FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2017

FOCUS

Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- Vaste associatie ibuprofen + pseudo-efedrine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Vaste associatie ceftazidim + avibactam

Schrappingen

- Associatie acetylsalicylzuur + dipyridamol
- Flavoxaat
- Misoprostol voor vaginaal gebruik

Andere wijzigingen

- Terugbetaling dapagliflozine
- Terugbetaling ezetimibe
- Erratum: brivaracetam

GENEESMIDDELENBEWAKING

Opioïd + benzodiazepine (of Z-product): combinatie met potentieel ernstige gevolgen

Recente waarschuwingen over de potentieel ernstige gevolgen van gelijktijdig gebruik van een opioïd en een benzodiazepine, herinneren er aan dat deze klassen van geneesmiddelen met de nodige voorzichtigheid moeten worden voorgeschreven en dat het combineren van deze middelen zoveel als mogelijk moet vermeden worden.

Nieuws

Deze maand in de Folia

Zoals vorige jaren blikken we in de Folia van januari terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, in zoverre ze een impact hebben op de algemene praktijk. Ook dit jaar moeten we besluiten dat de meeste nieuwe geneesmiddelen die hier besproken worden, weinig tegemoetkomen aan het invullen van reële therapeutische noden. Daarenboven stellen we vast dat ook vijf jaar na commercialisering dikwijls de nodige studiegegevens ontbreken om een nauwkeurige plaatsbepaling van deze nieuwe geneesmiddelen te geven ten opzichte van de andere bestaande therapeutische opties.

Het jaarlijks bekendmaken van de top 25 van de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector is steeds een aanleiding tot reflectie. Het is de taak van iedereen die verantwoordelijkheid heeft bij de keuze van een geneesmiddel voor een patiënt, dat hij hierbij ook de financiële impact (voor de patiënt en voor de gemeenschap) in overweging neemt. De top 25 kan hierbij inspirerend werken.

Het toenemend gebruik van opioïden, vooral bij chronische niet-kankerpijn, en het nog steeds al te frequent benzodiazepinegebruik maken dat het gelijktijdig gebruiken van beide groepen van geneesmiddelen alles behalve een uitzonderlijke realiteit is. De ernstige risico's die aan deze combinatie verbonden zijn, worden echter vaak onvoldoende onderkend.

Focus

Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2013 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

klik hier om direct naar het artikel te gaan

Pravastatine + Fenofibraat (Pravafenix®)
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van de (vaste) associatie van een statine met een fibraat in de aanpak van dyslipidemieën beperkt is omwille van een gebrek aan evidentie voor de werkzaamheid ervan op harde eindpunten in vergelijking met een statine in monotherapie en omwille van het verhoogde risico op ongewenste effecten.

Pepermuntolie (Tempocol®)
Het BCFI is van oordeel dat pepermuntolie een veilige therapeutische optie is voor de symptomatische behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom (*irritable bowel syndrome*: IBS) wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat. Het veiligheidsprofiel van pepermuntolie lijkt beter dan dat van de andere spasmolytica

Glycopyrronium (Seebri®)
Het BCFI is van oordeel dat glycopyrronium geen meerwaarde heeft ten opzichte van de andere langwerkende anticholinergica via inhalatie (LAMA's) bij de behandeling van COPD. In associatie met een langwerkend β_2-mimeticum (LABA) lijkt glycopyrronium doeltreffender in termen van exacerbaties en levenskwaliteit dan een associatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + LABA. Tritherapie (LABA + LAMA + ICS) toonde geen meerwaarde ten opzichte van een LAMA alleen of bitherapie (ICS + LABA of LAMA + LABA).

Lixisenatide (Lyxumia®)
Het BCFI is van mening dat lixisenatide geen meerwaarde biedt ten opzichte van de andere geneesmiddelen van de klasse van de incretinemimetica (GLP-1-analogen).

Ulipristal (Esmya®)
Het BCFI is van mening dat ulipristal (Esmya®) als kortdurende behandeling bij de preoperatieve aanpak van uterusfibromen geen meerwaarde biedt ten opzichte van de gonadoreline-analogen, en dat de recente waarschuwingen over een zeldzaam maar ernstig risico van levertoxiciteit zorgwekkend is. Bij de aanpak van fibromen bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie, is de risico-batenverhouding van langdurig gebruik van ulipristal ongunstig. Het gebruik van ulipristal in het kader van noodanticonceptie (Ellaone®) komt hier niet aan bod

Diënogest in monopreparaat (Visannette®) en in associatie met ethinylestradiol (Louise®)
Het BCFI is van oordeel dat diënogest bij endometriose geen bewezen meerwaarde heeft met betrekking tot de werkzaamheid en de veiligheid ten opzichte van oudere, goedkopere progestagenen waarmee reeds ruimere ervaring is. Ook de monofasische associatie diënogest + ethinylestradiol heeft geen meerwaarde voor anticonceptie; de eerste keuze blijft voor de meeste vrouwen een monofasische oestroprogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratieprogestageen (levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat)

Mirabegron (Betmiga®)
Het BCFI is van mening dat mirabegron geen meerwaarde heeft ten opzichte van de anticholinergica bij overactieve blaas met incontinentie (urge-incontinentie). Mirabegron kan potentieel ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaken en is duurder dan de meeste anticholinergica. Sinds de commercialisering van mirabegron werden nieuwe contra-indicaties opgelegd naar aanleiding van meldingen van hypertensieve crises en CVA's

Dapoxetine (Priligy®)
Het BCFI is van oordeel dat ook 5 jaar na commercialisering de risico-batenverhouding van dapoxetine, een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) met als enige indicatie de "on demand"-behandeling bij premature ejaculatie, zeer twijfelachtig is: er zijn de beperkte werkzaamheid, de hoge kostprijs en de potentiële ongewenste effecten en interacties.

Bazedoxifeen (Conbriza®)
Het BCFI is van oordeel dat bazedoxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose, geen meerwaarde heeft ten opzichte van raloxifeen. Beide geneesmiddelen zijn geen eerste keuze in de behandeling van postmenopauzale osteoporose. De laatste 5 jaren zijn er geen nieuwe gegevens gevonden die aanleiding geven om deze stelling te veranderen

Ciclopirox (Myconail®, Mycosten®)
Het BCFI is van oordeel dat ciclopirox in nagellak een veilige therapeutische optie is voor de behandeling van distale onychomycose van de voeten zonder aantasting van de nagelmatrix. Klinische genezing wordt echter niet altijd vastgesteld,

ondanks een eventuele mycologische genezing. Ciclopirox in crème is een doeltreffende behandeling bij seborroïsche dermatitis van het aangezicht. Voor beide indicaties zijn er, ook vijf jaar na commercialisering, onvoldoende vergelijkende gegevens om ciclopirox te plaatsen ten opzichte van de andere lokale of systemische behandelingen.

Aflibercept (Eylea®)

Het BCFI is van oordeel dat aflibercept, een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor, alleen voor de behandeling van diabetisch maculair oedeem met sterke achteruitgang van de visus een meerwaarde heeft ten opzichte van ranibizumab in de behandeling van verschillende aandoeningen van de retina

Scopolaminehydrobromide (Scopolamine HBr Sterop®)

Het BCFI is van oordeel dat scopolaminehydrobromide in inspuitbare vorm binnen de indicaties van de SKP (de behandeling van doodsreutel in palliatieve situaties en de premedicatie bij anesthesie of medisch onderzoek om de speekselsecretie te verminderen) kan gebruikt worden. De frequent voorkomende anticholinerge ongewenste effecten nopen tot voorzichtigheid. Er bestaat geen harde evidentie dat het gebruik ervan bij doodsreutel beter is dan geen behandeling

Pravastatine + Fenofibraat (Pravafenix®): hoofdstuk 1.12.8.

De specialiteit Pravafenix®, een vaste associatie van een statine (pravastine 40 mg) en een fibraat (fenofibraat 160 mg), kwam in 2013 op de markt en wordt voorgesteld voor gebruik bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico die lijden aan gemengde dyslipidemie met verhoogde triglyceriden en laag HDL-cholesterol, bij wie het LDL-cholesterol adequaat onder controle is met 40 mg pravastatine. De werkzaamheid van de (vaste) associatie statine-fibraat in vergelijking met een statine in monotherapie was op dat moment enkel aangetoond in gerandomiseerde studies met intermediaire eindpunten (daling van de triglyceriden, stijging van het HDL-cholesterol), maar studies met harde eindpunten (zoals mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit) waren toen niet beschikbaar. Het is niet aangetoond dat vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten. Sinds de introductie op de markt zijn er geen nieuwe studies uitgevoerd, zodat de werkzaamheid van combinatietherapie met een statine en een fibraat op harde eindpunten nog steeds onvoldoende onderbouwd is. Daarom en omwille van het verhoogde risico op ongewenste effecten (in het bijzonder spiertoxiciteit) raden de recentste richtlijnen de combinatie statine-fibraat niet of slechts bij een zeer beperkte groep patiënten aan[1-3]. **Het besluit van het BCFI is** dat de plaats van de (vaste) associatie van een statine met een fibraat in de aanpak van dyslipidemieën zeer beperkt is.

De NICE richtlijn[2] raadt het gelijktijdig gebruik van een statine en een fibraat af. De recent herziene Amerikaanse richtlijn[3] ziet geen plaats meer voor het toevoegen van fibraten aan een statinebehandeling. De Europese richtlijn[1] stelt dat toevoegen van fenofibraat aan een statine overwogen kan worden bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en triglyceridenconcentraties > 200 mg/dL onder monotherapie met een statine. Deze aanbevelingen berusten louter op *expert opinion*.

Pepermuntolie (Tempocol®): hoofdstuk 3.2.4.

Pepermuntolie wordt gebruikt als spasmolyticum bij het prikkelbaredarmsyndroom (*irritable bowel syndrome*: IBS). Het is doeltreffender dan placebo, maar er zijn geen direct vergelijkende studies met de verschillende spasmolytica. Pepermuntolie veroorzaakt minder ongewenste effecten dan de anticholinerge spasmolytica. **Het besluit van het BCFI is** dat pepermuntolie kan voorgesteld worden als symptomatische behandeling wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat.

Initiële en huidige indicaties

Pepermuntolie (Tempocol®) heeft als indicatie de symptomatische behandeling van lichte spasmen van het maag-darmkanaal, flatulentie en buikpijn bij volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar. Pepermuntolie was vroeger geregistreerd als voedingssupplement en werd in 2013 vergund als geneesmiddel op basis van *well established use* [zie Folia april 2011].

Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

- Sinds de commercialisering werd in verschillende publicaties bevestigd dat pepermuntolie doeltreffend is versus placebo ter verlichting van de symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom (*irritable bowel syndrome*: IBS). Er zijn geen vergelijkende studies over de werkzaamheid van de verschillende spasmolytica gebruikt in deze indicatie (mebeverine, alverine enz.). Volgens verschillende aanbevelingen is pepermuntolie een van de eerstekeuzemiddelen voor de behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom indien aanpassing van de levensstijl niet volstaat.[1-3]

- Een systematisch overzicht van 2014 vond 9 RCT's van goede methodologische kwaliteit waarin 726 patiënten met IBS waren geïncludeerd. In 5 RCT's (n=392) was pepermuntolie doeltreffender dan placebo wat betreft de globale verbetering van de IBS-symptomen: 69% van de patiënten verbeterden met pepermuntolie vs 31% met placebo, NNT=3 na 2 en 12 weken (RR: 2,23; 95%-BI 1,78 tot 2,81). 5 RCT's (n=357) toonden een grote verbetering van de buikpijn: 57% met pepermuntolie vs 27% met placebo, NNT=4 na 2 en 8 weken (RR 2,14; 95%-BI 1,64 tot 2,79).[3]
- In een kleine studie bij IBS-patiënten met diarree of met het gemengde type (d.w.z. alternerend obstipatie en diarree), waren microsferen van vluchtige essentiële olie van pepermunt doeltreffender op de symptomatische IBS-scores dan placebo[4].

- Pepermuntolie heeft weinig ongewenste effecten maar kan pyrosis- of refluxklachten veroorzaken of doen toenemen, vooral bij patiënten met antecedenten. Hoofdpijn, peri-anaal branderig gevoel of soms ernstige allergische reacties werden beschreven.

  In een publicatie van 2015 bedraagt het aantal ongewenste effecten versus placebo 22% versus 13% (RR 1,73; 1,27 tot 2,36). Deze ongewenste effecten waren mild en van voorbijgaande aard en bestonden voornamelijk uit pyrosis.[3]

- Pepermuntolie heeft minder ongewenste effecten dan anticholinerge spasmolytica.

  Een kleine studie (n=60) vergeleek pepermuntolie met anticholinergica, en vond significant meer ongewenste effecten met anticholinergica.[2]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Pepermuntolie wordt gebruikt als spasmolyticum, in het bijzonder bij het prikkelbaredarmsyndroom. Het is doeltreffender dan placebo, en veroorzaakt minder ongewenste effecten dan de andere spasmolytica (anticholinergica). Het BCFI is, om deze redenen, van oordeel dat pepermuntolie een therapeutische optie is indien aanpassing van de levensstijl niet volstaat. Er zijn echter geen studies beschikbaar die de doeltreffendheid van de verschillende spasmolytica vergelijken.

Glycopyrronium(Seebri®, hoofdstuk 3.2.4.), geassocieerd aan indacaterol (Ultibro®, hoofdstuk 4.1.3.), geassocieerd aan formoterol en beclomethason (Trimbow®, hoofdstuk 4.1.6.)

