over hoeveel mannen de behandeling stopzetten om andere redenen dan ongewenste effecten. Volgens een observationele studie kan het percentage mannen dat afhaakt oplopen tot 80% na zes maanden. Redenen van stopzetting zijn onder meer teleurstelling dat premature ejaculatie niet geneesbaar is, dat de medicatie dient genomen te worden bij elke seksuele betrekking, de ongewenste effecten en de geringe werkzaamheid (zie de Folia van januari 2019).
- De review levert geen informatie over de risico-batenverhouding van SSRI's ten opzichte van een niet-medicamenteuze aanpak, of van andere medicatie onderzocht bij premature ejaculatie (clomipramine, fosfodiësterase type-5 inhibitoren, tramadol, lokale anesthetica<sup>3</sup>).

Het **standpunt van het BCFI**, zoals vermeld in de Folia van januari 2019, blijft dat dapoxetine hooguit een beperkte plaats heeft in de aanpak van premature ejaculatie. Dit geldt ook voor andere (*off-label* gebruikte) SSRI's. Het BCFI is van mening dat artsen de onzekerheden en mogelijke risico's van dergelijke behandeling best bespreken met de patiënt.

## Bronnen

**1** Prigily®. Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 12/10/2021)

**2** Sathianathan NJ, Hwang EC, Mian R, Bodie JA, Soubra A, Lyon JA, Sultan S, Dahm P. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD012799. DOI: 10.1002/14651858.CD012799.pub2

**3** Bouma J, De Boer JJ, De Jong J, et al. NHG-Standaard seksuele klachten (M87). Nederlands Huisartsen Genootschap november 2015, versie 2.0. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/seksuele-klachten>

## Dankwoord aan experts

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

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2021 hun commentaren zonden: H Beele, M Berliere, K Boussey, M Danckaerts, T De Backer, J de Hoon, A Denis, M De Pauw, J Devulder, R El Tahry, P Emmery, L Gilissen, S Kiridis, G Leroux-Roels, J Longueville, N Maenhaut, U Maniewski, B Morlion, M-C Nassogne, P Neven, K Paemeleire, W Peetermans, J Schoenen, J Steyaert, P Van Damme, M Van De Castele, N Vandebussche, S van Wessel, R Westhovens.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

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

Goed om te weten

## COVID-19: over de orale antivirale middelen molnupiravir en PF-07321332+ritonavir: nog geen gepubliceerde studies op dit ogenblik (situatie op 06/12/21)

De orale antivirale middelen tegen COVID-19 molnupiravir en de combinatie PF-07321332 + ritonavir kregen veel aandacht in media. Wat weet men op dit ogenblik?

- Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA verwijst voor elk van beide antivirale middelen naar een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde tot matig ernstige COVID-19 en risico van een ernstig verloop, waarvan de interim-resultaten een gunstig effect op hospitalisatie of overlijden tonen. **De resultaten van deze studies zijn niet in detail beschikbaar en zijn noch peer-reviewed, noch gepubliceerd** (situatie op 06/12/21).
- **Molnupiravir (Lagevrio®)**
  - De actieve metaboliet van molnupiravir, N-hydroxycytidine-trifosfaat, wordt in het virale RNA geïncorporeerd en inhibeert zo de virusreproductie.
  - Voor molnupiravir gaat het om de MOVE-OUT-studie (fase 2/3-studie). Het oorspronkelijke persbericht van de firma, waarin sprake was van een daling met 50% van het risico van “hospitalisatie of overlijden” ten opzichte van placebo, is ondertussen bijgesteld. Het laatste persbericht van de firma (26/11/2021) spreekt over een daling van het risico met 30%: de risicodaling blijkt dus lager dan wat eerst werd verspreid. Vermeldenswaardig is ook dat een studie met molnupiravir bij gehospitaliseerde patiënten (MOVE-IN-studie) in het voorjaar van 2021 vroegtijdig gestopt is omdat een klinisch voordeel in deze patiëntenpopulatie weinig waarschijnlijk wordt geacht (persbericht 15/04/21).
  - Molnupiravir is op dit ogenblik **niet vergund in de Europese Unie**. Er is een evaluatie tot vergunning lopende bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, voor gebruik bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde tot matig ernstige COVID-19 en risico van een ernstig verloop (situatie op 06/12/21). Het EMA publiceerde op 19/11/21 een advies ter ondersteuning voor de lidstaten die zouden beslissen om molnupiravir reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend. Het EMA publiceert daarbij een soort van “voorlopige” SKP, al moet daarbij opgemerkt worden dat de studiegegevens zullen moeten worden genuanceerd of aangepast in functie van de finale gegevens (zie hoger over het laatste persbericht van de firma).
- **PF-07321332 + ritonavir (Paxlovid®)**
  - PF-07321332 is een SARS-CoV-2-protease-inhibitor en inhibeert zo de virusreproductie. Ritonavir (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2) wordt toegevoegd in lage dosis om de afbraak van PF-07321332 te vertragen.
  - Deze combinatie is op dit ogenblik **niet vergund in de Europese Unie** en er is geen evaluatie tot vergunning lopende (situatie op 06/12/21). Het EMA berichtte op 19/11 dat zij een advies voorbereidt ter ondersteuning van de lidstaten die zouden beslissen om de combinatie reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend.
  - Voor PF-07321332 + ritonavir gaat het om de EPIC-HR-studie: er is enkel een persbericht van de firma (05/11/21).

### Commentaar van het BCFI

Orale antivirale middelen hebben ten opzichte van monoklonale antilichamen - die intraveneus toegediend worden -, het voordeel dat ze breder zouden kunnen ingezet worden in de ambulante praktijk. Op dit ogenblik ontbreken echter de gegevens om een goede inschatting te maken over de werkzaamheid en veiligheid van molnupiravir en de combinatie PF-07321332+ritonavir. De auteurs van het BMJ-editoriaal *Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. We need evidence not optimism* (28/10/21)<sup>1</sup> pleiten ervoor om de antivirale middelen tegen COVID-19 te vergunnen en in te zetten op basis van evidentie, en niet op basis van optimisme. Ook wijzen de auteurs er op dat de kostprijs van deze middelen niet openbaar is gemaakt. Ze wijzen ook op de ervaring in het verleden met HIV waarbij gebruik van antivirale middelen in monotherapie heeft geleid tot resistentie-ontwikkeling. Ook de *editor*



*in chief* van de BMJ wijst in een editoriaal *Covid 19: Why we need a global pandemic treaty (02/12/21)* op de verontrustende en dure fixatie op antivirale middelen waarvoor er dit ogenblik onvoldoende evidentie is van werkzaamheid.

Het BCFI benadrukt dat bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen tegen COVID-19 de principes van rationele farmacotherapie niet vergeten mogen worden (zie ook de verklaring van de *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten: "COVID-19 and the quest for drugs and vaccines: Statement from the International Society of Drug Bulletins" (04/04/2020)).

## Specifieke bronnen

1. Sidebottom DB, Smith DD en Gill D. Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. Editorial. BMJ 2021;375:n2611.

Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2611> (28/10/21)

2. Godlee F (editor in chief). Covid 19: Why we need a global pandemic treaty. Editor's Choice. BMJ 2021;375:n2963. Doi:

<https://doi.org/10.1136/bmj.n2963> (02/12/21)

Goed om te weten

## COVID-19: SARS-CoV-2-neutraliserende monoklonale antilichamen (mabs): welke zijn op 1/12/2021 vergund en/of beschikbaar in België, en wat is hun huidige plaats? [bijgewerkt op 06/01/22]

Dit artikel geeft informatie over de **monoklonale antilichamen (mabs) gericht tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus**. Welke SARS-CoV-2-neutraliserende mabs zijn op 1/12/21 vergund en/of beschikbaar in België, en wat is hun huidige plaatsbepaling in enkele vooraanstaande bronnen?

### Welke SARS-CoV-2-neutraliserende mabs zijn op 1/12/21 vergund en/of beschikbaar in België?

- Op dit ogenblik zijn twee mabs vergund op Europees niveau: casirivimab + imdevimab (Ronapreve®) en regdanvimab (Regkirona®).<sup>1,3</sup> Deze mabs zijn op dit ogenblik niet ter beschikking in België. Ronapreve is de voorbije maanden onder strikte voorwaarden beschikbaar geweest in België, maar de voorraad is uitgeput (situatie op 09/12/21; communicatie met FAGG). Ronapreve® en Regkirona® hebben als indicatie de behandeling van COVID-19 bij patiënten zonder zuurstofnood, maar met risico van progressie naar ernstige ziekte. Ronapreve® heeft ook de indicatie “preventie van COVID-19” (post-expositie profylaxe (PEP) en pre-expositie profylaxe (PrEP)) (maar zie verder in deze tekst).
- Een andere mab, **sotrovimab (Xevudy®)**, is **niet vergund**, maar het Europees geneesmiddelenagentschap EMA publiceerde reeds op 21/05/21 een advies ter ondersteuning voor de lidstaten die zouden beslissen om sotrovimab reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend. Het EMA publiceert daarbij een soort van “voorlopige” SKP, en vermeldt als doelgroep COVID-19-patiënten zonder zuurstofnood, maar met risico van progressie naar ernstige ziekte. Er is een evaluatie tot vergunning lopende bij het EMA. Sotrovimab is op dit ogenblik onder strikte voorwaarden beschikbaar in België voor gebruik in het ziekenhuis [situatie op 09/12/21; bron: communicatie met FAGG en Ministerieel besluit van 28/09/21 (gepubliceerd op 04/10/21)]. **[Update 06/01/22: sotrovimab (Xevudy®) werd op 17/12/21 vergund op Europees niveau (EMA: EPAR sotrovimab (Xevudy®)).]**

### Wat is de huidige plaatsbepaling van SARS-CoV-2-neutraliserende mabs in de behandeling en preventie van COVID-19?

We bespreken hier de huidige plaats van deze mabs tegen COVID-19, zoals gesteld in enkele vooraanstaande bronnen.