Glycopyrronium is een langwerkend anticholinergicum (LAMA) voor inhalatie dat gebruikt wordt als continue behandeling bij COPD. In associatie met een langwerkend inhalatie-β_2-mimeticum (LABA) lijkt glycopyrronium doeltreffender dan een associatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + LABA, met minder risico van pneumonie. Als tritherapie tonen de huidige gegevens geen meerwaarde ten opzichte van een LAMA, een associatie van LAMA+LABA of ICS+LABA. Zijn veiligheidsprofiel is dat van de anticholinergica. Het gebruik ervan wordt afgeraden bij patiënten met cardiale pathologie: ritmestoornissen of ischemische aandoening. **Het besluit van het BCFI is** dat glycopyrronium geen meerwaarde heeft ten opzichte van de andere langwerkende anticholinergica, wat ook het besluit was in 2013.

Initiële en huidige indicaties

- Glycopyrronium is een langwerkend anticholinergicum (LAMA) voor inhalatie, dat in 2013 gecommercialiseerd werd in monopreparaat als bronchodilaterende behandeling ter verlichting van de symptomen van chronisch obstructief longlijden (COPD).
- Sindsdien is glycopyronium ook gecommercialiseerd in vaste associatie met indacaterol (LABA), voor dezelfde indicatie [zie Recente informatie oktober 2014].
- Onlangs werd glycopyrronium ook gecommercialiseerd als tritherapie in vaste associatie met formoterol (LABA) en beclometason (ICS), voor de continue behandeling van matig tot ernstig COPD, bij volwassenen bij wie een associatie ICS + LABA onvoldoende werkzaam is [zie Recente info april 2018].
- Voor meer info in verband met de symptomatische behandeling en de onderhoudsbehandeling van stabiel COPD, zie Folia juni 2018.

Stand van zaken over de doeltreffendheid en veiligheid

- Glycopyrronium is doeltreffend versus placebo op spirometrische en bepaalde klinische eindpunten, maar het heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere inhalatie-anticholinergica. De conclusies van het BCFI in verband met glycopyrronium in monotherapie verschillen niet van deze van 2013: de meerwaarde van glycopyrronium ten opzichte van de andere anticholinergica is niet aangetoond.[1-4]

Glycopyrronium alleen is doeltreffend versus placebo op spirometrische eindpunten. De studies GLOW1 en GLOW2 tonen ook een gunstig effect op bepaalde klinische eindpunten (exacerbaties en dyspneu-score), maar de resultaten op de levenskwaliteit (SGRQ-score) zijn klinisch niet relevant. De recentere studie GLOW7 bevestigt deze gegevens.[1,2]
Glycopyrronium werd vergeleken met tiotropium in een niet-blinde studie (GLOW2) en in een blinde *non inferiority* studie (GLOW5). In deze studies werd geen superioriteit van glycopyrronium ten opzichte van tiotropium aangetoond. Het werd ook vergeleken met umeclidinium zonder aantoonbaar verschil in dyspneu en frequentie van exacerbaties.

- Glycopyrronium is ook gecommercialiseerd in vaste associatie met indacaterol, een langwerkend β_2-mimeticum (LABA). Vergeleken met een LAMA alleen, of met een andere associatie van LABA+LAMA, toont deze associatie geen klinisch relevante meerwaarde. In vergelijking met een associatie ICS + LABA, was de associatie glycopyrronium + indacaterol doeltreffender in termen van levenskwaliteit en exacerbaties, maar niet in termen van ernstige exacerbaties of mortaliteit. Het aantal gevallen van pneumonie was lager met de associatie LAMA + LABA.

- De associatie glycopyrronium + indacaterol werd vergeleken met tiotropium in monotherapie. Het primaire eindpunt was het aantal exacerbaties. Terwijl het totaal aantal exacerbaties iets lager was, was het aantal patiënten die een exacerbatie doormaakten identiek.[5] De associatie werd ook vergeleken met glycopyrronium alleen, met een niet-klinisch relevant effect op klinische eindputen[6,7].
- De associatie glycopyrronium + indacaterol werd vergeleken met tiotropium + formoterol afzonderlijk genomen, zonder bewezen meerwaarde[2].
- Deze associatie werd ook vergeleken met een associatie ICS + LABA (salmeterol + fluticason) in de FLAME-studie, met betere resultaten na 52 weken op de levenskwaliteit en het risico van exacerbaties, maar niet op de ernstige exacerbaties of de mortaliteit.[8, 9] Deze *non inferiority* studie, met als primair eindpunt het aantal exacerbaties per jaar, toonde als resultaat 3,6 exacerbaties/jaar voor glycopyrronium + indacaterol, en 4 exacerbaties/jaar voor salmeterol + fluticason. Een secundaire analyse toonde de superioriteit van de associatie LABA + LAMA op ditzelfde eindpunt. Het risico van pneumonie was lager met LAMA + LABA dan met ICS + LABA (3,2% vs 4,8%).[8-11]

- Glycopyrronium is sinds 2018 ook gecommercialiseerd als tritherapie in een vaste associatie met formoterol (LABA) en beclomethason (ICS). Deze associatie heeft als indicatie de behandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie een associatie ICS + LABA onvoldoende werkzaam is. Verschillende studies laten niet toe een meerwaarde te bevestigen van tritherapie ten opzichte van een LAMA alleen of ten opzichte van bitherapie (ICS + LABA of LABA + LAMA) [zie ook Folia juni 2018]. Daarenboven was in deze studies het aantal exacerbaties vrij laag (slechts 20% van de patiënten met minstens 2 exacerbaties of een ziekenhuisopname in het afgelopen jaar). De geselecteerde patiënten bevinden zich dus eerder in groep B volgens de GOLD-classificatie (zeer symptomatisch maar met een laag risico van exacerbaties), terwijl de laatste GOLD-aanbeveling 2017 de tritherapie eerder in groep D-patiënten (zeer symptomatisch en hoog risico van exacerbaties) plaatst. Op dit moment weten we nog steeds niet of tritherapie doeltreffend is in deze patiëntengroep.[12-14]

- In de Trinity-studie (tritherapie versus tiotropium) waren de exacerbaties een primair eindpunt, en tritherapie resulteerde in 0,2 exacerbaties/patiëntjaar minder bij patiënten met COPD met ESW < 50% en antecedenten van exacerbaties. Dit verschil is weinig relevant.
Deze studie vergeleek ook tritherapie in één vaste associatie met tritherapie (CSI + LABA) + LAMA afzonderlijk genomen, zonder bewezen verschil in werkzaamheid.[12, 14]
- In de Trilogy-studie (tritherapie versus beclomethason + formoterol) was het primaire eindpunt de longfunctie (ESW), met een significant verschil in het voordeel van tritherapie. Er was geen verschil op de klinische eindpunten (secundaire eindpunten).[15,16]
- De Tribute-studie (tritherapie versus glycopyrronium + indacaterol), met als primair eindpunt de frequentie van exacerbaties, toonde een significant maar klinisch weinig relevant verschil in het voordeel van tritherapie: 0,5 exacerbatie/patiënt/jaar versus 0,6 met de associatie glycopyrronium + indacaterol, bij patiënten met ernstige COPD (ESW < 50%), symptomatisch ondanks hun behandeling, met minstens één matige tot ernstige exacerbatie in het afgelopen jaar. In deze studie was de incidentie van pneumonie gelijk in beide groepen (4%).[13]

- Het profiel van ongewenste effecten van glycopyrronium is dat van de anticholinergica. In één studie werden meer ernstige ongewenste cardiovasculaire effecten vastgesteld bij patiënten onder glycopyrronium dan onder triotropium[2]. Glycopyrronium wordt niet aanbevolen bij patiënten met hartritmestoornissen, antecedenten van myocardinfarct, verlenging van het QT-interval, linkerhartdecompensatie of onstabiele ischemische aandoening.[17,18]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Net als in 2013 is het BCFI van mening dat glycopyrronium geen meerwaarde heeft ten opzichte van de andere langwerkende anticholinergica (LAMA). In associatie met een langwerkend β_2-mimeticum (LABA) voor inhalatie, lijkt het doeltreffender in termen van levenskwaliteit en frequentie van exacerbaties dan de associatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + LABA, met een lager risico van pneumonie. In tritherapie tonen de huidige gegevens geen meerwaarde ten opzichte van een LAMA alleen, een associatie van LAMA + LABA of ICS + LABA. Het veiligheidsprofiel van glycopyrronium is dat van de anticholinergica. Het gebruik van glycopyrronium wordt afgeraden bij patiënten met cardiaal lijden, vooral ritmestoornissen of een ischemische aandoening.

Lixisenatide (Lyxumia®): hoofdstuk 5.1.6. Incretinemimetica (GLP-1-analogen)

Incretinemimetica (GLP-1-analogen), waartoe lixisenatide behoort, zijn een mogelijke optie bij patiënten met type 2-diabetes bij wie de glykemie onvoldoende onder controle is met metformine (of een ander oraal antidiabeticum bij intolerantie of contra-indicatie voor metformine). Lixisenatide werd bijna uitsluitend onderzocht in vergelijking met placebo bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn met een andere antidiabetische behandeling, en op intermediaire eindpunten. Het is daarom moeilijk, ook 5 jaar na commercialisering, om deze molecule te positioneren tussen de verschillende beschikbare behandelingen bij type 2-diabetes.
In vergelijking met placebo verlaagt lixisenatide het HbA1c-gehalte en het lichaamsgewicht. Bij diabetespatiënten die recent een coronair syndroom hebben doorgemaakt, biedt lixisenatide geen voordeel ten opzichte van placebo wat betreft het risico van latere cardiovasculaire complicaties.
Het besluit van het BCFI is dat lixisenatide geen meerwaarde heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen van de klasse van de incretinemimetica (GLP-1-analogen).

Initiële en huidige indicaties

Lixisenatide, een incretinemimeticum (GLP-1-analoog), is vergund voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie (bi- of tritherapie) met orale antidiabetica en/of een basale insuline (d.w.z. een middellangwerkende insuline of een langwerkende insuline-analoog). Lixisenatide is niet geïndiceerd als monotherapie. Het wordt eenmaal per dag subcutaan toegediend. Sinds de commercialisering van lixisenatide 5 jaar geleden is er geen uitbreiding van de indicaties.

Stand van zaken over de doeltreffendheid

- Lixisenatide is de derde gecommercialiseerde molecule die behoort tot de klasse van de incretinemimetica (GLP-1-analogen). Net als de andere middelen van deze klasse stimuleert lixisenatide de insulinesecretie, inhibeert het de glucagonsecretie en vertraagt het de maaglediging in antwoord op stijging van de glykemie na een maaltijd.
- Lixisenatide werd voornamelijk geëvalueerd bij diabetespatiënten die reeds een andere behandeling krijgen (orale antidiabetica of basale insuline). Het is daarbij doeltreffender dan toevoeging van placebo in het verminderen van het HbA1c-gehalte. Er wordt ook een gewichtsdaling vastgesteld.[1]
- In een *non-inferiority* studie waarbij lixisenatide en exenatide werden vergeleken bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, werd geen verschil gevonden tussen de twee middelen (alleen de glykemiecontrole wordt geëvalueerd).[1]
- In een vergelijkende studie waarbij lixisenatide en liraglutide werden vergeleken bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was liraglutide doeltreffender in temen van glykemiecontrole (gemiddeld verschil in HbA1c-gehalte van 0,6%).[2]
- Er zijn geen vergelijkende gegevens met de andere incretinemimetica (GLP-1-analogen) of de andere antidiabetica op klinische eindpunten (diabetescomplicaties).
- In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een mediane follow-up van 25 maanden, uitgevoerd bij 6.068 patiënten met type 2-diabetes met recent acuut coronair syndroom, had lixisenatide geen invloed op het risico van majeure cardiovasculaire events (neutraal cardiovasculair veiligheidsprofiel, geen cardiovasculaire winst).[3]

Het gaat om een RCT bij 6.068 diabetespatiënten met recent coronair syndroom (< 180 dagen). Glykemiecontrole was niet de motivering voor inclusie, enkel de extremen werden uitgesloten (HbA1c < 5,5 % of > 11%). De gemiddelde duur van diabetes was 9,3 jaar en de gemiddelde glykemiecontrole (HbA1c-gehalte) op het ogenblik van inclusie was 7,7%. De patiënten waren gemiddeld 60 jaar oud en hun gemiddelde BMI bedroeg 30,1 kg/m^2. Alle patiënten kregen een andere antidiabetische behandeling (ongeveer 39% kreeg insuline, 65% metformine, 33% hypoglykemiërende sulfamiden, 1,5% glitazonen en 5% een ander geneesmiddel). De toevoeging van lixisenatide (tussen 10 en 20 µg per dag subcutaan) werd vergeleken met placebo op een gecombineerd primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarcten, niet-fatale CVA's en hospitalisaties voor instabiele angor. Na een mediane follow-upduur van iets langer dan 2 jaar trad het primaire eindpunt op bij 13,4% van de patiënten in de lixisenatidegroep en 13,2 % van de patiënten in de placebogroep (HR=1,02; 95%-BI 0,89 tot 1,17; p<0,001 voor non-inferioriteit; p=0,81 voor superioriteit). Tijdens de 2 jaar durende follow-up was het percentage van ernstige ongewenste effecten, ernstige hypoglykemie, pancreatitis, pancreaskanker of allergische reacties niet hoger in de interventiegroep dan in de placebogroep.[3]

Stand van zaken over de veiligheid

- De meeste ongewenste effecten zijn gemeenschappelijk voor de klasse van geneesmiddelen, en zijn voornamelijk van gastro-intestinale aard [zie hoofdstuk 5.1.6. in het Repertorium].
- Een verhoging van de hartfrequentie is gerapporteerd.[4] Deze lijkt tijdelijk (enkele uren) te zijn met de kortwerkende preparaten zoals lixisenatide en exenatide, en lijkt langer aan te houden met de langwerkende preparaten (liraglutide, dulaglutide, exenatide met verlengde afgifte), zonder dat een negatieve impact op de hartfunctie werd gezien in de gepubliceerde cardiovasculaire veiligheidsstudies.
- GLP-1 heeft een cholangiocyten-stimulerend effect en een epidemiologische studie toont een verband tussen gebruik van incretinemimetica (GLP-1-analogen) of DPP-4-inhibitoren en galwegaandoeningen (cholecystitis, cholangitis).[5] Een risico van galstenen lijkt te worden bevestigd in een meta-analyse van RCT's naar de veiligheid van GLP-1-analogen, terwijl de gegevens over een risico van pancreasaandoeningen geruststellend zijn.[6]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Incretinemimetica (GLP-1-analogen), waartoe lixisenatide behoort, zijn een mogelijke optie bij patiënten met type 2-diabetes bij wie de glykemie onvoldoende onder controle is met metformine (of een ander oraal antidiabeticum in geval van intolerantie of contra-indicatie voor metformine). Incretinemimetica verlagen het HbA1c-gehalte en het lichaamsgewicht. De ongewenste effecten van incretinomimetica zijn voornamelijk van gastro-intestinale aard.
Lixisenatide werd voornamelijk geëvalueerd ten opzichte van placebo en op het effect op het HbA1c-gehalte (intermediair eindpunt). De beperkte beschikbare vergelijkende gegevens laten niet toe lixisenatide duidelijk te positioneren ten opzichte van de andere geneesmiddelen van deze klasse.
Het BCFI is van mening dat lixisenatide geen meerwaarde lijkt te bieden ten opzichte van de andere geneesmiddelen van de klasse van de incretinemimetica (GLP-1-analogen). Er zijn slechts weinig vergelijkende gegevens met andere antidiabetica, in het bijzonder met de oudere geneesmiddelen die gewoonlijk als eerste keuze worden voorgeschreven, wat het nog moeilijker maakt om deze therapeutische klasse te positioneren tussen de verschillende beschikbare behandelingen bij type 2-diabetes.

Ulipristal (Esmya®): hoofdstuk 5.3.8.

Bij de behandeling van uterusfibromen bestaan er verschillende opties. Wanneer de uterusfibromen groot zijn (> 3 cm), worden meestal meer invasieve methoden gebruikt (embolisatie van de uterusslagaders, myomectomie, hysterectomie).[2] De andere opties voor de aanpak van symptomen veroorzaakt door uterusfibromen (bloedingsproblemen, pijn in de onderbuik, onvervulde zwangerschapswens, plasproblemen) zijn, naast toediening van ulipristal: het intra-uteriene device (IUD) op basis van levonorgestrel, een oestroprogestageen voor anticonceptief gebruik, een oraal progestageen voor anticonceptief gebruik, tranexaminezuur of een NSAID en, ter voorbereiding op chirurgie, onder bepaalde voorwaarden, een gonadoreline-analoog[2,3].
Het gebruik van ulipristal werd vooral als kortdurende behandeling geëvalueerd, voorafgaand aan de chirurgische behandeling, met als doel het volume van de fibromen te reduceren en/of het bloedverlies en de anemie te verminderen. In deze indicatie biedt ulipristal geen voordelen ten opzichte van de gonadoreline-analogen.
De indicatie van ulipristal werd uitgebreid tot langdurig (sequentieel) gebruik ter behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij niet-gemenopauzeerde vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie, zonder vergelijkende evaluatie met de andere opties. Recent werd omwille van een zeldzaam maar ernstig risico van levertoxiciteit (leverinsufficiëntie die kan leiden tot transplantaties) gewaarschuwd voor voorzichtigheid wanneer gekozen wordt voor ulipristal.
Het besluit van het BCFI is dat ulipristal (Esmya®) als kortdurende behandeling bij de preoperatieve aanpak van uterusfibromen geen meerwaarde biedt ten opzichte van de gonadoreline-analogen en dat het risico van levertoxiciteit zorgwekkend is. Voor de aanpak van fibromen bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie bestaan er therapeutische alternatieven voor ulipristal, en de risico-batenverhouding van langdurig gebruik van ulipristal is ongunstig.

Initiële en huidige indicaties

- Ulipristal, een selectieve progestageen-receptormodulator (PRM) is sinds oktober 2009 gecommercialiseerd aan een dosis van 30 mg in één inname, als nood-anticonceptie (*morning after pill*) na onbeschermde geslachtsgemeenschap, uiterlijk binnen de 5 dagen (**Ellaone®**) (zie hoofdstuk 6.2.4. in het Repertorium).
- Sinds augustus 2013 wordt ulipristal ook voorgesteld, onder de specialiteitsnaam **Esmya®**, voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd, in een dosis van 5 mg/d, voor een maximale duur van 3 maanden (één enkele kuur)[1].
- In mei 2015 werd op basis van twee open label fase 3-studies, het sequentiële gebruik (tot 4 behandelingscycli) goedgekeurd door het EMA, voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij niet-gemenopauzeerde vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie[6].

Stand van zaken over de doeltreffendheid

- In de studies die hebben geleid tot de vergunning van Esmya® voor de preoperatieve behandeling van uterusfibromen was ulipristal doeltreffender dan placebo wat betreft bloedingen en het volume van de fibromen[4]. Vergeleken met leuproreline, een gonadoreline-analoog, had ulipristal een gelijkwaardig voordeel op de bloedingen, terwijl het minder warmte-opwellingen veroorzaakte[5].

  - Dubbelblinde RCT die ulipristal 5 mg/d en 10 mg/d vergelijkt met placebo bij 242 vrouwen met symptomatische uterusfibromen gedurende 13 weken vóór chirurgie. De primaire eindpunten evalueren de controle van de bloedingen en de reductie van het volume van de fibromen. De controle van de bloedingen werd beoordeeld aan de hand van de PBAC-score (*Pictorial Blood-loss Assessment Chart*; score van 0 tot ≥ 500). Amenorroe komt overeen met een nul-score. Menorragie wordt gedefinieerd als een score vanaf 100. Controle van de uterusbloedingen wordt gedefinieerd als een score < 75. De mediane PBAC-score van de patiënten vóór inclusie in de studie bedraagt ongeveer 350. De twee eindpunten waren significant beter voor elk van de doseringen in vergelijking met placebo (PBAC-score < 75 bij ongeveer 90% van de vrouwen onder ulipristal versus 20% onder placebo; 20% reductie van het totale volume van fibromen met ulipristal in vergelijking met placebo)[4].
  - Dubbelblinde RCT met *non-inferiority* design (niet-inferioriteitsmarge -20%), waarbij ulipristal 5 of 10 mg/d vergeleken werd met leuproreline 3,75 mg intramusculair 1 x/maand over een periode van 3 maanden. Het primaire eindpunt was de controle van de bloedingen, gemeten met behulp van de PBAC-score. De mediane PBAC-score van de patiënten vóór inclusie in de studie was iets lager dan 300. Ulipristal was niet minder doeltreffend dan leuproreline op de bloedingscontrole (meer dan 90% van de patiënten bereikte een PBAC-score < 75 na 13 weken behandeling, ongeacht de molecule). Er waren significant meer warmte-opwellingen met leuproreline dan met de twee ulipristal-doseringen (40% versus ongeveer 10% voor elk van de 2 doseringen).[5]

- Twee *Cochrane Reviews*[7,8] bevestigen dat, in vergelijking met placebo, zowel de selectieve progestageen-receptormodulatoren (PRM's, de therapeutische klasse waartoe ulipristal behoort) als de gonadoreline-analogen, op korte termijn (preoperatief) doeltreffend zijn op de klachten te wijten aan uterusfibromen, en hun effect is vergelijkbaar. Ulipristal is over het algemeen

minder goed geëvalueerd dan de gonadoreline-analogen. Deze laatste hebben daarenboven een bewezen voordeel op een aantal operatieve parameters.

- *Cochrane Review*[7], gepubliceerd in 2017, die selectieve progestageen-receptormodulatoren (PRM's) evalueert bij de aanpak van uterusfibromen. De comparator was placebo of leuproreline. Het primaire eindpunt betreft de wijzigingen in fibroom-gerelateerde klachten (ernst van de klachten, levenskwaliteit, uterusbloeding, bekkenpijn). Elf RCT's (n=1021) konden worden geanalyseerd in een meta-analyse, waaronder 4 RCT's met ulipristal. De andere onderzochte moleculen waren mifepriston (5 RCT's) en asoprisnil (1 RCT). Vergeleken met placebo gaat gebruik van PRM's gepaard met een verbetering van de scores voor de ernst van de klachten, een verbetering van de levenskwaliteit en een vermindering van de bloedingen. Het effect op bekkenpijn kon niet worden geëvalueerd. In vergelijking met leuproreline is er geen evidentie van een verschil in de criteria van werkzaamheid. De auteurs melden in hun conclusies dat de mogelijke publicatiebias de resultaten van deze meta-analyse zou kunnen beïnvloeden en dat er nood is aan gegevens van betere kwaliteit.
- *Cochrane Review*[8], gepubliceerd in 2017, die de medische behandelingen ter voorbereiding van chirurgie van uterusfibromen evalueert. In totaal evalueerden 34 RCT's een gonadoreline-analoog (versus geen behandeling, placebo of andere behandeling) en 4 RCT's evalueerden een selectieve progestageen-receptormodulator (PRM) ten opzichte van placebo. Drie van deze 38 RCT's evalueerden ulipristal, waaronder de twee hierboven vermelde RCT's[4,5]. Vergeleken met placebo tonen zowel de gonadoreline-analogen als de PRM's een voordeel op het volume van de fibromen en op de bloedingen. De gonadoreline-analogen toonden ook een voordeel qua duur van de chirurgische ingreep, bloedverlies tijdens de ingreep en postoperatieve complicaties. Deze gegevens zijn niet beschikbaar voor de PRM's. Gonadoreline-analogen verhogen de incidentie van warmte-opwellingen ten opzichte van placebo. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over een mogelijk verschil tussen gonadoreline-analogen en ulipristal met betrekking tot warmte-opwellingen.

- In het kader van de EMA-erkenningsprocedure van de nieuwe indicatie (sequentieel gebruik bij niet-gemenopauzeerde vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie), hebben enkele studies een evaluatie uitgevoerd van meerdere sequentiële cycli (tot 4 behandelingscycli), steeds gescheiden door periodes van geen behandeling gedurende minstens twee spontane menstruatiecycli. Ze tonen een persisterende winst op de klachten (voornamelijk bloedingen werden geëvalueerd), maar het is moeilijk om de effecten van de sequentiële behandeling te vergelijken met de behandeling van één preoperatieve kuur, aangezien de gebruikte eindpunten verschillend zijn.[6] De belangrijkste interesse van deze studies ligt in het evalueren van de gebruiksveiligheid van langdurig gebruik van ulipristal, in het bijzonder op het endometrium (zie hieronder).

Stand van zaken over de veiligheid

- Selectieve progestageen-receptormodulatoren (PRM's, de therapeutische klasse waartoe ulipristal behoort) inhiberen de effecten van progesteron op het endometrium.

Bij niet-gemenopauzeerde vrouwen, die dus oestrogenen produceren, is de vrees voor hyperplasie of zelfs endometriumcarcinoom, zoals beschreven bij niet-gemenopauzeerde vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan en enkel oestrogenen krijgen, gerechtvaardigd. De vraag werd daarom bestudeerd en de informatie is geruststellend: er zijn endometriale veranderingen beschreven (histologische veranderingen gerelateerd aan het gebruik van PRM's), maar ze lijken goedaardig en reversibel.[12]
Wanneer een langdurige behandeling wordt toegediend, wordt sequentieel gebruik aanbevolen, met periodes zonder behandeling, om het endometrium te kunnen terugbrengen tot zijn initiële situatie.

- Gegevens uit studies die het langdurig gebruik van ulipristal evalueren, zijn geruststellend wat betreft het endometrium[6]. In het EMA-rapport[6] dat sequentieel gebruik van ulipristal goedkeurt, heeft het EMA de producent echter aanbevolen om volgende waarschuwingen in de SKP van **Esmya®** op te nemen: "Bij een langdurige kuur wordt een jaarlijkse echografie van het endometrium aanbevolen. Deze moet uitgevoerd worden tijdens een periode zonder behandeling, in de postmenstruele fase. Persisterende verdikking vereist verder onderzoek, inclusief biopsie, om endometriumneoplasie uit te sluiten. Dit is ook het geval indien intermenstrueel bloedverlies optreedt".
- Er is bezorgdheid over de hepatische veiligheid van ulipristal. Het EMA was een evaluatie van de veiligheid gestart naar aanleiding van de melding van 4 gevallen van ernstige leverinsufficiëntie door gebruik van ulipristal (gebruiksduur tussen 4 weken en 6 maanden), waarvan 3 tot een levertransplantatie hebben geleid. Het PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* van het EMA) heeft in februari 2018 de opschorting van elke nieuwe behandeling met ulipristal aanbevolen en in juli 2018 werden de conclusies van het EMA bekendgemaakt. Onder voorbehoud van bepaalde beperkingen en een nauwlettende opvolging wordt de vergunning voor het in de markt zetten gehandhaafd.[9]

Maatregelen ter minimalisering van het risico van leveraantasting:
• Gebruik enkel door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van uterusfibromen.
• Exclusie van patiënten met onderliggende leverstoornissen.
• Nauwlettende hepatische opvolging: herhaalde levertesten, vóór de start van de behandeling, tijdens de duur van de behandeling en 2 tot 4 weken na stopzetten van de behandeling.
• De behandeling moet onderbroken worden bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsels, met onmiddellijk onderzoek.
• Bijkomende risicobeperkende activiteiten (*Risk Minimisation Activities* of RMA) zijn van toepassing op dit geneesmiddel (symbool bij de specialiteit op onze website).