- **Behandeling van COVID-19:**
  - De Belgische aanbeveling “**Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium**” (november 2021, versie 24), beschikbaar op de website van Sciensano, stelt dat SARS-CoV-2-neutraliserende mabs (zoals casirivimab + imdevimab, regdanvimab, sotrovimab) op individuele basis overwogen kunnen worden bij patiënten met COVID-19 met milde tot matig ernstige ziekte en hoog risico van ernstig verloop. Dit op voorwaarde dat deze middelen vroeg na de infectie kunnen toegediend worden en bij voorkeur bij patiënten met een negatieve serologische test. Er wordt gewezen op het feit dat er maar weinig gegevens zijn over gebruik van deze middelen bij immuungedeprimeerden (n.v.d.r.: nochtans een belangrijke doelgroep) en bij gevaccineerden.
  - De auteurs van de **Cochrane-review over SARS-CoV2-neutraliserende antilichamen voor de behandeling van COVID-19**<sup>4</sup> (versie 02/09/21) stellen het volgende.
    - Bij *niet-gehospitaliseerde patiënten met milde COVID-19* verminderen casirivimab + imdevimab en regdanvimab mogelijk (*may reduce*) de incidentie van hospitalisatie en overlijden ten opzichte van placebo. Sotrovimab vermindert mogelijk (*may reduce*) de nood voor zuurstof; er is geen uitspraak mogelijk over het effect van sotrovimab op mortaliteit.
    - Bij *gehospitaliseerde patiënten met matige tot ernstige COVID-19* heeft casirivimab + imdevimab (toegevoegd aan “standaardzorg”) waarschijnlijk weinig of geen effect op mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing ten opzichte van “standaardzorg” alleen. De Cochrane-review zegt

niets over regdanvimab en sotrovimab bij deze populatie.

- De auteurs zijn kritisch. De bewijskracht (*certainty of evidence*) van het gunstig effect van de mabs (met inbegrip van casirivimab + imdevimab, regdanvimab en sotrovimab) op een aantal vooropgesteld eindpunten (globale mortaliteit op dag 30 en 60, klinische progressie, hospitalisatie) wordt beoordeeld als *laag (low certainty evidence)* bij niet gehospitaliseerde patiënten en als *zeer laag tot matig (very low to moderate certainty evidence)* bij gehospitaliseerde patiënten. De auteurs beschouwen **de huidige evidentie onvoldoende om betekenisvolle conclusies te trekken over de behandeling van COVID-19 met deze middelen**. Meer studies en langere-termijngegevens van de bestaande studies zijn noodzakelijk om de initiële bevindingen van een potentieel gunstig effect op hospitalisatie en overlijden te bevestigen, en om te begrijpen hoe de nieuwe virusvarianten de werkzaamheid van deze mabs beïnvloeden. De Cochrane-review is vrij toegankelijk.



- Op het ogenblik van verschijnen van de Cochrane-review (versie 02/09/21) waren de fase 3-studieresultaten van casirivimab + imdevimab, regdanvimab en sotrovimab nog niet gepubliceerd. Preprint-versies werden gebruikt.
- Voor casirivimab + imdevimab zijn de resultaten van de fase 3-studie bij ambulante patiënten met milde tot matige COVID-19 en risico van ernstig verloop, gepubliceerd op 29/09/21.<sup>5</sup>
- Voor regdanvimab en sotrovimab zijn de resultaten van de fase-3 studies nog niet gepubliceerd (situatie op 09/12/21).

- De **living WHO guideline on drugs for COVID-19** (update 5, **24 september 2021**) geeft een *conditional recommendation* voor gebruik van casirivimab + imdevimab bij niet-ernstig zieke COVID-patiënten met “het hoogste” risico van hospitalisatie. Ze benadrukken daarbij de beperkte beschikbaarheid van deze middelen en de zeer beperkte winst bij laagrisicopatiënten. Bij gebrek aan een gevalideerde definitie van “patiënten met het hoogste risico van hospitalisatie”, geeft de WHO als typische karakteristieken: niet-gevaccineerd zijn, gevorderde leeftijd, immuundeficiëntie en/of chronische ziekte (zoals diabetes). De WHO guideline geeft ook een *conditional recommendation* voor gebruik van casirivimab + imdevimab bij ernstig zieke, seronegatieve COVID-19 patiënten. De *living WHO guideline* zegt niets over regdanvimab of sotrovimab.
- **Preventie van COVID-19 [post-expositie profylaxe (PEP) en pre-expositie profylaxe (PrEP)]:**
  - De plaats van de mabs in de preventie van COVID-19 na een hoogrisico-contact is niet duidelijk.
  - De Belgische aanbeveling “Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium” (november 2021)” zegt niets over de plaats van mabs in deze indicaties. De Cochrane-review waarnaar hierboven wordt gerefereerd, excludeerde de profylaxestudies met de mabs.
  - Het Nederlandse SWAB<sup>7</sup> besluit: “Op dit moment wordt PrEP of PEP met monoklonale antistoffen niet geadviseerd.”



- **Post-expositie profylaxe (PEP):** casirivimab + imdevimab (via s.c. weg) verminderde het optreden van (a)symptomatische COVID-19 bij antistof-negatieve contacten wanneer het binnen de 96 uur na een positieve PCR-test van een huisgenoot werd toegediend: 1,5% (casirivimab + imdevimab) versus 7,8% (placebo) (statistisch significant verschil).<sup>8</sup> Bij contacten die reeds antistof-positief waren aan de start van de studie, bedroeg de incidentie 0,4% versus 2,3% (geen statistisch significant verschil), waarbij SWAB concludeert dat “bij antistof-positieven veel mensen behandeld moeten worden met beperkte klinische winst”.
- **Pre-expositie profylaxe (PrEP):** Er zijn geen gepubliceerde studies. De SKP van casirivimab + imdevimab vermeldt geen klinische-studiegegevens in het kader van PrEP. SWAB meldt: “Op dit moment zijn er te weinig data om hier een advies over te kunnen formuleren.”

- **Ongewenste effecten:** anafylactische reacties en infusie-gerelateerde reacties zijn gerapporteerd.
- Gegevens bij kinderen en zwangere vrouwen ontbreken.
- **Toedieningsweg:** i.v. infuus. Volgens de SKP kan casirivimab + imdevimab ook via s.c. injectie toegediend worden wanneer i.v. toediening niet mogelijk is.

## Specifieke bronnen

1. EMA: COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. News 11/11/21
2. EMA: EPAR casirivimab + imdevimab (Ronapreve®)
3. EMA: EPAR regdanvimab (Regkironar®)
4. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL et al. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. De Cochrane-review zal worden bijgewerkt in functie van nieuwe evidentie
5. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
6. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370:m3379. Doi: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379> (Published 04 September 2020). Update 5, 24 september 2021. Zie ook website WHO
7. SWAB. Website SWAB hoofdstuk 4.1.2.
8. O'Brien M.P., Forleo-Neto E., Musser B.J. et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021; 385:1184-95. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

Goed om te weten

## COVID-19: Vaccinatie tegen COVID-19 van 5- tot 11-jarigen: de Hoge Gezondheidsraad en het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek bevelen de vaccinatie van kinderen met onderliggende aandoeningen sterk aan

De **Hoge Gezondheidsraad (HGR)**<sup>1</sup> publiceerde op 17/12/21 haar advies over de **vaccinatie tegen COVID-19 van 5- tot 11-jarigen** in België. Het advies gaat over de vaccinatie met het Pfizer-vaccin (Comirnaty®), het enige COVID-19 vaccin dat in de Europese Unie vergund is voor gebruik in deze leeftijdsgroep (EMA, 25/11/21).<sup>2</sup>

Daarnaast publiceerde het **Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek**<sup>3</sup> eveneens op 17/12 een voorlopig advies over de vaccinatie van 5- tot 11-jarigen.

- Zowel de HGR als het Raadgevend Comité voor bio-ethiek **bevelen de vaccinatie van 5- tot 11-jarigen met onderliggende aandoeningen sterk aan**. De HGR beveelt vaccinatie ook aan bij kinderen die nauwe contacten hebben met hoogrisicopersonen.



Voor de definiëring van “onderliggende aandoeningen” wordt verwezen naar Advies 9618 en Advies 9641 van de Hoge Gezondheidsraad.