Enkele leden van het PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)[10] en het CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)[11] zijn het niet eens met het besluit van het EMA, en zijn van mening dat het risico (met name het risico van levertoxiciteit) niet langer opweegt tegen de voordelen van het gebruik van ulipristal, en dat de risico-batenverhouding van deze molecule negatief is.

Plaatsbepaling van het BCFI

Ulipristal is voornamelijk geëvalueerd als kortdurende behandeling, voorafgaand aan de chirurgische behandeling, met als doel het volume van de fibromen en/of het bloedverlies en de anemie te verminderen. De gonadoreline-analogen werden in dezelfde context bestudeerd, maar meer uitgebreid, en ze hebben een vergelijkbaar voordeel. Er zijn geen studies die ulipristal vergelijken met de therapeutische alternatieven die vaak worden gebruikt bij de behandeling van verhoogde menstruele bloedingen (het intra-uterien device (IUD) op basis van levonorgestrel, een oestroprogestageen voor anticonceptie, een oraal progestageen voor anticonceptief gebruik, tranexaminezuur of een NSAID). Recente waarschuwingen over een zeldzaam maar ernstig risico van levertoxiciteit (leverinsufficiëntie die tot transplantatie kan leiden) roepen op tot voorzichtigheid wanneer gekozen wordt voor ulipristal.
Het BCFI is van mening dat ulipristal (Esmya®), als kortetermijnbehandeling voor de preoperatieve behandeling van uterusfibromen, geen meerwaarde heeft ten opzichte van de gonadoreline-analogen en dat het risico van leveraantasting zorgwekkend is. Voor de aanpak van fibromen bij de vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie, bestaan er therapeutische alternatieven voor ulipristal en is de risico-batenverhouding van langdurig gebruik van ulipristal ongunstig.

Diënogest in monopreparaat (Visannette®): hoofdstuk 6.6.1.

Het progestageen diënogest werd in 2013 als monopreparaat gecommercialiseerd voor de behandeling van endometriose. Het was reeds tevoren op de markt in oestroprogestagene associaties voor hormonale anticonceptie (sequentieel) en voor hormonale substitutie tijdens de menopauze (monofasisch). Tot op heden ontbreken vergelijkende studies met andere progestagenen bij endometriose. Er zijn ook te weinig gegevens over het risico van kanker en trombo-embolische events, om diënogest te verkiezen boven andere, reeds langer bekende progestagenen. **Het besluit van het BCFI is** dat, op basis van deze argumenten alsook de hoge kostprijs van deze niet-terugbetaalde specialiteit, er geen meerwaarde van diënogest is ten opzichte van andere progestagenen bij endometriose.

Initiële en huidige indicaties

Diënogest, een progestageen met weinig androgene eigenschappen, onderdrukt de estradiolproductie en remt zo de groei van het baarmoederslijmvlies. Het was reeds tevoren op de markt in oestroprogestagene associaties: een sequentieel preparaat voor hormonale anticonceptie (Qlaira®) en een monofasisch preparaat voor hormonale substitutie tijdens de menopauze (Climodien®). In 2013 kwam het als monopreparaat (Visannette®) op de markt voor de behandeling van endometriose.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

- De studies met diënogest in het kader van endometriose tonen een zekere werkzaamheid maar geen meerwaarde ten opzichte van andere progestagenen of gonadoreline-agonisten (i.m. leuproreline, intranasaal busereline) voor pijn ten gevolge van endometriose. Er werden sinds de commercialisering geen vergelijkende studies uitgevoerd ten opzichte van andere progestagenen voor de behandeling van endometriose.
- Er zijn nog steeds onvoldoende gegevens over de veiligheid van diënogest in het kader van het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) of borst- en ovariumkanker. Diënogest vermindert de botdichtheid significant bij adolescenten, een ongewenst effect dat reeds beschreven is met medroxyprogesteron.

• Studies in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen.
Diënogest werd in het kader van endometriose vergund op basis van studies over 3 tot 6 maanden: 2 kleine (n=68 en n=198) studies ten opzichte van placebo[1,2] en 2 vergelijkende studies (n=252 en n=271) waarbij diënogest niet inferieur was ten opzichte van het intramusculair toegediende gonadoreline-analoog leuproreline[3], of even werkzaam als intranasaal buserelineacetaat[4].
• *Cochrane Reviews*
In twee *Cochrane Reviews*[5,6] over de medicamenteuze behandeling van endometriose komt men tot het besluit dat er over een behandelperiode van 6 maanden geen meerwaarde is voor het gebruik van progestagenen (oraal, of in depotpreparaten voor injectie) ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingen zoals gonadoreline-agonisten. Zoals alle progestagenen is diënogest geassocieerd met amenorroe en tussentijdse bloedingen (spotting).
• NICE-aanbeveling
Volgens een NICE-aanbeveling over endometriose (2017)[7] zijn progestagenen en oestroprogestagene associaties meer kosten-effectief dan gonadoreline-analogen voor de behandeling van endometriose.
• Veiligheid
- Progestageen-alleen anticonceptiva worden algemeen beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met verhoogd risico van veneuze trombose, maar de gegevens over het risico met een progestageen alleen zijn veel beperkter dan de gegevens over oestroprogestagene associaties [zie Folia februari 2014]. Volgens recent observationeel onderzoek is er een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met diënogest (en andere progestagenen zoals cyproteron, desogestrel, drospirenon of gestodeen) in gecombineerde orale anticonceptie (*pooled risk ratio* 1.5-2.0).[8]
- Er zijn geen recente studies over het risico van VTE door diënogest alleen en er zijn ook te weinig gegevens over diënogest in monopreparaat wat betreft het risico van borst- of ovariumcarcinoom.
- Een Europese veiligheidsstudie[9] uitgevoerd bij 120 adolescenten (12-18 jaar) met endometriose toont aan dat behandeling met diënogest 2 mg gedurende 52 weken aanleiding geeft tot afname van de botdichtheid in de lumbale wervelkolom, een effect dat niet volledig reversibel was 6 maanden na het beëindigen van de behandeling. In de SKP van Visannette®, rubriek Bijzondere voorzorgen is te lezen: "*Bij patiënten met een verhoogd risico van osteoporose moet een nauwgezette afweging worden gemaakt van het risico en het nut van de behandeling vóór het begin van de behandeling met Visannette® begint omdat endogene oestrogeenspiegels matig worden verlaagd gedurende de behandeling met Visannette®*".

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Diënogest in monopreparaat werd in 2013 voorgesteld voor de medicamenteuze behandeling van endometriose op basis van beperkte evidentie, en tot op heden ontbreken vergelijkende studies met andere progestagenen. Er zijn ook te weinig gegevens over het risico van kanker en trombo-embolische events, om diënogest te verkiezen boven andere, reeds langer bekende progestagenen. Een recente studie bij adolescenten wijst ook op een risico van afname van de botdichtheid bij langdurige (1 jaar) behandeling: dit ongewenst effect is ook beschreven met medroxyprogesteron maar niet met andere progestagenen.
Op basis van deze argumenten alsook de hoge kostprijs van deze niet-terugbetaalde specialiteit, is er volgens het BCFI geen meerwaarde van diënogest ten opzichte van andere progestagenen in deze indicatie.

Diënogest als monofasisch preparaat in associatie met ethinylestradiol (Louise®): hoofdstuk 6.2.1.1.

Diënogest was vóór 2013 reeds op de markt als oestroprogestagene associatie voor anticonceptie onder vorm van een sequentieel preparaat in associatie met estradiolvaleraat (Qlaira®). In 2013 kwam diënogest voor het eerst in een monofasische oestroprogestagene associatie op de markt, met ethinylestradiol als oestrogeencomponent. De oestroprogestagene associatie ethinylestradiol + diënogest is relatief duur en heeft geen bewezen meerwaarde of voordeel met betrekking tot de veiligheid.
Het besluit van het BCFI is dat een monofasische oestroprogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratieprogestageen (levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat) bij de meeste vrouwen de eerste keuze is wanneer hormonale anticonceptie gewenst is.

Initiële en huidige indicaties

Diënogest was vóór 2013 reeds op de markt als oestroprogestagene associatie onder vorm van een sequentieel preparaat in associatie met estradiolvaleraat (Qlaira®). Diënogest kwam in 2013 voor het eerst op de markt in associatie met ethinylestradiol (Louise®). Dit was het eerste monofasisch oestroprogestativum in 21 tabletten met 2mg diënogest als progestageen, bedoeld voor

anticonceptie. De dosering diënogest (2 mg) in Louise ® is dezelfde als in het monopreparaat Visannette®. Recent kwam deze associatie ook op de markt als een continu preparaat (21 dagen vaste associatie + 7 dagen placebo). Het hier besproken monofasisch preparaat met 21 tabletten (Louise®) is volgens de SKP enkel geïndiceerd bij hormonale anticonceptie, en niet bij acne[1].

Stand van zaken over ongewenste effecten

- In de recente literatuur is er bijzondere aandacht voor het risico van veneuze trombo-embolie van de nieuwere progestagenen.
- Hoewel er waarschijnlijk een verhoogd risico (*risk ratio* van 1,5-2) is van veneuze trombo-embolie met diënogest (alsook cyproteronacetaat, desogestrel, drospirenon en gestodeen) ten opzichte van levonorgestrel in combinatie met ethinylestradiol[2], is dit verschil in absolute cijfers klein.
- In hoeverre er een risico is van verlies van botdichtheid bij langdurig gebruik van deze oestroprogestagene associatie door adolescentes, is nog niet onderzocht. Dit risico is enkel onderzocht voor diënogest in monopreparaat (zie hoger) en wordt niet vermeld in de SKP van de oestroprogestagene associatie Louise®. Mogelijk compenseert de aanwezigheid van oestrogeen in de associatie voor dit ongewenst effect.

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

De oestroprogestagene associatie van ethinylestradiol en diënogest is een relatief duur anticonceptivum zonder bewezen meerwaarde of voordelen met betrekking tot de veiligheid. Het BCFI blijft bij het standpunt dat een monofasische oestroprogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratieprogestageen (levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat) bij de meeste vrouwen de eerste keuze is wanneer hormonale anticonceptie gewenst is.

Mirabegron (Betmiga®): hoofdstuk 7.1.1.4.

Mirabegron is een β_3-adrenoreceptor-agonist, gebruikt als spasmolyticum bij overactieve blaas bij volwassenen. Het is niet doeltreffender dan de anticholinergica en kan potentieel ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaken. Sinds de commercialisering van mirabegron werden nieuwe contra-indicaties opgelegd, naar aanleiding van de melding van hypertensieve crises en CVA's. Mirabegron is ook duurder dan de meeste anticholinergica.
Het besluit van het BCFI is dat mirabegron geen meerwaarde heeft ten opzichte van de anticholinergica bij overactieve blaas met urine-incontinentie.

Initiële en huidige indicaties

Mirabegron is een β_3-adrenerge receptoragonist, gebruikt als spasmolyticum bij overactieve blaas bij volwassenen.

Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

- Mirabegron is iets doeltreffender dan placebo, maar dit verschil is klinisch weinig relevant: vermindering van het aantal micties per dag met 1,8 versus 1,2 onder placebo. Mirabegron is niet doeltreffender dan de anticholinergica.