- Bij de **5- tot 11-jarigen zonder co-morbiditeit** wordt op dit ogenblik geen veralgemeende vaccinatie bepleit: de HGR stelt dat de vaccinatie kan worden “aangeboden”, en moet gebeuren “op individuele en vrijwillige basis door het kind, de ouders of de vertegenwoordiger van het kind”.
- In de adviezen worden argumenten om te beslissen deze jonge kinderen al dan niet te vaccineren afgewogen, waarbij er nog talrijke onzekerheden blijven bestaan, zeker nu de omikron-variant binnen dit en een aantal weken dominant wordt. We belichten hier enkele.
  - Bij gezonde jonge kinderen is het risico van ernstige COVID-19 zeer laag. In zeer zeldzame gevallen treedt een multi-inflammatoir syndroom (MIS-C, *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) op, dat in het ziekenhuis doorgaans goed behandelbaar is met ontstekingsremmende middelen. Over het “long COVID”-syndroom bij kinderen bestaan nog onvoldoende gegevens. Kinderen met onderliggende aandoeningen hebben een hoger risico om te worden opgenomen in een intensieve zorgen-afdeling omwille van COVID-19.
  - De impact van een hoge vaccinatiegraad bij jonge kinderen ten opzichte van het verder verhogen van de vaccinatiegraad van adolescenten en volwassenen op de verspreiding van het virus in de gemeenschap en op de incidentie van COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopnames en overlijdens in de algemene bevolking is niet duidelijk, zeker niet in de context van de opmars van de omikron-variant. Er zijn een aantal indirecte gegevens die enkel aanleiding kunnen zijn voor hypothesen.
  - Het Pfizer-vaccin induceert bij 5- tot 11-jarigen een goede immuunrespons en toonde een goede bescherming tegen optreden van COVID-19, met een gunstig veiligheidsprofiel, maar de gegevens hebben betrekking op een beperkt aantal kinderen en een beperkte follow-up-duur. Er zijn op dit ogenblik geen gegevens over bescherming door vaccinatie tegen optreden van MIS-C. Of de immuniteit opgebouwd na het doormaken van de infectie een langere of bredere bescherming kan geven dan de immuniteit opgeroepen door vaccinatie is nog onduidelijk.
  - Er zijn zeer weinig gegevens over eventuele zeldzame ongewenste effecten (bv. myo- of pericarditis?). Deze gegevens worden continu gemonitord, en gegevens van vaccinatieprogramma's in andere landen zullen meer duidelijkheid geven.
  - Daarenboven blijven er, zoals voor de vaccinatie van oudere kinderen, adolescenten en volwassenen, onzekerheden over de bescherming van de COVID-19-vaccins tegen de omikron-variant.



- **Doseringschema bij 5-11-jarigen:** 2 injecties, met een interval van 3 weken. Bij personen die ernstig immuungecompromiteerd zijn, kan volgens de SKP ten minste 28 dagen na de tweede dosis een derde dosis worden gegeven. De hoeveelheid mRNA in het vaccin voor 5-11-jarigen (10 µg) is lager dan de hoeveelheid in het vaccin bij personen van 12 jaar en ouder (30 µg).

- De **immuunrespons (1 maand na de 2<sup>de</sup> dosis)** bij de 5-11-jarigen werd vergeleken met de immuunrespons in een cohort van 16-25-jarigen (gegevens uit de fase 3-studie in deze leeftijdsklasse): de immuunrespons bleek even hoog (*non-inferior*) (NEJM, 9/11/12).<sup>4</sup>

- De **bescherming tegen COVID-19 en de veiligheid** van het vaccin bij 5-tot 11-jarigen werden onderzocht in een fase 2/3-studie (NEJM, 9/11/12).<sup>4</sup> 1.518 kinderen kregen het Pfizer-vaccin, 750 kinderen kregen placebo (gemiddelde leeftijd 8,2 jaar; 12% van kinderen had obesitas, 8% had astma).

- **Werkzaamheid**

- De bescherming tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 7 dagen na de tweede vaccindosis bedroeg 90,7% [95%-BI van 67,7 tot 98,3]. Er waren 3 COVID-19 gevallen/1.305 kinderen in de COVID-19-vaccingroep versus 16 gevallen/663 kinderen in de placebogroep. Dit resultaat heeft betrekking op de kinderen zonder bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie. De beschermingsgraad was identiek wanneer de kinderen met bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie werden meegerekend (3 COVID-19 gevallen/1.450 kinderen in de COVID-19-vaccingroep versus 16 gevallen /736 kinderen in de placebogroep). Er waren geen gevallen van ernstige COVID-19.

- **Veiligheid (follow-up van minstens 2 maanden na de 2 doses bij 95% van de kinderen)**

- De reacties waren meestal mild tot matig ernstig, en duurden 1 tot 2 dagen
- Pijn ter hoogte van de injectieplaats was meest frequent, en ongeveer even frequent na de 1<sup>ste</sup> of de 2<sup>de</sup> dosis: 71 à 74% (versus 29 à 31% in de placebogroep).
- Vermoeidheid en hoofdpijn waren de meest frequent gerapporteerde systemische ongewenste effecten. Na de 1<sup>ste</sup> dosis waren ze ongeveer even frequent in de vaccingroep als in de placebogroep (vermoeidheid: 31 à 34%; hoofdpijn 22 à 24%). Na de 2<sup>de</sup> dosis waren ze frequenter in de vaccingroep: vermoeidheid: 39% versus 24%, hoofdpijn 28% versus 19%
- Koorts was in de vaccingroep frequenter na de 2 doses (7% versus 1%) dan na de 1<sup>ste</sup> dosis (3% versus 1%).

- Nota: er zijn geen gegevens over het gelijktijdig toedienen van vaccins uit het basisvaccinatieschema en het COVID-19 vaccin. De HGR stelt dat andere vaccins gelijktijdig kunnen toegediend worden, al wordt benadrukt dat steeds voorrang moet gegeven worden aan de vaccins uit het basisvaccinatieschema.

## Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen COVID-19 voor kinderen van 5-11 jaar in België. Advies 9680. 17/12/21. Klik hier.

<sup>2</sup> EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 News 25/11/21. Zie ook EPAR Comirnaty

<sup>3</sup> Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Briefadvies nr. 11 van 17 december 2021 van Raadgevend Comité voor Bio-ethiek betreffende ethische uitdagingen van een COVID-19-vaccinatie bij kinderen van 5-11 jaar. Klik hier.

<sup>4</sup> Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. NEJM, online 09/11/21. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298

Goed om te weten

## Chronische pijn: wijziging in de terugbetaling van bepaalde pijnstillers, vanaf 1 januari 2022

Vanaf 1 januari 2022 vervallen de machtigingen voor terugbetaling op jaarlijkse basis van pijnstillers bij chronische pijn (gebaseerd op een KB van 2007). De betrokken pijnstillers worden op onze website aangeduid met het symbool "Chr".

Voor patiënten met **chronische pijn** zal de aanvraag tot terugbetaling van pijnstillers enkel nog kunnen gebeuren in het kader van hoofdstuk IV (paragraaf 5460000, categorie b) [RIZIV persbericht, 17/11/21]<sup>1</sup>.

In de praktijk betekent de maatregel van het RIZIV dat de specialiteiten die aangeduid waren met "Chr" (enkele kleine verpakkingen op basis van paracetamol en enkele specialiteiten op basis van paracetamol + codeïne) **niet** meer worden terugbetaald vanaf 01/01/2022. De analgetica die worden terugbetaald via hoofdstuk IV (paragraaf 5460000, categorie b) betreffen allemaal grote verpakkingen van monopreparaten op basis van paracetamol die behoren tot de "goedkoopste geneesmiddelen" (weergegeven met een lichtgroene achtergrond op de website van het BCFI).

We wijzen erop dat ook sommige magistrale bereidingen worden terugbetaald in het kader van chronische pijn, na positief advies van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling. Het gaat om preparaten op basis van acetylsalicylzuur, cafeïne, dextropropoxyfeen hydrochloride, codeïne, codeïnefosfaat of paracetamol, die afzonderlijk of in combinatie worden voorgeschreven.

### Wat betekent dit concreet voor de arts:

- Voor de patiënten die nog een machtiging hebben voor terugbetaling op jaarlijkse basis (symbool "Chr"), moet de arts het voorschrift aanpassen met oog op een terugbetaling volgens hoofdstuk IV (paragraaf 5460000). Voor de lijst van betrokken specialiteiten, zie persbericht RIZIV.
- De arts moet een nieuwe aanvraag indienen bij de adviserend arts van het ziekenfonds (voor een link naar het aanvraagformulier, klik op het symbool "b<sup>!</sup>" ter hoogte van de specialiteit in het Repertorium). Terugbetaling wordt slechts toegekend na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling.
- Er verandert niets voor de patiënten waarvan de pijnstiller reeds wordt terugbetaald in hoofdstuk IV (paragraaf 5460000).
- Terugbetaling in hoofdstuk IV (paragraaf 5460000) is levenslang geldig.

### Wat betekent dit concreet voor de patiënt:

- Patiënten die nog een machtiging hebben voor terugbetaling op jaarlijkse basis moeten hun arts raadplegen vóór 1 januari 2022.
- De patiënt geniet van een betere tussenkomst wanneer wordt overgeschakeld op een specialiteit die wordt terugbetaald via hoofdstuk IV (paragraaf 5460000): 75% van de publieksprijs wordt terugbetaald, in plaats van 20%.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> RIZIV. Chronische pijn: Een betere en eenvoudigere vergoeding van pijnstillers vanaf 1 januari 2022. Website RIZIV

Goed om te weten

## Het Repertorium “editie 2022”: update van eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd □

Zoals aangekondigd wordt het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vanaf 2022 niet meer gedrukt. Hierdoor kan de jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium nu meer gespreid worden over het jaar.

**Een eerste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Cardiovasculair stelsel, Gastro-intestinaal stelsel, Infecties, Antitumorale middelen, Dermatologie, Anesthetica en Diagnostica.**

De komende maanden (in maart en juni 2022) zullen de andere hoofdstukken volgen.

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

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.