> - Een systematisch overzicht van 2014 (44 RCT's, n=27.309) bij patiënten met overactieve blaas vergeleek de werkzaamheid van mirabegron met anticholinergica (darifenacine, tolterodine met onmiddellijke en verlengde afgifte, oxybutynine met onmiddellijke en verlengde afgifte, trospium, solifenacine, en fesoterodine) op de frequentie van de micties, incontinentie en urge-incontinentie, en toonde geen verschil in werkzaamheid.[1]
> - In één studie werd mirabegron vergeleken met solifenacine bij patiënten die ontevreden waren over de doeltreffendheid van een anticholinergicum. De studie liet niet toe "non-inferioriteit" van mirabegron aan te tonen in termen van verminderen van de frequentie van de micties of van andere urinaire symptomen.[2]
> - Eén studie vergeleek de werkzaamheid van mirabegron 50 mg in associatie met solifenacine 5 mg ten opzichte van mirabegron alleen, solifenacine alleen en placebo. Er was met de associatie enkel een significant hogere werkzaamheid ten opzichte van solifenacine alleen en ten opzichte van placebo: reductie van urge-incontinentie met respectievelijk 71% (de associatie), 61% (mirabegron alleen), 54% (solifenacine alleen) en 42% (placebo). De dosis solifenacine die in deze studie werd gebruikt, was echter lager dan de gebruikelijke dosis van 10 mg/d.[3]

- Er zijn geen studies met als primair eindpunt de levenskwaliteit of doeltreffendheid op lange termijn [zieFolia december 2016 en de Transparantiefiche "Incontinentie voor urine"].
- De frequentie van ongewenste effecten is vergelijkbaar met deze van anticholinergica (vooral toltérodine en solifenacine), maar de aard ervan verschilt.[1,2] De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn tachycardie en urineweginfecties voor mirabegron, en monddroogte voor de anticholinergica.[4]
- Over het algemeen is de therapietrouw laag, zowel voor anticholinergica als voor mirabegron. Het percentage van stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten lijkt hoger met bepaalde anticholinergica, vooral oxybutynine.[5]

- In 2015 waarschuwde de *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) over een risico van ernstige hypertensie in associatie met CVA's. Sindsdien is mirabegron gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypertensie (SBD ≥ 180mmHg of DBD ≥ 110mmHg). De MHRA beveelt voorzichtigheid aan bij patiënten met graad 2 hypertensie (SBD ≥ 160mmHg of DBD ≥ 100mmHg). De bloeddruk moet vóór de aanvang van de behandeling worden gemeten en regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met hypertensie.
- Mirabegron wordt afgeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie die een krachtige CYP3A4-inhibitor nemen. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie of lichte leverinsufficiëntie die dit type behandeling nemen, moet de dosis gehalveerd worden.[6]
- Mirabegron moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij oudere patiënten, de doelgroep voor dit type geneesmiddel.[7]
- Mirabegron wordt door *Prodigy* voorgesteld als een alternatief voor anticholinergica wanneer deze gecontra-indiceerd, slecht verdragen worden of ondoeltreffend zijn.[1]
- De Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) concludeerde in 2017 dat de *Service Médical Rendu* (SMR) door mirabegron onvoldoende was, naar aanleiding van een studie die geen "non-inferioriteit" kon aantonen ten opzichte van solifenacine.[8]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI is van mening dat mirabegron geen meerwaarde biedt bij overactieve blaas met urine-incontinentie (urge-incontinentie). Het kan potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken (verlenging van het QT-interval, arteriële hypertensie en CVA, tachycardie). De kostprijs van mirabegron is hoger dan deze van de meeste anticholinergica.

Dapoxetine (Priligy®): hoofdstuk 7.4.

Dapoxetine (**Priligy®**) is een SSRI met als enige indicatie in de SKP de "on demand" behandeling van premature ejaculatie. Vijf jaar na commercialisering blijft er een gebrek aan degelijk vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties en aan gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn. Het stoppercentage na enkele maanden gebruik blijkt hoog te zijn. De werkzaamheid van dapoxetine is beperkt, de kostprijs is hoog, en er dient rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten en interacties (het zijn deze van de SSRI's, met ook risico van hypotensie). Er is een belangrijke subjectieve component in hoe premature ejaculatie als 'probleem' wordt ervaren door de man en diens partner, en er is een belangrijk placebo-effect bij behandeling van deze problematiek, wat de beoordeling van de waarde van dapoxetine bemoeilijkt.
Het besluit van het BCFI is dat dapoxetine, ook 5 jaar na commercialisering, een twijfelachtige risico-batenverhouding heeft, en hooguit een marginale plaats in de aanpak van premature ejaculatie. Niet-medicamenteuze begeleiding en maatregelen zijn het belangrijkst.

Initiële en huidige indicaties

Dapoxetine (Priligy®) is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI), met als indicatie in de SKP de "on demand" behandeling van premature ejaculatie bij mannen van 18 tot en met 64 jaar, wanneer aan een aantal criteria tegelijkertijd is voldaan: onder andere 'tijd tot intravaginale ejaculatie' (intravaginal ejaculatory latency time' of IELT) korter dan 2 minuten en aanzienlijk persoonlijk lijden of relatieproblemen als gevolg van de premature ejaculatie. Priligy® werd gecommercialiseerd in oktober 2013 [zie "Recente informatie oktober 2013" in Folia november 2013]. De indicatiestelling is sinds de commercialisering niet gewijzigd.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

- De conclusie in de Recente informatie 5 jaar geleden was dat de **doeltreffendheid** van dapoxetine beperkt is, en dat rekening gehouden moet worden met het belangrijke placebo-effect in deze problematiek. Ook 5 jaar na commercialisering vonden we geen degelijk uitgevoerde studies waarin dapoxetine werd vergeleken met andere geneesmiddelen die "off-label" worden toegepast bij premature ejaculatie, zoals andere SSRI's. Evenmin vonden we studies naar de werkzaamheid op lange termijn van dapoxetine.
- We vonden geen signalen van nieuwe **ongewenste effecten en interacties**.

Zoals vermeld in de Recente informatie zijn de ongewenste effecten van dapoxetine deze van de SSRI's (zie Repertorium 10.3.1.1.), en er is daarenboven een dosis-afhankelijk risico van orthostatische hypotensie en syncope. De interacties zijn deze van de SSRI's (o.a. serotoninesyndroom bij gelijktijdige inname van andere middelen met serotoninerg effect, zie Folia mei 2016). Er is versterkte sedatie te verwachten bij inname van andere middelen met sederend effect of met alcohol, en er wordt gewaarschuwd om dapoxetine niet te gebruiken met alcohol of *party drugs* omwille van het risico van ernstige hypotensie [in verband met de interacties met alcohol, zie artikel "Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol" in Folia maart 2017]. Bij inname met sterke CYP3A4-inhibitoren of sterke CYP2D6-inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties stijgen, met verhoogd risico van hypotensie.

- Een observationeel onderzoek (2017)[1] versterkt eerdere gegevens dat het **stoppercentage** van dapoxetine hoog is: ongeveer 80% van de 182 mannen was dapoxetine na 6 maanden gestopt, en na 2 jaar was dit gestegen tot 90%. De redenen van stopzetting waren vooral de kostprijs (30%), teleurstelling dat premature ejaculatie niet geneesbaar is, en dat dapoxetine dient genomen te worden bij elke seksuele betrekking (25%), ongewenste effecten (11%) en de geringe werkzaamheid (10%).

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- Volgens de NHG-standaard 'Seksuele klachten" (2015)[2] zijn voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen de eerste aanpak bij premature ejaculatie. Met name bij primaire (d.w.z. levenslang aanwezige) premature ejaculatie is medicamenteuze behandeling, eventueel tijdelijk, te overwegen, maar de lijdensdruk en de wens van de patiënt spelen een belangrijke rol bij de beslissing om medicatie voor te schrijven. Dagelijks gebruik van paroxetine of sertraline, en mogelijks ook "on demand" gebruik, wordt als werkzaam beschouwd (voor beide middelen *off-label*-gebruik). Voor dapoxetine (steeds "on demand") worden geen duidelijke voordelen gezien boven paroxetine of sertraline, en het is merkelijk duurder. De conclusie over de werkzaamheid van dapoxetine is dat er onzekerheid is (lage kwaliteit van bewijs) of "on demand" gebruik van dapoxetine (in vergelijking met placebo) een klinisch relevante verlenging geeft van de IELT bij mannen met premature ejaculatie.
- Onze **zusterbladen** zijn kritisch over dapoxetine.
  - Volgens *La Revue Prescrire* (2018)[3], *Geneesmiddelenbulletin* (2014)[4] en *Drug and Therapeutics Bulletin* (2014)[5] is dapoxetine niet aan te bevelen bij premature ejaculatie (gebrek aan vergelijkende studies met andere behandelingsopties, beperkte werkzaamheid met twijfel over de klinische relevantie, de ongewenste effecten). *La Revue Prescrire* vermeldt dapoxetine als één van de geneesmiddelen die uit de markt zouden moeten worden genomen.
  - In *Pharma Selecta* (2018)[6] wordt gebruik van dapoxetine niet uitgesloten, maar er wordt benadrukt dat de definitie van premature ejaculatie een subjectieve component heeft, wat een wetenschappelijke benadering van de behandeling en van onderzoek naar werkzame behandelingen bemoeilijkt. Daarenboven is de kostprijs van dapoxetine hoog.
- **Standpunt van het BCFI.** Er is een belangrijke subjectieve component in hoe premature ejaculatie door de man en diens partner als een "probleem" wordt ervaren. Bij behandeling van deze problematiek is er daarenboven een groot placebo-effect. De klinische relevantie van het effect van dapoxetine wordt in meerdere bronnen betwijfeld, en er zijn na 5 jaar geen bijkomende degelijke studies naar de werkzaamheid en veiligheid (op lange termijn). De conclusie in de Recente informatie in 2013 was dat, gezien de mogelijk ernstige ongewenste effecten en het risico van interacties, men zich kan afvragen wat de risico-batenverhouding is van dapoxetine bij een patiënt met klachten van voortijdige ejaculatie. Anno 2018 heeft dapoxetine, gezien de twijfelachtige risico-batenverhouding, hooguit een marginale plaats in de aanpak van premature ejaculatie; dit geldt trouwens ook voor de andere (*off-label*) gebruikte SSRI's. Niet-medicamenteuze begeleiding en maatregelen zijn het belangrijkst.

Bazedoxifeen (Conbriza®): hoofdstuk 9.5.3.

Bazedoxifeen (**Conbriza®**; hoofdstuk 9.5.3.) is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, met als aanbevolen dosis 20 mg per dag. Het heeft als indicatie de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen. In de Recente informatie [zie Folia november 2013] werd reeds gesteld dat er een significante vermindering was van de incidentie van radiologisch vastgestelde wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op symptomatische wervelfracturen of niet-wervelfracturen (bijvoorbeeld van de heup). Qua effect en risicoprofiel was er geen meerwaarde van bazedoxifeen ten opzichte van raloxifeen. Er zijn in de laatste 5 jaar geen studies waarin bazedoxifeen als monopreparaat verder wordt onderzocht. Er werden geen nieuwe contra-indicaties of bijwerkingen gesignaleerd.
Het besluit van het BCFI is dat bazedoxifeen geen meerwaarde heeft ten opzichte van raloxifeen. Het is geen eerste keuze bij de behandeling van osteoporose.

Initiële en huidige indicaties

Bazedoxifeen (Conbriza®; hoofdstuk 9.5.3.) is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator: het heeft, zoals raloxifeen, een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. Het vermindert de botresorptie en verbetert biochemische markeringen van bot turnover tot premenopauzale waarden.[1] Bazedoxifeen heeft als huidige **indicatie** de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen. Deze indicatie is niet gewijzigd sinds 2013. Bazedoxifeen is ook beschikbaar onder de associatie van **geconjugeerde oestrogenen 0,45 mg + bazedoxifeen 20 mg** (**Duavive®**; hoofdstuk 6.3.5.) Deze associatie wordt besproken in de Folia juli 2016. Duavive® heeft als indicatie volgens de SKP de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen met uterus (die minimaal 12 maanden geleden hun laatste menstruatie hebben gehad) voor wie behandeling met progestageen-bevattende therapie niet geschikt is.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

In de Recente informatie van november 2013 wordt vermeld dat in een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bazedoxifeen leidde tot een vermindering van de asymptomatische wervelfracturen (radiologisch vastgesteld) bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar niet van symptomatische wervelfracturen of van niet-wervelfracturen (zoals heupfracturen).
Er werden daarna geen studies gevonden met bazedoxifeen als monotherapie. De meeste studies richten zich op de combinatie met geconjugeerde oestrogenen (Duavive®), dat eerder gebruikt wordt voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen met uterus [zie Folia juli 2016]. In The Medical Letter wordt gesteld dat deze combinatie de botdensiteit verhoogt in postmenopauzale vrouwen en dat bazedoxifeen in monotherapie het risico op vertebrale fracturen vermindert. Men baseert zich hiervoor op 2 studies die echter gaan over het combinatiepreparaat en niet bazedoxifeen als monopreparaat. De FDA heeft het combinatiepreparaat goedgekeurd voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie en voor de preventie van osteoporose, maar niet voor de behandeling van osteoporose zelf (zoals in België).[2,3]
Over de laatste 5 jaar werden geen nieuwe contra-indicaties en ongewenste effecten gesignaleerd voor bazedoxifeen.

De **contra-indicaties** voor het gebruik van bazedoxifeen zijn (antecedenten van) veneuze trombo-embolische incidenten, lever- en nierinsufficiëntie, onverklaarde uteriene bloedingen, het vermoeden van endometrium- of borstkanker en hypertriglyceridemie.[1,4,5]
De **ongewenste effecten** zijn vergelijkbaar met deze van raloxifeen en bestaan vooral uit warmte-opwellingen, spierkrampen in de benen, perifere oedemen en een verhoogd risico van veneuze trombo-embolische incidenten en cerebrovasculair accident.[1,4]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI stelt in de Folia november 2013 dat bazedoxifeen geen meerwaarde heeft ten opzichte van raloxifeen. Beide preparaten zijn ook 5 jaar later geen eerste keuze bij de behandeling van osteoporose omwille van de beperkte evidentie over een daling van fractuurrisico. Bisfosfonaten in combinatie met vitamine D en calcium, die een in absolute cijfers kleine winst opleveren, worden eerder aangeraden (zie ook hoofdstuk 9.5. in het Repertorium).[1,5]

Ciclopirox (Myconail®, Mycosten®): hoofdstuk 15.1.3.2.

Ciclopirox is een breedspectrum-antimycoticum voor lokaal gebruik. Het is onder vorm van nagellak werkzamer dan placebo bij distale onychomycose van de voet zonder aantasting van de nagelmatrix. Een eventuele mycologische genezing wordt echter niet systematisch gevolgd door klinische genezing: na hergroei kan de nagel vervormd blijven. Vergelijkende gegevens met de andere behandeling, lokaal of systemisch, ontbreken. Ciclopirox in de vorm van crème is eveneens doeltreffender dan placebo bij seborroïsche dermatitis. Ciclopirox wordt in deze indicaties goed verdragen.
Het besluit van het BCFI is dat ciclopirox een veilige therapeutische optie is voor de behandeling van distale onychomycose van de voeten zonder aantasting van de nagelmatrix (onder vorm van nagellak) en voor de behandeling van seborroïsche dermatitis van het aangezicht (in crème).