- **Cardiovasculair stelsel:**
  - In de plaatsbepaling van het hoofdstuk hartfalen is er meer aandacht voor de recente ontwikkelingen in het domein (plaats van het complex sacubitril/valsartan en de gliflozines).
  - Bij de diuretica en de middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem introduceerden we een waarschuwing om in periodes van acute dehydratatie te overwegen de dosis van het geneesmiddel te reduceren of de inname ervan tijdelijk stop te zetten om acute nierschade te voorkomen.
- **Infecties:**
  - In de rubrieken “Plaatsbepaling” is de informatie over het antibacterieel spectrum van de antibiotica, en over hun gevoeligheid en resistentie gebundeld onder het subtiteltje “Spectrum en resistentie”.
  - De keuze-antibiotica en de doseringen bij SOI (symptomatische infectie, asymptomatische SOI bij gescreende personen, en partnerbehandeling) is verduidelijkt (op basis van BAPCOG-gids).
  - De plaatsbepaling in “11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen” werd geüpdatet.
- **Antitumorale middelen:**
  - Gezien de snelle groei in het aantal nieuwe proteïne-kinase-inhibitoren werden een aantal nieuwe groepen aangemaakt (BTK-inhibitoren, FLT3-inhibitoren, PI3K-inhibitoren).
  - De immuuncheckpoint-inhibitoren werden verder opgedeeld in inhibitoren van CTLA-4 en PD-1/PD-L1.
  - De informatie rond anti-hormonale middelen werd bijgewerkt.
- **Gastro-intestinaal stelsel, Dermatologie, Anesthetica, Diagnostica:** geen fundamentele wijzigingen.



Goed om te weten

## Belgische consensus over noodanticonceptie

Omdat men heeft vastgesteld dat de aanbevelingen inzake noodanticonceptie in België niet uniform waren, hebben verschillende wetenschappelijke instanties en beroepsorganisaties van eerstelijnszorgverleners samengewerkt om een consensus voor te stellen over het te volgen beleid in situaties waar noodanticonceptie aangewezen is.

Deze consensus werd door CEBAM gevalideerd. Er werd ook een stroomdiagram opgesteld voor de keuze van noodanticonceptie:

- bij vrouwen die géén hormonale anticonceptie gebruiken
- bij het vergeten van een hormonale anticonceptie (oestroprogestatieve associatie oraal of progestageen-alleen pil).

De bedoeling is een antwoord te bieden op deze twee vragen:

- welke vorm van noodanticonceptie gebruiken?
- hoe de hormonale anticonceptie herstarten of voortzetten?

De consensus geeft geen antwoord op de vraag in welke situaties noodanticonceptie aangewezen is. Voor informatie hierover verwijzen we naar Tabel 6a Adviezen bij het vergeten van de (monofasische) anticonceptiepil in het Repertorium.

Wanneer noodanticonceptie nodig is, moet steeds aanvullend een condoom gebruikt worden tot de pil 7 achtereenvolgende dagen werd ingenomen.

De informatie in ons Repertorium komt overeen met deze consensus, en het stroomdiagram werd toegevoegd [zie Stroomdiagram keuze van noodanticonceptie].

Zie ook Richtlijnen noodanticonceptie 2021.

Er zijn **opleidingen** voorzien, onder andere webinars (zie "meer info" hieronder).



“**100 apotheken gezocht voor educatief traject noodanticonceptie** Omdat er de laatste jaren tal van adviezen over het gebruik van noodanticonceptie gepubliceerd werden door wetenschappelijke en beroepsorganisaties van eerstelijnszorgverleners, boog een interdisciplinaire werkgroep zich begin dit jaar over die materie. Ze stroomlijnde de adviezen in **nieuwe richtlijnen** die een antwoord bieden op **twee vragen**: welke vorm van (hormonale) noodanticonceptie adviseren en welk advies geven in verband met de (her)start van anticonceptie na het gebruik van een noodpil?”

#### **Educatief traject**

Om de implementatie van die nieuwe richtlijnen in de openbare apotheek te ondersteunen, werkte de KU Leuven een educatief traject uit waarbij de deelnemende apothekers in 2022 ad random ofwel een **mystery patient** op bezoek krijgen ofwel een online **serious game** spelen. Dit traject geeft je de kans wegwijs te raken in de nieuwe adviezen en onder begeleiding te oefenen om zo je kennis te verbeteren op een innovatieve en interactieve manier. Je krijgt ook tips om het onderwerp zonder schroom bespreekbaar te maken, zodat je met kennis van zaken je patiënten kan verder helpen.

#### **Voorwaarden**

Om te kunnen deelnemen, moet je de **webinar** die de KU Leuven op 13 oktober 2021 organiseerde gevolgd hebben. Heb je deze gemist? Geen probleem. Je vindt de opname van de webinar terug op de website van APB, samen met een aantal documenten (geüpdatete adviezen, afleverprotocol, patiëntenfolder,...) die je kunnen helpen om geïnformeerd de juiste keuze te maken in functie van de situatie en de patiënt zo goed mogelijk te begeleiden.

Er is een **accreditatieaanvraag** ingediend voor het traject.

Geïnteresseerd?

Dan kan je je tot met **6 januari 2022** inschrijven via **deze link**. Voor meer info kan je een mailtje sturen naar **nele.roose@kuleuven.be** of **michael.ceulemans@kuleuven.be**.”

## **Nieuwe e-learning: Antibiotica bij huid- en urogenitale infecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!**

Moet je antibiotica voorschrijven bij acute cystitis? Wanneer niet? Wanneer wel? En bij een bijtwonde? Welke dan? En voor hoe lang?

Twijfel je soms wel eens? Dan is deze nieuwe e-learning voor jou!

Je leert er:

- enkele basisprincipes rond goed gebruik van antibiotica
- het opzoeken van aanbevelingen over urogenitale en huidinfecties in de BAPCOC-gids
- het toepassen van deze kennis in casussen.

Deze e-learning is ontwikkeld vanuit het standpunt van de huisarts, maar kan zeker ook voor apothekers nuttig zijn!

Totale duur: 60 minuten.

Accreditering is voorzien voor artsen en officina-apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

## Recente informatie december 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- bempedonzuur en bempedonzuur + ezetimibe
- lisdexamfetamine
- onasemnogene abeparvovec
- ozanimod
- romosozumab
- tralokinumab

### Nieuwigheid in de oncologie

- chloormethine

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

- ambroxol tabletten
- choriogonadotrofine
- lorazepam voor injectie
- fenazopyridine
- tiapride voor injectie

### Andere wijzigingen

- Gewijzigde terugbetaling: sommige pijnstillers in geval van chronische pijn en semaglutide oraal
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

De recente informatie van de maand december 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 november. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van januari opgenomen.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### bempedonzuur (Nilemdo®▼) en bempedonzuur + ezetimibe (Nustendi®▼)

**Bempedonzuur** is de eerste inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het wordt gecommmercialiseerd als monopreparaat (**Nilemdo®**, **hoofdstuk 1.12.9**) of in associatie met ezetimibe (**Nustendi®**, **hoofdstuk 1.12.10**). Beide specialiteiten hebben als indicatie de behandeling van primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie bij volwassenen, al dan niet in combinatie met een statine en/of andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van het LDL-cholesterol wordt beoogd of in geval van statine-intolerantie of contra-indicatie voor statines (synthese van de SKP).

#### Commentaar van het BCFI

De plaats van bempedonzuur in de aanpak van hypercholesterolemie en van het cardiovasculair risico is nog niet duidelijk. Het verlaagt weliswaar het LDL-cholesterolgehalte, maar een gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten werd nog niet aangetoond. Bijzondere aandacht is nodig voor het risico van hyperuricemie en van jicht, en voor het risico van toename van de ongewenste effecten van de statines bij gelijktijdig gebruik.

#### Werkzaamheid

- Bempedonzuur werd nog niet beoordeeld op harde eindpunten (mortaliteit en cardiovasculaire events). In 2022 wordt hierover een studie verwacht.
- Bempedonzuur verlaagde LDL-cholesterol met ongeveer 17% na 12 weken (primaire eindpunt, resultaat bleef behouden tot 52 weken) in twee studies versus placebo bij 3000 patiënten met

overwegend gedocumenteerde atherosclerose. De patiënten kregen al een statine in de maximaal getolereerde dosis of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën.<sup>1-4</sup>

- De combinatie van bempedonzuur en ezetimibe werd beoordeeld in een 12 weken durende vierarmige studie bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, gedocumenteerde atherosclerose of verschillende cardiovasculaire risicofactoren. De resultaten op het LDL-cholesterol van de combinatie, bempedonzuur, ezetimibe en placebo bedroegen respectievelijk -36%, -17%, -23%, +1,8%.<sup>2,5</sup>

## Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Zwangerschap, borstvoeding, gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.
  - Combinatie van bempedonzuur en ezetimibe: ook gelijktijdige toediening van een statine in geval van een actieve leveraandoening of aanhoudende verhoging van de leverenzymen.
- Ongewenste effecten
  - Bempedonzuur: de meest frequente (1-10%): hyperuricemie, pijn in de extremiteiten, anemie, verhoging van de leverenzymen, jicht.
  - Bempedonzuur + ezetimibe: ook constipatie, verlies van eetlust, hoofdpijn, hypertensie, hoest, gastro-intestinale stoornissen, droge mond, toename van creatinine en van creatinekinase, spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid.
  - Bempedonzuur kan het urinezuurgehalte verhogen, met een risico van jichtopstoot bij patiënten met aanleg voor jicht.
  - Een studie over 24 weken bij patiënten die intolerant zijn voor statines toonde meer stopzettingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in de groep behandeld met bempedonzuur dan in de placebogroep (18% vs. 12%), hoewel er minder spijsymptomen waren (13% vs. 16%).<sup>6</sup>
- Zwangerschap en borstvoeding: net als de andere hypolipemiërende middelen zou bempedonzuur de productie kunnen verlagen van cholesterolderivaten die nodig zijn voor de ontwikkeling van de foetus of het kind dat borstvoeding krijgt.
- Interacties
  - Toename van de plasmaconcentraties van statines met een risico van myopathie.
- Bijzondere voorzorgen
  - De leverfunctie moet bij het begin van de behandeling worden gecontroleerd en nadien op geregelde tijdstippen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer de transaminasen meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden. De combinatie van bempedonzuur + ezetimibe wordt afgeraden in geval van matige leverinsufficiëntie.<sup>7,8</sup>

**Dosering:** 1 tablet per dag.

**Kostprijs:** tussen 245€ en 265€ voor 3 maanden behandeling, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## lisdexamfetamine (Elvanse® ▼🔥🔥)

**Lisdexamfetamine (Elvanse® ▼🔥🔥, hoofdstuk 10.4., gelijkgesteld aan de verdoevende middelen)** heeft als indicatie *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) bij adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd, onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten (synthese van de SKP). Lisdexamfetamine is een prodrug van dexamfetamine, die beiden reeds lang in andere landen worden gebruikt. Dexamfetamine is in België als magistrale bereiding beschikbaar.