Initiële en huidige indicaties

- Ciclopirox is een breedspectrum-antimycoticum dat sinds 2013 op de markt is als nagellak voor de behandeling van distale onychomycose zonder aantasting van de nagelmatrix [zie Folia mei 2013]. Ciclopirox is voornamelijk actief op *Candida*- en *Dermatofyten*-species. Sinds 2015 is ciclopirox ook gecommercialiseerd als crème voor de behandeling van lichte tot matige seborroïsche dermatitis van het aangezicht, veroorzaakt door een gist (*Malassezia furfur*). Sinds hun commercialisering zijn er geen nieuwe indicaties meer voor deze 2 vormen.

Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

- Ciclopirox, in de vorm van nagellak, is doeltreffend bij distale onychomycose van de voet versus placebo. In de verschillende studies worden echter grote verschillen in resultaten waargenomen, met een mycologische genezing variërend van 35 tot 95%. De verschillen ten opzichte van placebo, hoewel statistisch significant, zijn echter vaak niet heel groot. Mycologische genezing wordt niet systematisch gevolgd door klinische genezing. Na hergroei kan de nagel vervormd blijven. Zoals voor de andere lokale behandelingen vereist ciclopirox een lange behandelingsduur (48 weken). Enkele studies die gepubliceerd werden na commercialisering van ciclopirox tonen de werkzaamheid ervan bij kinderen, bij wie een kortere behandelingsduur kan volstaan. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is echter het gebruik ervan beperkt tot volwassenen omwille van het gebrek aan gegevens bij kinderen en adolescenten. Een direct vergelijkende studie van beperkte kwaliteit suggereert dat ciclopirox doeltreffender is dan amorolfine (in de vorm van nagellak) bij volwassenen. Er bestaan geen directe vergelijkingen met de systemische behandelingen [zie Transparantiefiche “Dermatomycosen”].[1,2]

• *Clinical Evidence* rapporteert in 2014 drie RCT's (twee dubbelblinde studies, één enkelblinde studie) bij in totaal 935 volwassenen met onychomycose van de teennagels veroorzaakt door dermatofyten (aangetaste oppervlak 20 à 65%). In de twee dubbelblinde RCT's werden de patiënten gedurende 48 weken behandeld met ciclopirox nagellak of placebo. De resultaten op het eindpunt mycologische genezing waren in het voordeel van ciclopirox (n=468): 10% van de patiënten niet genezen onder ciclopirox vs 30% niet genezen onder placebo (RR 0,32 ; 95%-BI 0,20 tot 0,52).[3,4]
• In een dubbelblinde RCT werden 40 kinderen tussen 2 en 16 jaar met onychomycose van de teennagels gedurende 32 weken behandeld met ciclopirox nagellak 8% of placebo. Het product werd dagelijks aangebracht en de laklaag werd wekelijks verwijderd. De totale (klinische + mycologische) genezing bedroeg 71% met ciclopirox versus 22% met placebo, een significant verschil (NNT=2). De auteurs gaan ervan uit dat antimycotica voor lokaal gebruik doeltreffender zijn bij kinderen dan bij volwassenen omdat hun nagels dunner zijn.[5]
• Voor de behandeling van lichte tot matige onychomycose van de teennagels zou nagellak met 8% ciclopirox doeltreffender zijn dan nagellak met 5% amorolfine. In een gerandomiseerde studie bij 120 volwassenen werd volledige (klinische en mycologische) genezing bereikt na 48 weken bij 35% van de patiënten behandeld met ciclopirox versus 12% van de patiënten behandeld met amorolfine. Beide behandelingen werden goed verdragen.[6] Vanwege de methodologische beperkingen van deze studie zijn aanvullende studies nodig om een uitspraak te doen over de superioriteit van ciclopirox.[7]

- Bij de behandeling van seborroïsche dermatitis is, volgens La Revue Prescrire, ciclopirox iets doeltreffender dan placebo, bij onvoldoende respons op cosmetische producten of als de dermatitis onmiddellijk hinderlijk is.[8] Ciclopirox lijkt doeltreffender dan ketoconazol lokaal toegepast.[9]

Een non-inferioriteitsstudie bij 303 patiënten met seborrheïsche dermatitis van het aangezicht toonde dat het gebruik van een crème op basis van ciclopiroxolamine 2 x/d gedurende 28 dagen resulteerde in een groter remissiepercentage dan gebruik van een gel op basis van ketoconazol (57% vs 44% na 56 dagen). De toepassingsfrequentie was lager voor ketoconazol, wat de interpretatie van deze resultaten beperkt.[9]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI is van mening dat ciclopirox, in de vorm van nagellak, een veilige therapeutische optie is voor onychomycose van het distale deel van de teennagel zonder aantasting van de nagelmatrix, en in de vorm van crème voor seborroïsche dermatitis. Bij onychomycose resulteert een eventuele mycologische genezing echter niet altijd in een klinische genezing. Er zijn weinig vergelijkende studies versus andere lokale behandelingen, en er zijn geen direct vergelijkende studies versus systemische behandeling.

Aflibercept (Eylea®): hoofdstuk 16.10.

Aflibercept (**Eylea®**, hoofdstuk 16.10.), een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt, zoals ranibizumab (Lucentis®), verteporfine (Visodyne®) en *off-label* bevacizumab (Avastin®), gebruikt voor specialistische intravitreale injectie in het kader van de behandeling van verschillende aandoeningen van de retina, zijnde (1) neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), (2) maculair oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie of (3) bij diabetici, en, (4) visusverslechtering als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie. De veiligheid en doeltreffendheid van aflibercept zijn in de meeste indicaties vergelijkbaar met ranibizumab, de standaardbehandeling bij LMD. Bij diabetisch maculair oedeem met sterke achteruitgang van de visus, is het echter superieur.
Het besluit van het BCFI is dat aflibercept enkel bij diabetisch maculair oedeem met sterke achteruitgang van de visus een betere risicobatenverhouding heeft dan ranibizumab. Er bestaat algemeen meer en meer evidentie dat anti-VEGF-middelen werkzaam zijn voor de in de SKP vermelde indicaties.

Initiële en huidige indicaties

De initiële indicatie voor aflibercept (Eylea®) was in 2013:

- de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)

Hierna werden de volgende indicaties goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) en toegevoegd aan de SKP: visusverslechtering als gevolg van

- maculair oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (Branch Retinal Venous Occlusion, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (Central Retinal Venous Occlusion, CRVO))

- diabetisch maculair oedeem (DME)
- myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV).

Aflibercept (Zaltrap®, hoofdstuk 13.6) is sinds 2014 in hogere dosissen ook vergund voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom dat resistent is tegen, of progressie vertoont na behandeling met oxaliplatine (zie Folia December 2014). Dit gebruik wordt hier niet verder besproken.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

Een van de oorzaken van verlies van centrale visus en blindheid is leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (LMD).

> Wereldwijd heeft ongeveer 9% van de personen tussen 45 tot 85 jaar LMD. 10% van deze mensen heeft wat men noemt neovasculaire ("natte") LMD. Dit ontstaat doordat nieuwe bloedvaten zich ontwikkelen in het choroïd van het oog. Indien niet behandeld, leidt dit tot blindheid. De groei van nieuwe bloedvaten wordt gestimuleerd door een proteïne: de vasculaire endotheliale groeifactor A ("vascular endothelial growth factor A = VEGF-A). Geneesmiddelen die dit eiwit blokkeren, worden anti-VEGF-geneesmiddelen genoemd. Ze worden intravitreaal – in de oogbol – ingespoten en verminderen het vocht achteraan in het oog, terwijl nieuwgevormde bloedvaten krimpen of minder snel groeien.

Tussen 2006 en 2011 waren ranibizumab en (het off-label gebruikte) bevacizumab de meest gebruikte anti-VEGF-geneesmiddelen voor de behandeling van LMD. In 2012 kwam aflibercept op de markt dat sterker met het VEGF bindt en daardoor langer zou blijven doorwerken na een injectie. Hierdoor heeft de patiënt minder injecties nodig dan ranibizumab of bevacizumab, wat het risico op complicaties zou verminderen.

***Cochrane review 2016*[1,6]**
In een Cochrane review van 2016 komt men tot het besluit dat aflibercept waarschijnlijk geen betere risicobatenverhouding heeft dan (de standaard) ranibizumab bij de behandeling van neovasculaire LMD, de **eerste indicatie voor het gebruik van aflibercept**. Dit is in overeenstemming met wat we schreven in het ***Folia-artikel van september 2013***.

Ernstige ongewenste effecten werden zelden gemeld voor beide geneesmiddelen. Juist omdat deze zo zeldzaam zijn, is er wel onzekerheid over een mogelijk verschil op dit vlak tussen beide geneesmiddelen. De Cochrane besloot dat de veiligheid van aflibercept vergelijkbaar is met ranibizumab. Het feit dat aflibercept om de 8 weken wordt ingespoten in vergelijking met maandelijkse inspuitingen voor ranibizumab verlaagt potentieel wel de drempel tot behandeling. Meer onderzoek is nodig om de klinische relevantie hiervan in te schatten en te onderzoeken of een lagere injectiefrequentie gepaard gaat met minder risico's van ongewenste effecten.[1] Ten opzichte van geen behandeling bieden de anti-VEGF wel degelijk een meerwaarde, stellen Mitchell et al in The Lancet.[6]

***Cochrane review 2016*[3]**
Een 2de Cochrane review die werd uitgevoerd in 2016 gaat over de doeltreffendheid van anti-VEGF-middelen tegen visusverslechtering als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV), **een 2de indicatie voor het gebruik van aflibercept**.

> Choroidale neovascularisatie is een vaak voorkomende complicatie van pathologische myopie. Doordat de oogbol te lang wordt bij myopie, wordt de retina soms te dun. Hierdoor beginnen nieuwe bloedvaten te groeien die kunnen lekken en daardoor schade veroorzaken. Dit kan leiden tot maculaire atrofie, wat dan weer resulteert in irreversibel verlies van visus. De anti-VEGF-therapie vermindert neovascularisatie en gaat dit proces dan ook tegen.

De auteurs van deze review besluiten dat er beperkte tot matige evidentie is dat 1 tot 2 jaar behandelen van myope CNV met anti-VEGF-medicatie effectief is. In vergelijking met fotodynamische behandeling (PDT, photodynamic therapy), laser of geen behandeling hebben personen die behandeld zijn met anti-VEGF-inspuitingen een betere visus.[3] Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen ranibizumab, bevacizumab of aflibercept. Het is dus niet mogelijk te oordelen of aflibercept voor deze indicatie effectiever zou zijn dan de andere anti-VEGF.

***Cochrane review* 2018[4]**
Een derde Cochrane review gaat de meerwaarde van anti-VEGF geneesmiddelen na ten opzichte van laser fotocoagulatie bij diabetisch maculair oedeem (DMO), een **3de indicatie voor het gebruik van aflibercept**. Hieruit blijkt dat alle anti-VEGF geneesmiddelen verlies van visus voorkomen en het gezichtsvermogen verbeteren bij personen met DMO ten opzichte van laser

fotocoagulatie.[4] Er is matige evidentie dat personen die aflibercept krijgen 1 jaar na de start van de behandeling sterkere verbetering hebben van de visus (op z'n minst 3 lijnen verbetering op de Snellenkaart) dan bij het gebruik van ranibizumab. Het is onduidelijk of dit effect zo blijft op langere termijn. Er is geen verschil in risicoprofiel tussen de verschillende anti-VEGF middelen.[4] Bij een sterke visusdaling (20/50 of slechter op de Snellenkaart) zou aflibercept wel een klinisch significant beter resultaat geven dan ranibizumab en bevacizumab.[7,8,11,12]

***Cochrane review* 2014[5]**
Een vierde Cochrane review gaat de effectiviteit en veiligheid van anti-VEGF middelen na bij visusverslechtering als gevolg van maculair oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (Branch Retinal Venous Occlusion, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (Central Retinal Venous Occlusion, CRVO)), de **4de indicatie voor het gebruik van aflibercept**. In vergelijking met geen behandeling, verbetert aflibercept de visus (op z'n minst 3 lijnen verbetering op de Snellenkaart) na 6 maanden. Ten opzichte van ranibizumab en bevacizumab zou er geen meerwaarde zijn. Alle anti-VEGF geneesmiddelen worden voor deze indicatie goed verdragen met weinig ongewenste effecten. Meer onderzoek is echter nodig om de relatieve efficaciteit en veiligheid van deze middelen (en andere, zoals corticosteroïden) op langere termijn aan te tonen.[5]

De **ongewenste effecten** van de anti-VEGF zijn vergelijkbaar en omvatten, al dan niet gelinkt aan de toedieningsprocedure, retinale loslating, traumatisch cataract, endoftalmitis en een theoretisch risico van trombo-embolische incidenten. Intravitreaal toegediend aflibercept wordt volgens de SKP ontraden tijdens de zwangerschap of borstvoeding.[2,9,10]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het advies van het BCFI in de Folia van september 2013 luidde dat aflibercept waarschijnlijk geen betere risicobatenverhouding heeft dan ranibizumab, de standaardbehandeling bij LMD. Dit advies blijft behouden voor deze indicatie. Wel dient aflibercept minder vaak ingespoten te worden waardoor het risico op de zeldzame ongewenste effecten door de injectie zelf zou verminderen. Ook bij myope choroïdale neovascularisatie, maculair oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie of retinale veneuze stamocclusie is er geen verschil in risicobaten tussen de verschillende anti-VEGF middelen.
Voor diabetisch maculair oedeem met ernstig visusverlies zou aflibercept meer werkzaam zijn dan ranibizumab. Wat het effect is op lange termijn, blijft onduidelijk. Er is geen noemenswaardig verschil in ongewenste effecten die zeldzaam zijn bij alle anti-VEGF middelen.