### Commentaar van het BCFI

Net als bij de andere medicamenteuze behandelingen van ADHD zijn de meeste studies van korte duur en bestaan er slechts weinig vergelijkende studies. Lisdexamfetamine zou een optie kunnen zijn in geval van onvoldoende werkzaamheid van methylfenidaat. De groei en de cardiovasculaire

en psychische toestand moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden. Er moet rekening worden gehouden met het risico van oneigenlijk gebruik en misbruik. In onze Folia wordt binnenkort een meer gedetailleerd artikel gepubliceerd.

## Veiligheid

- Contra-indicaties: gelijktijdig gebruik met een MAO-inhibitor of gebruik binnen twee weken na behandeling met een MAO-inhibitor, hyperthyreoïdie, agitatie, symptomatische cardiovasculaire ziekte, gevorderde arteriosclerose, matige hypertensie, glaucoom.
- Ongewenste effecten
  - Zeer frequent ( $\geq 10\%$ ): verminderde eetlust en gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn, bovenbuikpijn.
  - Frequent (1 - 10%): duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, droge mond, gastro-intestinale stoornissen, prikkelbaarheid, vermoeidheid, koorts
    - Kinderen: tics, emotionele instabiliteit, agressie, rash
    - Adolescenten: angst, depressie, rusteloosheid, tremor, hartkloppingen, dyspneu, zenuwachtigheid.
  - Verhoging van hartritme en bloeddruk, cardiomyopathie. Er werden gevallen van plotse dood gemeld bij kinderen en adolescenten, onder meer in geval van onderliggende hartafwijkingen of hartproblemen.
  - Ontstaan of verergering van psychiatrische stoornissen, insulten, visusstoornissen.
  - Groeivertraging tijdens de behandeling.

### Interacties

- Risico van hypertensieve crisis bij associatie met MAO-inhibitoren.
- Verminderde werkzaamheid van antihypertensiva.
- Risico van serotoninesyndroom in geval van associatie met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie Inl 6.2.4).
- Versterking van het analgetische effect van opioïden.
- Lisdexamfetamine is een zwakke inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic in Inl 6.3).
- Geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen hebben een effect op de excretie van amfetaminen: aanzurende middelen verhogen hun excretie, alkaliserende middelen verlagen hun excretie.
- Bijzondere voorzorgen
  - De **groei**, de **cardiovasculaire toestand** (bloeddruk inbegrepen) en de **psychische toestand** moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden.
  - Er moet rekening worden gehouden met het **risico van oneigenlijk gebruik en misbruik**. Tekenen van chronische intoxicatie zijn: dermatose, insomnia, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, persoonlijkheidsstoornissen, psychose.
  - In geval van ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg per dag
  - Plotse stopzetting kan tot extreme vermoeidheid en depressie leiden<sup>9-12</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** vanaf 20 – 30 mg per dag, wekelijks met stappen van 10 of 20 mg verhogen (tot maximum 70 mg per dag).

**Kostprijs** 80 tot 105 € voor 30 tabletten, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## onasemnogene abeparovec (Zolgensma®▼)

**Onasemnogene abeparovec (Zolgensma®▼**, hoofdstuk 20.3, hospitaalgebruik) is een weesgeneesmiddel voor genterapie dat het humane 'survival motor neuron'-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van 5q spinale spieratrofie (synthese van de SKP).



Spinale spieratrofie is een zeldzame congenitale neuromusculaire ziekte die leidt tot progressieve spieratrofie. Bij niet-behandelde baby's met de ernstige vorm (type I) overleeft normaal één op de vier zonder beademing en de ontwikkelingsmijlpaal "zelfstandig zitten zonder steun" wordt nooit bereikt. Een eenmalige intraveneuze infusie van onasemnogene abeparvovec bij baby's met type I-ziekte verminderde de beademingsnood en verbeterde de motorische functies. Op 22 behandelde baby's overleefden er 20 zonder continue beademing na 14 maanden en 14 baby's konden op 18 maanden ten minste 30 seconden zonder steun zitten. Verhoging van de levertransaminasen trad zeer frequent op en er werden gevallen van ernstige leverschade gemeld. Vóór en na infusie moeten lever- en bloedtesten worden uitgevoerd. Daarnaast moet ook systemische corticotherapie worden toegediend.<sup>13-15</sup>.

De kostprijs is zeer hoog: 2.061.700€, terugbetaald in a!

### ozanimod (Zeposia® ▼)

L'ozanimod (Zeposia®▼, hoofdstuk 12.3.2.4.3), is, net als fingolimod en siponimod, een sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulator voor oraal gebruik. Het heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) (synthese van de SKP). De plaats van het middel ten opzichte van de andere behandelingen van MS is niet duidelijk. Het werd enkel vergeleken met interferon  $\beta$ -1, met een hogere werkzaamheid op vlak van het aantal recidieven, maar geen hogere winst op vlak van de progressie van de invaliditeit op 6 maanden. Sommige ongewenste effecten zijn potentieel ernstig.



### Veiligheid

De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn over het algemeen dezelfde als voor de S1P receptor modulatoren.

**Contra-indicaties:** immunodeficiëntie, ernstige of actieve chronische infecties, actieve maligniteiten, ernstige leverinsufficiëntie, ernstig cardiovasculair event in de afgelopen zes maanden, geleidingsstoornis, zwangerschap.

**Ongewenste effecten:** frequent (1 - 10%): luchtweg- en urineweginfecties, lymfopenie, macula-oedeem, bradycardie, hypertensie, verhoging van de leverenzymen.

**Zwangerschap:** omwille van het teratogene risico moet anticonceptie worden gebruikt tot drie maanden na stopzetting van de behandeling.

### Interacties

- Cardiologisch advies is aanbevolen bij personen met risico van bradycardie: gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen of geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.
- Ozanimod wordt voornamelijk door CYP2C8 gemetaboliseerd, met risico van interacties met CYP2C8-inductoren en -inhibitoren (zie Tabel Ic. in Inl. 6.3). De gelijktijdige toediening van krachtige CYP2C8-inductoren of -inhibitoren wordt afgeraden.
- Verhoogd risico van immunosuppressie bij gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren of antitumorale geneesmiddelen.
- Vaccinatie: zie 12.1. Vaccins-rubriek Bijzondere voorzorgen en Folia van maart 2021 in verband met vaccinatie bij patiënten onder immunosuppressieve behandeling.

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid wordt aanbevolen in geval van leverinsufficiëntie en respiratoire aandoeningen
- Vóór aanvang van de behandeling moeten volgende onderzoeken worden uitgevoerd: ECG, zwangerschapstest
- Niet-beschermd patiënten moeten tegen herpes zoster gevaccineerd worden
- Vóór aanvang en tijdens de behandeling moeten volgende parameters gecontroleerd worden: compleet bloedbeeld (vooral de lymfocyten), oftalmologisch onderzoek bij patiënten met risico van macula-oedeem, leverenzymen, huidonderzoek, bloeddruk
- Waakzaam zijn voor eventuele symptomen wijzend op
  - Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PMLE): zwakte aan één zijde van het lichaam, visusstoornissen, psychische stoornissen
  - Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES): ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulsten, verminderd gezichtsvermogen
- Na stopzetting van de behandeling moeten de patiënten geobserveerd worden omwille van het risico van reboundeffect met ernstige exacerbatie,<sup>16-20</sup>

**Dosering:** titratie tot 0,92 mg 1x per dag

**Kostprijs:** 1255€ voor een maand behandeling, terugbetaald in b!

## romosozumab (Evenity®▼▼)

**Romosozumab s.c. (Evenity®▼▼)**, hoofdstuk 9.5.5.2.) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostine remt, en zo de botvorming en de productie van botmatrix doet toenemen. Het heeft als indicatie de behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (synthese van de SKP).

### Commentaar van het BCFI



Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen en werkzamer dan teriparatide om de totale heup-BMD te verhogen. De veiligheidsgegevens zijn verontrustend omwille van de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies. In het licht van de beschikbare gegevens oordeelt de Franse Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>21</sup> dat romosozumab een nieuwe therapeutische optie is die **uitsluitend** gebruikt mag worden bij postmenopauzale patiënten **jonger dan 75 jaar**, met ernstige osteoporose, met een voorgeschiedenis van ernstige breuk en geen voorgeschiedenis van coronair lijden. Romosozumab mag niet gebruikt worden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA. De behandelingsduur mag ook niet meer dan 12 maanden bedragen. Gezien de onzekerheden op het vlak van de tolerantie zijn aanvullende gegevens nodig om de risico/batenverhouding te bepalen. Verder moet ook rekening worden gehouden met de kostprijs, aangezien romosozumab duurder is dan de beschikbare alternatieven voor de behandeling van osteoporose, met inbegrip van denosumab en teriparatide.

### Werkzaamheid

- Romosozumab verhoogt de BMD en verlaagt het risico van klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) en van wervelfracturen, vergeleken met placebo.
- Het effect ervan op de botvorming vermindert na een jaar, maar het verminderde fractuurrisico blijft behouden wanneer de behandeling met romosozumab gevolgd wordt door een andere behandeling tegen botresorptie (zoals een bisfosfonaat of denosumab). In de voornaamste studie versus placebo werd de behandeling bij alle deelnemers voortgezet met een behandeling met denosumab 60 mg éénmaal om de zes maanden gedurende 12 bijkomende maanden.
- De studie versus placebo werd uitgevoerd in een populatie die slechts 40% deelnemers met een hoog fractuurrisico bevatte.
- De sequentiële behandeling met romosozumab gevolgd door alendronaat bleek superieur aan alendronaat alleen in termen van vermindering van het aantal fracturen (wervelfracturen, symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen). De vermindering van het absolute risico van niet-wervelfracturen is echter gering.<sup>22-25</sup>



Romosozumab werd met **alendronaat** vergeleken in een gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie bij 4093 postmenopauzale vrouwen tussen 55 en 90 jaar met eerdere fragiliteitsbreuken. In een eerste fase van een jaar werd romosozumab of alendronaat toegediend. Vervolgens werd alendronaat gedurende een bijkomend jaar aan alle deelnemers toegediend. De frequentie van wervelbreuken was statistisch lager voor romosozumab na 24 maanden (4,1% versus 8%). Na een mediane follow-up van 33 maanden was de frequentie van klinische fracturen (symptomatische niet-wervel- en wervelfracturen) ook statistisch verlaagd bij patiënten die romosozumab hadden gekregen (9,7% versus 13%). Op het moment van de voornaamste analyse (33 maanden) werd ook een vermindering aangetoond van de frequentie van heupfracturen en ernstige osteoporotische fracturen in de romosozumabgroep (respectievelijk 3,2% versus 2%, wat een NNT geeft van 83 patiënten behandeld gedurende 33 maanden, en 10,2% versus 7,1%; NNT = 32, secundaire eindpunten).<sup>26</sup>

- Romosozumab is superieur aan teriparatide om de BMD te verhogen (intermediair eindpunt) bij postmenopauzale vrouwen die eerder met bisfosfonaten behandeld werden, tijdens het eerste jaar na de overstap.<sup>22-25</sup>



Romosozumab werd vergeleken met **teriparatide** als overstapbehandeling in een gerandomiseerde, open-label studie bij 436 postmenopauzale vrouwen tussen 55 en 90 jaar, met osteoporose en een hoog fractuurrisico en eerder behandeld met bisfosfonaten (oraal bisfosfonaat gedurende  $\geq 3$  jaar en alendronaat gedurende het laatste jaar). Na 12 maanden bedroeg de gemiddelde variatie van de totale heup-BMD vergeleken met de aanvangswaarden +2,6% in de romosozumabgroep versus -0,6% in de teriparatidegroep.<sup>27</sup>

- Er werd geen vergelijkende studie uitgevoerd ten opzichte van denosumab.

## Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - De meest frequente ongewenste effecten (> 10%) zijn nasofaryngitis en artralgie.
  - Overgevoeligheidsgerelateerde reacties deden zich voor bij 6,7% van de patiënten.
  - In de studies werd een toename van het aantal ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct en CVA) waargenomen bij de patiënten behandeld met romosozumab.<sup>28,29</sup>



In de studie versus alendronaat bedroeg het percentage vrouwen met ernstige ongewenste cardiale events (myocardinfarct, CVA of overlijden ten gevolge van een cardiovasculaire oorzaak) 2,0% in de romosozumabgroep versus 1,1% in de alendronaatgroep (hazard ratio: 1,87; 95% BI: 1,11 tot 3,14; NNH = 111 voor 33 maanden). Dit verschil was specifiek toe te schrijven aan ernstige ischemische cardiale events (0,8% versus 0,3%) en ernstige cerebrovasculaire events (0,8% versus 0,3%). De frequentie van ernstige cardiovasculaire events was ook hoger in de studie versus teriparatide (2,3% voor romosozumab versus 0,9% voor teriparatide).

Er was echter geen verschil in ernstige ongewenste cardiale events in de studie versus placebo (0,8% in beide groepen). We merken op dat deze studies uitgevoerd werden bij sterk verschillende populaties (jongere populatie, minder voorgeschiedenis van hypertensie, minder ernstige osteoporose in de studie versus placebo).

- Er moet rekening worden gehouden met verontrustende gegevens, die een toename van de mortaliteit bij personen ouder dan 75 jaar suggereren.<sup>29</sup>



In een subgroepanalyse van de studie versus placebo was het risico op overlijden bij de patiënten van 75 jaar of ouder die romosozumab kregen significant hoger (1,7% versus 0,7%; HR = 2,4; 95% BI: 1,03 tot 5,40; NNH = 100). Een veiligheidsanalyse van de verschillende gegroepeerde pivotstudies bracht hetzelfde risico aan het licht. In de subgroep patiënten boven de 75 jaar deden zich significant meer fatale ongewenste events voor bij behandeling met romosozumab vergeleken met de controlegroep (alendronaat of placebo): 2,0% versus 1,2%; HR = 1,71; 95% BI: 1,06 tot 2,78).

- Hypocalciëmie werd weinig frequent gemeld (0,4% van de patiënten).
- Ernstige effecten ter hoogte van de botten werden eveneens gemeld (kaakbeenecrose, atypische dijbeenbreuk).
- Contra-indicaties:
  - Voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA
  - Hypocalciëmie.
- In het licht van de onzekerheden qua veiligheid heeft het EMA risicobeperkende maatregelen opgelegd<sup>29</sup> :
  - De indicatie werd beperkt tot patiënten met **hoog fractuurrisico**
  - Romosozumab is **gecontra-indiceerd bij patiënten die al een beroerte of een hartaanval hebben doorgemaakt**.
  - Voor de ernstige cardiovasculaire effecten, vergeleken met de andere geneesmiddelen voor osteoporose, werd er follow-up in het kader van geneesmiddelenbewaking gevraagd.
- De tekenen en symptomen van hypocalciëmie moeten bewaakt worden. De patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen krijgen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet het calciumgehalte gecontroleerd worden.<sup>28</sup>
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** 210 mg (2 subcutane injecties) eenmaal per maand, niet langer dan 12 maanden. Vóór en tijdens de behandeling moeten voldoende calcium- en vitamine D-supplementen worden toegediend.

**Kostprijs:** 469,05 € per maand, terugbetaald in b!

## tralokinumab (Adtralza®▼)

**Tralokinumab s.c. (Adtralza®▼**, hoofdstuk 12.3.2.2.) is een humaan monoklonaal antilichaam dat zich aan interleukine 13 (IL-13) bindt en de activiteit ervan remt. Het heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie (synthese van de SKP).

### Commentaar van het BCFI

Tralokinumab blijkt werkzaam om de uitgebreidheid en de ernst van atopische dermatitis te verminderen na falen van topische corticosteroiden bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis. Het is een bijkomend alternatief voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis.

Gezien het gebrek aan studies versus actieve comparatoren en het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn kunnen we geen conclusie trekken over de plaats van deze molecule onder de therapeutische opties voor atopische dermatitis. De kostprijs is zeer hoog.

### Werkzaamheid

- De werkzaamheid werd bestudeerd in monotherapie of in combinatie met topische corticosteroiden bij 1976 patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis, die eerder onvoldoende respons hadden op topische corticosteroiden en in aanmerking kwamen voor systemische behandeling.
- In 3 RCT's versus placebo verminderde tralokinumab zowel in monotherapie als in combinatie met topische corticosteroiden op klinisch relevante wijze de uitgebreidheid en de ernst van atopische dermatitis, gemeten met verschillende scores voor uitgebreidheid en ernst van eczeem (IGA-score, EASI-score) na 16 weken behandeling (primair eindpunt).<sup>30</sup>
- Slechts 50 à 60% van de patiënten met voldoende respons na 16 weken behandeling (IGA-score 0 of 1 (geen of bijna geen letsels) en/of 75% vermindering van de EASI-score) behielden dit voordeel wanneer de toediening van tralokinumab in monotherapie (1 toediening om de 2 weken) met 36 weken werd verlengd.
- Een groter percentage patiënten (80% à 90%) kon voldoende respons behouden wanneer gelijktijdig met tralokinumab topische corticosteroiden werden aangebracht. Dit werd echter over een veel kortere periode van amper 16 bijkomende weken beoordeeld.
- In de verschillende studies had slechts ongeveer 40% van de patiënten reeds eerder een behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor.
- We betreuren het gebrek aan vergelijkende studies met een actieve comparator, die nuttig hadden kunnen zijn voor de plaatsbepaling van tralokinumab binnen het therapeutische arsenaal voor de behandeling van atopische dermatitis.