Scopolaminehydrobromide (Scopolamine HBr Sterop®): hoofdstuk 18.1.6.

Scopolaminehydrobromide (syn. hyoscinehydrobromide) wordt reeds lang gebruikt, maar is pas sinds 2013 vergund als geneesmiddel onder de naam Scopolamine Sterop®. Sindsdien zijn de indicaties in België niet gewijzigd. Het wordt gebruikt als inspuitbare oplossing (intramusculair, subcutaan of infuus) voor twee indicaties: **1**. de palliatieve zorgbehandeling van de doodsreutel [zie ook Folia oktober 2001]. **2**. als premedicatie voorafgaand aan een anesthesie of medisch onderzoek van de luchtwegen. In het buitenland wordt scopolaminehydrobromide ook gebruikt voor andere indicaties [zie Folia juni 2016]. Bij het gebruik van scopolamine dient er rekening te worden gehouden met mogelijk uitgesproken *anticholinerge ongewenste effecten*, de daaruit volgende *contra-indicaties* en *bijzondere voorzorgen* en *interacties*.
Het besluit van het BCFI is dat scopolaminehydrobromide een plaats heeft binnen zijn huidige indicaties. Er dient benadrukt te worden dat het verminderen van de doodsreutel meestal niet nodig is voor het comfort van de patiënt, maar eerder voor diens omgeving. In *palliatieve* situaties kan scopolamine, *off-label* maar verantwoord, ook een voordeel bieden **bij nausea en braken** in het geval van cerebellaire CVA's of metastasen.

Initiële en huidige indicaties

Scopolaminehydrobromide (syn. hyoscinebromide) is een anticholinergicum.

De huidige indicaties voor scopolaminehydrobromide (Scopolamine HBr Sterop®) zijn:

- de palliatieve zorgbehandeling van de doosreutel die veroorzaakt wordt door een obstructie van de bovenste luchtwegen door overmatige speekselsecretie.
- de premedicatie voorafgaand aan een anesthesie of medisch onderzoek van de luchtwegen, teneinde de speekselsecretie te verminderen en het laryngospasme te voorkomen door de vagusreflex tijdens de anesthesie of de intubatie te beletten.[1]

De indicaties zijn niet gewijzigd t.o.v. 5 jaar geleden.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

- Scopolamine wordt vaak gebruikt in de *palliatieve* geneeskunde ter **behandeling van doodsreutel**. In een artikel uit de *Annals of Internal Medicine* (2018) wordt gesteld dat de evidentie hiervoor niet zo eenduidig is. De behandelende arts speelt een belangrijkere rol in het uitleggen van wat typisch kan verwacht worden als symptomen bij het einde van het leven en wat al dan niet moet behandeld worden, in plaats van onmiddellijk over te gaan tot medicatie. Het gebruik van atropine druppels en scopolamine pleisters wordt alleszins ontraden.[5] Een (weliswaar kleine) prospectieve observatiestudie (2013) toonde dat er geen correlatie is tussen de doodsreutel en respiratoire ongemakken (zoals vaak door personen rondom de stervende wordt aangehaald). Meer dan de helft van de patiënten had bovendien geen verbetering van de doodsreutel na het toepassen van secretie-remmende medicatie.[10]
- In *palliatieve* situaties kan scopolamine wel een voordeel bieden bij **nausea en braken** in het geval van cerebellaire CVA's of metastasen.[5,7]
- Bij het gebruik van scopolamine specifiek tegen **speekselvloed** tonen 2 kleine gerandomiseerde dubbel blinde crossover studies een significant verschil aan met placebo, maar er is een belangrijke variatie van effect tussen individuen.[4] Gegevens over langetermijneffecten en veiligheid ontbreken echter.[6] Volgens de NICE-richtlijnen (2017) in verband met hypersalivatie bij hersenverlamming kunnen scopolamine pleisters (niet in België beschikbaar) wel gebruikt worden.[8] Het gebruik van scopolamine om de speekselvloed veroorzaakt door clozapine tegen te gaan, wordt echter ontraden.[4]
- De dosering bij deze indicaties wordt aangepast in functie van het klinisch effect en mogelijke ongewenste effecten. De anticholinerge ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties van scopolamine zijn welgekend.

  Typische anticholinerge ongewenste effecten zijn: sedatie, verwardheid, agitatie en hallucinaties, droge mond en ogen, een toename van epilepsie-aanvallen, accomodatiestoornissen. Dit geldt ook voor de **contra-indicaties**, met als belangrijkste gesloten hoekglaucoom, prostatisme en gastro-intestinale obstructie. Bijzondere voorzorgen zijn nodig bij hartaandoeningen, hypertensie, prostaathypertrofie en voorzichtigheid bij het besturen van voertuigen.[1-4] In verband met **interacties** wordt het sedatieve effect van scopolamine versterkt bij gelijktijdige inname van alcohol of andere middelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel, zoals tricyclische antidepressiva, maar ook kinidine, amantadine en sommige antihistaminica.[2,3]

- Scopolamine mag gegeven worden tijdens de **zwangerschap**, maar kan bij het kind leiden tot een verminderde neonatale respiratie. Er is geen melding van teratogene effecten. De hoeveelheden die in de **borstvoeding** terecht komen zijn te klein om schadelijk te zijn.[3,4,9]

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI blijft van oordeel dat scopolamine een plaats heeft binnen zijn huidige indicaties, met name binnen de palliatieve geneeskunde, niet alleen voor doodsreutel, maar ook verantwoord *off-label* bij cerebellaire CVA's en metastasen die nausea en braken geven, en, als premedicatie voorafgaand aan een anesthesie of medisch onderzoek van de luchtwegen.[5,7] Er dient benadrukt te worden dat het verminderen van de doodsreutel meestal niet nodig is voor het comfort van de patiënt, maar eerder voor diens omgeving.[5] Voorzichtigheid is geboden omwille van de potentieel ernstige bijwerkingen.

Specifieke bronnen

pravastatine + fenofibraat

1 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Via https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of

2 NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical Guideline [CG181] (update september 2016). Via https://www.nice.org.uk/guidance/cg181

3 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Via https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625

pepermuntolie

1 Premiers choix Prescrire Troubles intestinaux bénins récurrents actualisation augustus 2017

2 https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk

3 Halland Magnus, Saito Yuri A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments BMJ2015; 350: h1622

4 Médicaments pour traiter le syndrome du côlon irritable La Lettre Médicale volume 40, n°14

glycopyrronium

1 Inhalatiemedicatie bij COPD, Farmaka, februari 2016, via https://farmaka.bcfi.be/frontend/files/publications/files/inhalatiemedicatie-bij-copd-lb.pdf

2 Bronchopneumopathie chronique obstructive, La Revue Prescrire 2016 ;36 (392)

3 Wat is het relatieve nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD ? Minerva 2014; 13:4-5, viahttps://www.minerva-ebp.be
4 Uméclidinium et BPCO, La Revue Prescrire 2016 ;36 (393)
5 COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium. Minerva 2015;14: 6-7, viahttps://www.minerva-ebp.be
6 Chronic obstructive pulmonary disease : indacaterol/glycopyrronium (Ultibre Breezhaler)mars 2014.www.nice.org.uk
7 Commercialisations effectives, Ultibro Breezhaler, LRP avril 2015 Tome 35 n°378
8 Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroïd ? Minerva 2017; 16: 73-8, via https://www.minerva-ebp.be
9 Horita N, Nagashima A, Kaneko T. Long-Acting β-Agonists (LABA) Combined With Long-Acting Muscarinic Antagonists or LABA Combined With Inhaled Corticosteroids for Patients With Stable COPD. JAMA.2017; 318(13):1274–1275. doi:10.1001/jama.2017.11903
10 Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD, NEJM 2016; 374:2222-2234
11 Another Choice for Prevention of COPD Exacerbations NEJM 2016; 374: 2284-2286
12 Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial, Lancet 2017; 389: 1919-29
13 Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial, Lancet 2018; 391: 1076–84
14 Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD? Minerva 2018, viahttps://www.minerva-ebp.be
15 Adding glycopyrronium to beclomethasone plus formoterol improved pulmonary function in COPD, ACP Journal Club Ann Intern Med.2016; 165(12): JC67
16 Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroïd, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum? Minerva 2017 ; 16 :128-32, via https://www.minerva-ebp.be
17 BNF https://about.medicinescomplete.com/
18 Bronchodilatateurs atropiniques, interactions médicamenteuses LRP juni 2018

lixisenatide

1 Type 2 diabetes : lixisenatide – Evidence summary [ESNM26]- NICE -https://www.nice.org.uk/advice/esnm26
2 Lixisenatide for Type 2 Diabetes. The Medical Letter 2017;59:19-21
3 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-57
4 La Revue Prescrire – groupe de substances – incrétinomimétiques agonistes GLP-1 : exénatide, liraglutide, etc – La revue Prescrire Juin 2018 – Supplément interactions médicamenteuses : 492-4
5 Galaandoeningen bij het gebruik van DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten. Geneesmiddelenbulletin 2017; 51 (5) : 50.
6 Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2017;19:1233-41 (doi: 10.1111/dom.12926)

ulipristal

1 EMA Esmya® assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/esmya-epar-public-assessment-report_en.pdf
2 NICE guideline [NG 88] Heavy menstrual bleeding: assessment and management.https://www.nice.org.uk/guidance/ng88
3 NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies(derde herziening) Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Hehenkamp WJK, Janssen CAH, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH.. . Huisarts Wet 2014:57(8):406-414. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-vaginaal-bloedverlies
4 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. New England Journal of Medicine 2012;366:409–20.
5 Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. New England Journal of Medicine 2012;366:421–32.
6 EMA Esmya® variation assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/esmya-h-c-2041-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7 Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD010770. DOI: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
8 Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
9 EMA Esmya®: new measures to minimize risk of rare but serious liver injury. Viahttps://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-assessment-report-article-20_en.pdf et https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/esmya
10 EMA Esmya® EPAR – divergent position of PRAC – article 20https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-divergent-position-prac-article-20_en.pdf
11 EMA Esmya® EPAR – divergent position of CHMP – article 20https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-divergent-position-chmp-article-20_en.pdf
12 Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Modern Pathology 2008 ; 21 : 591-8.

diënogest

1 Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO.A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis.Int J Gynecol Obstet 2010;108:21-5.
2 Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogestin the treatment of endometriosis-associated pelvic pain:a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:193-8.
3 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C.Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reprod 2010;25:633-41.
4 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Takeshi A, Fukunaga M,Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind,multicenter, controlled trial. Fertil Steril 2009;91:675-81.
5 Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD009590. DOI: 10.1002/14651858.CD009590.pub2.
6 Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.
7 NICE guideline NG73 (september 2017): Endometriosis: diagnosis and management.https://www.nice.org.uk/guidance/ng73 (geraadpleegd op 18/10/2018)
8 Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2018;141(3):287-294. doi:10.1002/ijgo.12455.
9 Ebert, Andreas D. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. Journal Pediatr Adolesc Gynecol 2017 Oct;30(5):560-567. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.014.

diënogest + ethinlyestradiol

1 EMA referral Dienogest/ethinylestradiol-containing medicinal products indicated in acne
https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/dienogestethinylestradiol-containing-medicinal-products-indicated-acne
2 Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2018;141(3):287-294. doi:10.1002/ijgo.12455.

mirabegron

1 https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/
2 Mirabegron: A Review in Overactive Bladder Syndrome, Emma D. Deeks1, Drugs (2018) 78:833–844,https://doi.org/10.1007/s40265-018-0924-4
3 Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women A Review. JAMA.2017; 318(16):1592–1604. doi:10.1001/jama.2017.12137
4 Betmiga european public assessment report (EPAR)https://www.ema.europa.eu.
5 Culbertson S, Davis AM. Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women. JAMA. 2017;317(1):79–80. doi:10.1001/jama.2016.18433
6 DTB Select: 1 | January 2016 DTB 2016;54:2-5
7 Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al.Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). Age Ageing. 2015 Jun 23. pii: afv077
8 La Revue Prescrire 2018, 38 (413) 183

dapoxetine

1 Park HJ et al. Discontinuation of dapoxetine treatment in patients with premature ejaculation: a 2-year prospective observational study. Sex Med 2017;5:e99-e105 (doi: 10.1016/j.esxm.2017.02.003)
2 NHG-Standaard Seksuele klachten. Standaard M87, 2015. Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/seksuele-klachten
3 La Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2018. Rev Prescrire 2018 ;38 :135-44
4 Let op! www.vroegtijdigezaadlozing.nl Geneesmiddelenbulletin 2014;5:57-8. Viahttps://www.ge-bu.nl/artikel/www-vroegtijdigezaadlozing-nl
5 Dapoxetine for premature ejaculation. Drug and Therapeutics Bulletin 2014;52:30-33 (doi:10.1136/dtb.2014.3.0240)
6 Geneesmiddelintroducties vijf jaar na dato; een heel behoorlijke oogst. Pharma Selecta 2018;34:3-7. Viahttp://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2018/879-nr-1-geneesmiddelintroducties-vijf-jaar-na-dato-een-heel-behoorlijke-oogst

bazedoxifeen

1 European Medicine Agency (EMA). Annex 1 Summary of product characteristics:https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/conbriza-epar-product-information_en.pdf (Laatst geraadpleegd op 22/10/2018)
2 Drugs for postmenopausal osteoporosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2017; 59 (1536):142-146
3 Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee) for Menopausal. Symptoms and Prevention of Osteoporosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2014; 56 (1441):33-35
4 Martindale - The complete drug reference. Zoekterm "Bazedoxifene" (Geraadpleegd op 23 oktober 2018)
5 Farmacotherapeutisch kompas. Zoekterm "Bazedoxifeen" https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bazedoxifeen Geraadpleegd op 23 oktober 2018.