Studie	Interventie	Eindpunt	Resultaat	
<b>ECZTRA 1 en ECZTRA 2<sup>31</sup></b>	<b>Initiële behandeling:</b> tralokinumab 300 mg 1x/2 weken vs. placebo gedurende 16 weken  <b>Onderhoudsperiode:</b>	<b>Primair:</b> % patiënten dat IGA-score* 0 of 1 bereikt in week 16  <b>Secundair:</b> % responders° op week 52 onder de responders op week 16	<b>ECZTRA 1</b>  <b>Initiële behandeling:</b> 15,8 vs 7,1 (p<0,01)  <b>Onderhoudsperiode :</b> 51,3 vs 38,9 vs 47,4 (p>0,05)	<b>ECZTRA 2</b>  <b>Initiële behandeling:</b> 22,2 vs 10,9 (p<0,01)  <b>Onderhoudsperiode :</b> 59,3 vs 44,9 vs 25,0 (p>0,05)
<b>Monotherapie:</b> 2 RCT's bij 1596 patiënten met: -IGA-score 3 of 4, -EASI-score ≥ 16, -minimale aantasting van het lichaamsoppervlak > 10%				

<p>-in het verleden onvoldoende respons op topische corticosteroiden.</p> <p>42,5% van de patiënten had een eerdere behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine en mycofenolaat).</p>	<p><b>Onderhoudsperiode:</b> voor de patiënten met respons<sup>o</sup> in week 16</p> <p>tralokinumab 300 mg 1x/2 weken vs. tralokinumab 300 mg 1x/4 weken vs. placebo van week 16 tot week 52</p>			
		<p><b>Primair:</b> % patiënten met ten minste 75% vermindering van de EASI-score ** in week 16</p> <p><b>Secundair:</b> % responders<sup>o</sup> op week 52 onder de responders op week 16</p>	<p><b>ECZTRA 1</b></p> <p><b>Initiële behandeling:</b> 25,0 vs 12,7 (p&lt;0,001)</p> <p><b>Onderhoudsperiode:</b> 59,6 vs 49,1 vs 33,3 (p&gt;0,05)</p>	<p><b>ECZTRA 2</b></p> <p><b>Initiële behandeling:</b> 33,2 vs 11,4 (p&lt;0,001)</p> <p><b>Onderhoudsperiode:</b> 55,8 vs 51,4 vs 21,4 (p&lt;0,05)</p>
		<p><b>Secundair:</b> vermindering van jeuk: % responders met NRS*** reductie ≥4 punten</p>	<p><b>ECZTRA 1</b></p> <p><b>Initiële behandeling:</b> 20,0 vs 10,3 (p&lt;0,01)</p>	<p><b>ECZTRA 2</b></p> <p><b>Initiële behandeling:</b> 25,0 vs 9,5 (p&lt;0,001)</p>

(\*) Responder patiënten = met een IGA score van 0 of 1 of een 75% vermindering van de EASI score.

(\*) IGA= Globale beoordeling door de onderzoeker (Investigator Global Assessment [IGA]) van de symptomen van atopische dermatitis. Deze beoordeling wordt gebruikt om de ernst te bepalen (schaal van 0 tot 4). Een score van 0 of 1 stemt overeen met een huid met "geen letsels" of "bijna geen letsels".

(\*\*) EASI= De EASI-score is een tool die gebruikt wordt om de uitgebreidheid (oppervlakte) en de ernst van atopisch eczeem te meten (Eczema Area and Severity Index) (schaal van 0 tot 72).

(\*\*\*) NRS = *Numeric Rating Scale*: score van de dagelijkse maximale jeuk op een schaal van 0 tot 10.

Studie	Interventie	Eindpunt	Resultaat
<p><b>ECZTRA 3<sup>32</sup></b></p> <p>In associatie met <b>topische corticosteroiden:</b> RCT met 380 patiënten met: -IGA-score 3 of 4, -EASI-score ≥ 16, -minimale aantasting van het lichaamsoppervlak ≥ 10%, -in het verleden onvoldoende respons op topische corticosteroiden.</p> <p>39,2 % van de patiënten had een eerdere behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine en mycofenolaat).</p>	<p><b>Initiële behandeling:</b> tralokinumab 300 mg 1x/2 weken met topische corticosteroiden (TCS) vs. TCS gedurende 16 weken</p> <p><b>Onderhoudsperiode:</b> Voor de patiënten met respons<sup>o</sup> in week 16: tralokinumab 300 mg 1x/2 weken + TCS vs. tralokinumab 300 mg 1x/4 weken + TCS van week 16 tot week 32</p>	<p><b>Primair:</b> % patiënten dat IGA-score 0 of 1 bereikt in week 16</p> <p><b>Secundair:</b> % responders<sup>o</sup> op week 32 onder de responders op week 16</p>	<p><b>Initiële behandeling:</b> 38,9 vs. 26,2 (p &lt; 0,05)</p> <p><b>Onderhoudsperiode:</b> 89,6 vs 77,6</p>
		<p><b>Primair:</b> Percentage patiënten met ten minste 75% verlaging van de EASI-score in week 16</p> <p><b>Secundair:</b> % responders<sup>o</sup> op week 32 onder de responders op week 16</p>	<p><b>Initiële behandeling:</b> 56 vs. 35,7 (p &lt; 0,01)</p> <p><b>Onderhoudsperiode:</b> 92,5 vs 90,8</p>

## Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten ( $\geq 10\%$ ) zijn infecties van de bovenste luchtwegen (23,4%). Reacties op de injectieplaats, conjunctivitis en eosinofilie zijn ook frequent (1 à 10 %).
- Levende vaccins mogen niet worden toegediend tijdens de behandeling met tralokinumab.<sup>33</sup>

**Dosering:** startdosis: 600 mg (4 s.c. injecties), vervolgens 300 mg (2 s.c. injecties) om de 2 weken. Tralokinumab kan met of zonder topische corticosteroïden worden gebruikt.

**Kostprijs:** 1233,28 €/ maand, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## Nieuwigheid in de oncologie

### chloormethine (Ledaga® ▼)

**Chloormethine (Ledaga® ▼**, hoofdstuk 15.12., weesgeneesmiddel), is een bifunctioneel alkylarend middel uit de groep van stikstofmosterdanalogen. Het heeft als indicatie de topische behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides (synthese van de SKP).



#### Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten zijn huidreacties waaronder: dermatitis (55%), pruritus (20%), huidinfecties (12%), huidulceraties (6%) en hyperpigmentatie (6%). Cutane overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 2% van de behandelde patiënten.
- Zwangerschap en borstvoeding: chloormethine wordt niet aanbevolen bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie toepassen of tijdens de zwangerschap.
- Bijzondere voorzorgen: Vóór aflevering moet de tube gel in de diepvriezer worden bewaard. Na ontdooien gedurende maximum 2 maanden in de koelkast bewaren. De gel wordt door de patiënt zelf of door de verzorger aangebracht, met nitrilwegwerphandschoenen. Onmiddellijk na het aanbrengen moeten de handen met water en zeep worden gewassen.<sup>34,35</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Kostprijs:** 1486,40 €, terugbetaald in a!

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

Worden in deze rubriek vermeld

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

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

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus<sub>2</sub>


### ambroxol tabletten (Surbronc®)

**Ambroxol** tabletten (Surbronc®, hoofdstuk 4.2.2.4.) zijn niet langer beschikbaar op de Belgische markt. Het nut van mucolytica en expectorantia in geval van hoest staat niet vast, noch bij het kind, noch bij de volwassenen. Andere expectorantia en mucolytica in tabletten blijven beschikbaar (hoofdstuk 4.2.2.).

### choriongonadotrofine (Pregnyl®)

**Humaan choriongonadotrofine** (HCG) (Pregnyl®, hoofdstuk 6.5.2.) is uit de markt genomen. Het werd gebruikt in het kader van medisch begeleide voortplanting, om ovulatie uit te lokken of ter ondersteuning van de luteale fase. Biosynthetisch HCG (choriongonadotropine) is een alternatief (hoofdstuk 6.5.2.) maar de kostprijs is hoger.


### lorazepam voor injectie (Temesta® )

**Lorazepam voor injectie** (Temesta® , hoofdstuk 10.1.1.) is niet langer beschikbaar. De trage intraveneuze toediening van lorazepam was een alternatief om convulsies te stoppen bij langdurige tonisch-clonische aanvallen (meer dan 5 min). Midazolam intramusculair of oraal (bij het kind) krijgt de voorkeur. Diazepam intraveneus of rectaal is een ander nog steeds beschikbaar alternatief (zie Folia van september 2015 en Folia van juni 2016). De verschillende orale vormen, lyofilisaat Expidet® inbegrepen, blijven ook beschikbaar.

### fenazopyridine (Uropyrine®)


**Fenazopyridine** (Uropyrine®, hoofdstuk 7.4.) is niet langer op de Belgische markt beschikbaar. Het werd zonder evidentie voorgesteld voor de verlichting van allerhande symptomen (pijn, branderig gevoel) ter hoogte van de urinewegen.

### tiapride voor injectie (Tiapridal® )

Tiapride voor injectie (Tiapridal® , hoofdstuk 10.2.3.) is uit de markt genomen. Het blijft beschikbaar voor oraal gebruik. Tiapride wordt soms, zonder veel evidentie, gebruikt bij psychomotorische agitatie, onder meer bij chronisch alcoholgebruik. Andere antipsychotica voor injectie blijven beschikbaar.

## Andere wijzigingen

### Gewijzigde terugbetaling

- Vanaf 1 januari 2022 wordt de terugbetaling van sommige pijnstillers voor chronische pijnpatiënten vereenvoudigd. De jaarlijkse machtigingen (K.B. van 03.06.2007) zijn niet meer geldig: de betrokken pijnstillers worden op onze website aangeduid met het symbool "Chr". Enkel het terugbetalingssysteem volgens Hoofdstuk IV van de geneesmiddelen (controle *a priori*, categorie B), levenslang geldig, blijft behouden. Dit unieke terugbetalingssysteem is voordeliger, zowel voor de patiënt, de arts als de ziekteverzekering. Zie Goed om weten van 1 december 2021 en de website van het RIZIV.
- Semaglutide oraal (Rybelsus® , hoofdstuk 5.1.6), dat reeds via parallelimport beschikbaar was, maar niet terugbetaald, wordt nu in België gecommmercialiseerd en terugbetaald in a ! (100 € voor een maand behandeling). Voor de plaatsbepaling van semaglutide oraal, zie Folia van juni 2021.

### Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over

risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Lymphoseek® (tilmanocept): 50 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation - tijdelijke verlenging van houdbaarheid.
- Visudyne® (verteporfin): Informatie over de aanhoudende leveringsbeperking tot eind 1<sup>e</sup> kwartaal 2022.
- Beovu® (brolucizumab): Bijgewerkte aanbevelingen om het gekende risico van intraoculaire ontsteking te minimaliseren.
- Sildenafil® (sildenafil): mag niet gebruikt worden voor de behandeling van intra-uteriene groeivertraging.
- Prostin®, Prepidil® en Propess® (dinoproston): Toevoeging van een beperking van het gebruik en aanpassing van de dosisaanbevelingen, waarschuwingen en meer bepaald de toevoeging van aanbevelingen inzake de risico's op hyperstimulatie van de baarmoeder, baarmoederruptuur en foetaal/neonataal overlijden.

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

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Daratumumab (Darzalex®▼▼, hoofdstuk 13.2.1) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Leriglitazon, nog niet gecommmercialiseerd, werd 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: leriglitazone, daratumumab.

### Specifieke bronnen

- 1 Bempedoic Acid for Lowering LDL Cholesterol. Honigberg, M. C.; Natarajan, P. JAMA (2019 Jan 1) 322 (18): 1769-1771.
- 2 Bempedoic Acid (Nexletol) for Lowering LDL-Cholesterol. Med Lett Drugs Ther. 2020 Apr 6;62(1595):53-5
- 3 Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. Anne C. Goldberg, MD et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585
- 4 Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. Ray, K. K. et al. Clear Harmony Trial. N Engl J Med (2019 Jan 1) 380 (11): 1022-1032.
- 5 Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Christie M Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29.
- 6 CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? Xiaoming Jia, and Salim S. Virani. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e012352. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012352>
- 7 Nilemdo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8 Nustendi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Elvanse®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD. Rapport van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9547. Maart 2021. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20210308\\_hgr-9547\\_adhd\\_yweb\\_0.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210308_hgr-9547_adhd_yweb_0.pdf)
- 11 Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. Zorgstandaard ADHD. Februari 2019. [https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side\\_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf](https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf)
- 12 Attention deficit hyperactivity disorder (update) [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87 Evidence review March 2018.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/c-pharmacological-efficacy-and-sequencing-pdf-4783686303>

**13** Zolgensma®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**14** Onasemnogène abéparovoc (Zolgensma®)-Des résultats encourageant à poursuivre l'évaluation, La Revue Prescrire, Aout 2021 ; 41(454) : 571-2

**15** Zolgensma-Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(9) : 65

**16** Zeposia®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**17** Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):132-4

**18** Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8

**19** Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE guidance 2021.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta706>

**20** Ozanimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:65-6. First published 10 March 2021.

<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.013>

**21** HAS- Commission de la transparence-Avis du 10 mars 2021-romosozumab première évaluation[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243905/fr/evenity-romosozumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab)

**22** Romosozumab for osteoporosis, Drug and Ther Bulletin, 2021; 59(11): 169

**23** Romosozumab, Aust Prescr 2021;44 (3):109-10

**24** Romosozumab (Evenity) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(5) : 35

**25** Romosozumab - Evenity°. Ostéoporose postménopausique sévère : peut-être un surcroît de mortalité et d'accidents cardiovasculaires pour une efficacité peu différente de celle de l'acide alendronique, Rev Prescrire, 2020 ; 40 (445) : 814-815

**26** K G Saag, J Petersen et al., Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2017; 377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

**27** B L Langdahl, C Libanati, et al., Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet, 2017; 390(10102): 1585-1594, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)

**28** Evenity®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**29** Romosozumab-EMA- EPAR-Assessment Report -Procedure No. EMEA/H/C/004465/0000 :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**30** Tralokinumab-EMA-EPAR-Assessment Report-Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf)

**31** A Wollenberg , A Blauvelt, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2), Br J Dermatol, 2021 ; 184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574.

**32** J I Silverberg , D Toth , et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial Br J Dermatol, 2021 ;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573.

**33** Adtralza®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**34** Ledaga®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**35** Chlorméthine en gel-Ledaga°. Mycosis fongóïde : un alkylant cutané avec AMM, ce qui évite de recourir à des préparations magistrales, Rev Prescrire, 2018 ; 38(412): 100-102



Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Verergering van fenomeen van Raynaud bij gebruik van CGRP-antagonisten in de profylaxe van migraine

### • Kernboodschap

- CGRP-antagonisten (anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen: erenumab, fremanezumab, galcanezumab) zijn recent beschikbaar gekomen voor de profylaxe van migraine in België [zie Folia augustus 2021]. Een recente cohortstudie wijst op een mogelijk verhoogde kans op ernstige microvasculaire complicaties bij patiënten met (risicofactoren van) fenomeen van Raynaud die CGRP-antagonisten gebruiken.
- Gezondheidswerkers worden aangemoedigd vermoede gevallen te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (afdeling “Vigilantie”) van het FAGG, via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

### • Waarom is deze studie belangrijk

- De CGRP-antagonisten zijn nieuwe geneesmiddelen met nog weinig gegevens over veiligheid bij gebruik op lange termijn.
- Er is een biologische verklaring voor een mogelijk verband tussen CGRP-antagonisten en fenomeen van Raynaud: CGRP (Calcitonine gene-related-peptide) heeft krachtige vaatverwijdende effecten en deficiëntie van CGRP speelt wellicht een belangrijke rol in de pathofysiologie van het fenomeen van Raynaud en sclerodermie.
- Verergering van het fenomeen van Raynaud wordt niet vermeld als ongewenst effect in de SKP.

### • Design van de studie

- Het betreft een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in de Verenigde Staten bij 169 volwassenen die tussen mei 2018 en september 2020 behandeld werden met een CGRP-antagonist voor de profylaxe van migraine. Inclusiecriteria waren een diagnose van migraine, een diagnose van primair of secundair fenomeen van Raynaud en voormalig of huidig gebruik van CGRP-antagonisten.
- De primaire eindpunten waren microvasculaire complicaties (zoals verergering van fenomeen van Raynaud, digitale ulceratie en necrose met gangreen) ontstaan na behandeling met een CGRP-antagonist. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 46 jaar.

### • Resultaten in het kort

- Negen van de 169 patiënten deden microvasculaire complicaties onder behandeling met een CGRP-antagonist.
- Vijf van de negen patiënten waren reeds voor de studie gekend met het fenomeen van Raynaud. Drie daarvan waren primair en twee waren secundair aan sclerodermie. De andere vier patiënten kregen een nieuwe diagnose.
- Twee van deze negen patiënten hadden ernstige complicaties. De eerste patiënt (gekend met sclerodermie) had verergering van teleangiëctastieën in het gelaat. De tweede patiënt (zonder voorgeschiedenis van fenomeen van Raynaud) had een digitale necrose waarvoor amputatie nodig was.



Acht van de negen patiënten waren gekend met chronische migraine; vier patiënten hadden migraine met aura en vijf patiënten hadden migraine zonder aura. De CGRP-antagonisten waarvoor de associatie met microvasculaire complicaties onderzocht werd, waren: galcanezumab (bij 3 patiënten), erenumab (bij 5 patiënten) en fremanezumab (bij 1 patiënt).

### • Beperkingen van de studie

- De studiepopulatie is mogelijk te klein en de follow-up duur te kort om op betrouwbare wijze de microvasculaire complicaties te detecteren.
- Er was geen vergelijkende controlegroep. Dit maakt het moeilijk om te vergelijken hoeveel patiënten microvasculaire complicaties zouden doen als gevolg van natuurlijke progressie van het fenomeen van Raynaud. Volgens studies lijkt echter een primair fenomeen van Raynaud niet gepaard te gaan met digitale ulceraties, progressie naar sclerodermie of andere secundaire reumatische aandoeningen. Een secundair fenomeen van Raynaud kent daarentegen in 50 procent

van de gevallen een progressie naar digitale ulceraties.

- Het gebruik van een database met medische gegevens als enige gegevensbron kan geleid hebben tot een onderschatting van de complicaties.
- Het gaat over een retrospectieve cohortstudie waarbij het onmogelijk is om een causaal verband aan te tonen.

#### • Conclusie

- Het gebruik van CGRP-antagonisten (anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen) zou bij patiënten met (risicofactoren voor) fenomeen van Raynaud mogelijks microvasculaire complicaties kunnen veroorzaken of verergeren (verergering van de ziekteprogressie, digitale ulceraties en necrose). Er dient echter verder onderzoek te gebeuren bij een grotere studiepopulatie en met een controlegroep om de klinische relevantie van deze bevindingen en de frequentie van dit ongewenst effect te beoordelen.
- Gezien de langdurige werking van deze geneesmiddelen lijkt toediening van CGRP antagonisten bij patiënten met bekende ziekte van Raynaud best vermeden te worden tot meer gegevens bekend zijn.

## Bronnen

- Rédaction Prescrire. Érénumab et autres anti-CGRP : phénomènes de Raynaud. La Revue Prescrire 2021 ; 41:827
- Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e217934. Published 2021 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934

### Colofon

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

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

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

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.