ciclopirox

1 Transparentiefiche Dermatomycosen

2 Fungal nail infection: diagnosis and management. BMJ 2014;348:g1800

3 Fungal toenail infections – Overview Ferrari, J.2014 Clinical Evidence

4 Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot Crawford, F. Hollis, S. 2007 Cochrane Database Syst Rev

5 Topical Therapy for Childhood Onychomycosis Chang, M.W. 2013 NEJM

6 Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator Iorizzo, M. Hartmane, I. Derveniece et al. 2016 Skin Appendage Disord

7 Uberzeugt Ciclopirox (Ciclopoli) gegen Nagelpilz? Anonymous 2016 Arznei-Telegramm

8 Dermatite séborrhéique chez un adulte, LRP juni 2018

9 Seborrheic dermatitis, N Engl J Med 2009;360:387-96.

aflibercept

1 Sarwar S et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, no 2. DOI: 10.1002/14651858.CD011346.pub2

2 European Medicine Agency (EMA). Annex 1 Summary of product characteristics.https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf (Laatst geraadpleegd op 19 oktober 2018)

3 Zhu Y et al. Anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularisation in people with pathological myopia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, no 12. DOI: 10.1002/14651858.CD011160.pub2

4 Virigili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, no 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6

5 Braithwaite T et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, no 5. DOI: 10.1002/14651858.CD007325.pub3

6 Mitchell P et al. Age-related macular degeneration. Lancet 2018; 392; 1147-59

7 Heier J. et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema Extrapolation of Data to Clinical Practice. JAMA Ophthalmol 2016; 134(1): 95-99. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4110

8 VEGF Inhibitors for AMD and Diabetic Macular Edema. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2015; 57 (1464): 41-43

9 Martindale - The complete drug reference. Zoekterm “Aflibercept”. Geraadpleegd op 19 oktober 2018

10 Farmacotherapeutisch kompas. Zoekterm “Aflibercept” https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/aflibercept__bij_oogaandoening_ Geraadpleegd op 19 oktober 2018

11 Wise J. et al. Aflibercept is better drug for diabetic macular oedema, study finds. BMJ 2016; 352: i1196 doi:10.1136/bmj.i1196

12 Wells J. et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N engl j med 2015 372; 13: 1193-1203

scopolamine

1 SKP Scopolamine BCFI 2018. http://www.bcfi.be/nl/chapters/19?frag=20990 Laatste update januari 2012

2 Martindale. The complete drug reference. Zoekterm “Scopolamine”. Geraadpleegd op 18 oktober 2018

3 Farmacotherapeutisch kompas. Zoekterm “Scopolamine” https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/scopolamine Geraadpleegd op 19 oktober 2018

4 British National Formulary. Zoekterm “Scopolamine”. Geraadpleegd op 18 oktober 2018

5 Swetz K et al. In the Clinic® Palliative Care. In the Clinic Annals of Internal Medicine 6 March 2018 (doi:10.7326/AITC201803060)

6 Mathew D Sewell. Managing common symptoms of cerebral palsy in children. BMJ 2014;349:g5474 (doi:10.1136/bmj.g5474)

7 Blinderman C et al. Comfort Care for Patients Dying in the Hospital. N Engl J Med 2015;373 (26): 2549-2561

8 NICE guidelines. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. NICE guideline Published: 25 January 2017https://www.nice.org.uk/guidance/ng62

9 Briggs Pregnancy and Lactation. Zoekterm “Scopolamine”. Geraadpleegd op 18 oktober 2018

10 Campbell ML et al. Death rattle is not associated with patient respiratory distress: is pharmacologic treatment indicated? J Palliat Med. 2013; 16: 1255-1259. (doi: 10.1089/jpm.2013.0122)

Nieuws

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2017

Naar jaarlijkse gewoonte werden recent de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt.[1]
Het betreft de top 25 van de uitgaven van het RIZIV in 2017 voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken; de top 25 vertegenwoordigt 35% van het totale bedrag van deze uitgaven (ter info: naast deze 25 actieve bestanddelen bestaan er nog ongeveer 740 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector). De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel.
Deze lijst bevat enerzijds dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt zoals (1) de TNF-remmers adalimumab (1ste plaats in de top 25) en etanercept (3de plaats) voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, (2) stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten, en (3) dimethylfumaraat voor behandeling van multiple sclerose dat de eerste keer in de top 25 verschijnt. Anderzijds staan in de lijst minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt. Daaronder zijn er een aantal "oude bekenden" van de top 25: omeprazol, simvastatine, bisoprolol. Het blijft opvallend dat rosuvastatine een hoge (4de) plaats in de top 25 behoudt. De top 25 bevat ook in 2017 drie DOAC's, met op plaats 2 van de top 25 rivaroxaban.
Rationeel voorschrijven betekent dat men een behandeling kiest op basis van wetenschappelijk onderbouwde argumenten, maar dat men ook aandacht heeft voor de kostprijs: de aandacht gaat hierbij vanzelfsprekend op de eerste plaats naar de gezondheidswinst van een middel voor de patiënt, maar het kostenaspect voor patiënt en gemeenschap is ook belangrijk.
Op de website van Domus Medica verscheen een analyse van de Top 25-lijst: klik hier.

Specifieke bronnen

1 Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2017. Via www.riziv.fgov.be, klik "Publicaties" en verder zoekterm "Infospot", publicatie van 30/10/2018

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie december 2018: ibuprofen + pseudo-efedrine, ceftazidim + avibactam, acetylsalicylzuur + dipyridamol, flavoxaat, misoprostol voor vaginaal gebruik, ezetimibe, dapagliflozine, erratum brivaracetam

Nieuwigheden in de eerste lijn
- ibuprofen + pseudo-efedrine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- ceftazidim + avibactam

Schrappingen
- acetylsalicylzuur + dipyridamol
- flavoxaat
- misoprostol voor vaginaal gebruik

Andere wijzigingen
- terugbetaling dapagliflozine
- terugbetaling ezetimibe
- erratum: brivaracetam

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

Nieuwigheden in de eerste lijn

Vaste associatie ibuprofen + pseudo-efedrine

Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van de associatie ibuprofen + pseudo-efedrine negatief is. Het gebruik ervan wordt afgeraden.

Indicaties in de SKP. Een vaste associatie ibuprofen + pseudo-efedrine (**Sinuphene®**, hoofdstuk 17.3.1.3.) is op de markt gezet, met als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van acute rinosinusitis, gepaard gaande met hoofdpijn en/of koorts, bij volwasseen en adolescenten vanaf 15 jaar.[1]

Patiëntveiligheid. De twee bestanddelen kunnen, zelfs aan therapeutische doses, leiden tot de bekende ongewenste effecten van de NSAID's en de vasoconstrictoren: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculair risico (myocardinfarct en CVA), nierinsufficiëntie met ibuprofen, en hypertensie, aritmieën, acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis, convulsies, psychose en hallucinaties met pseudo-efedrine. Zoals met elke vaste associatie is het niet mogelijk om de dosering van de bestanddelen apart aan te passen, wat problemen stelt gezien de individuele verschillen in tolerantie. Ook is de patiënt er zich mogelijk niet van bewust dat deze associatie een NSAID bevat, en bijkomend nog een NSAID neemt, met risico van overdosering. De contra-indicaties en medicamenteuze interacties zijn deze van de 2 bestanddelen en zijn talrijk.

Kostprijs. De prijs bedraagt 11,15 € voor 24 tabletten.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

Vaste associatie ceftazidim + avibactam

Het BCFI beveelt aan om het gebruik van deze associatie te beperken om het risico van resistentie-ontwikkeling laag te houden. De laatste jaren zijn enkele nieuwe antibiotica onderzocht om de problemen van resistentie aan te pakken [zie ook Folia oktober 2016]. De studies met deze middelen zijn echter uitgevoerd bij een klein aantal patiënten en het gaat om non-inferioriteitsstudies. De kostprijs van deze geneesmiddelen is veel hoger dan deze van de referentiemoleculen.[2] Deze associatie zou nuttig kunnen zijn bij patiënten met een cefalosporine-resistente infectie, om het gebruik van carbapenems te beperken.[3]

Indicaties in de SKP. Een vaste associatie op basis van ceftazidim (een cefalosporine van de 3de generatie) + een nieuwe β-lactamase-inhibitor (avibactam) is in de markt gezet. Deze associatie voor intraveneus gebruik (**Zavicefta®▼**, hoofdstuk 11.1.1.2.3.) heeft als indicatie in de SKP de behandeling bij volwassenen van gecompliceerde intra-abdominale infecties,

gecompliceerde urineweginfecties en nosocomiale pneumonie, en van infecties met gramnegatieve bacteriën bij patiënten met beperkte behandelingsopties.

Werkzaamheid. De werkzaamheid van de associatie ceftazidim + avibactam is onderzocht in kleinschalige non-inferioriteitsstudies bij patiënten met nosocomiale pneumonie of een gecompliceerde abdominale of hoge urinaire infectie. Een gecompliceerde infectie werd gedefinieerd op basis van klinische criteria die geassocieerd zijn aan een risico van complicaties (immuundepressie, zwangerschap…). De associatie ceftazidim + avibactam in combinatie met metronidazol was niet minder doeltreffend dan een carbapenem op klinische eindpunten, maar enkel voor niet-ernstige infecties. De associatie ceftazidim + avibactam werd niet vergeleken met een cefalosporine van de derde generatie.

Patiëntveiligheid. De voornaamste ongewenste effecten zijn deze van ceftazidim (zie hoofdstuk 11.1.1.2.3.), onder andere gastro-intestinale stoornissen en angst. Voorzichtigheid is geboden in verband met het risico van overgevoeligheidsreacties, diarree door *Clostridium difficile*, nierinsufficiëntie, hemolytische anemie, convulsies in geval van nierinsufficiëntie.[3-6]
Het risico van medicamenteuze interacties is laag.

Kostprijs. De prijs van deze associatie bedraagt 1.060 € voor 10 flacons.

Schrappingen

Associatie acetylsalicylzuur + dipyridamol

De associatie **acetylsalicylzuur + dipyridamol (Aggrenox®,** hoofdstuk 2.1.1.3.**)** is vanaf eind december niet meer beschikbaar. De risico-batenverhouding van deze associatie in de secundaire preventie na CVA of TIA was controversieel. Bij patiënten die een CVA of TIA hebben doorgemaakt, is er een hoog risico van recidief waarbij een globale en doorgedreven aanpak van het cardiovasculaire risico aangewezen is. Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (75 à 100 mg p.d.) is de eerste keuze [zie Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie"].

Flavoxaat

Flavoxaat (Urispas®, hoofdstuk 7.1.1.**)** is uit de markt genomen. Het werd zonder bewijs van doeltreffendheid gebruikt bij urge-incontinentie door overactieve blaas. Bij urge-incontinentie berust de aanpak voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen, met name blaastraining [zie ook Transparantiefiche "Incontinentie voor urine"].

Misoprostol voor vaginaal gebruik

Misoprostol voor vaginaal gebruik (Mysodelle®, hoofdstuk 6.4.1.**)** is om commerciële redenen uit de markt genomen. Het werd gebruikt voor inductie van de arbeid vanaf de 36ste zwangerschapsweek.

Andere wijzigingen

Terugbetaling dapagliflozine

Sinds 1 oktober zijn de terugbetalingsvoorwaarden voor bepaalde gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) gewijzigd.**Dapagliflozine** (**Forxiga®**, hoofdstuk 5.1.8.) en de associatie **dapagliflozine + metformine** (**Xigduo®**, hoofdstuk 5.1.10.) kunnen nu onder bepaalde voorwaarden worden terugbetaald in associatie met een gliptine (DPP-4-inhibitor). Voor meer informatie, zie de website van het RIZIV.

Terugbetaling ezetimibe

Ezetimibe (**Ezetrol®**, hoofdstuk 1.12.5.) wordt nu terugbetaald in categorie b en dit vereist geen voorafgaande goedkeuring meer van de adviserend arts. Ezetimibe in monotherapie heeft geen bewezen effect op de morbiditeit of mortaliteit. In associatie met simvastatine werd bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom, ten opzichte van simvastatine alleen, een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld, maar er was geen effect op de mortaliteit.

Erratum: brivaracetam

In de Recente informatie van oktober 2018 [zie Folia november 2018] schreven we over **brivaracetam** (**Briviact®**, hoofdstuk 10.7.3.1.): "De kostprijs bedraagt ongeveer 100 € voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van *de andere anti-epileptica*". Dit is niet juist en wordt als volgt gecorrigeerd : "De kostprijs bedraagt ongeveer 100 € voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van *de meeste andere anti-epileptica*".

Specifieke bronnen

1 Sinuphene®, SKP

2 Deak D et al. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration–approved antibiotics, 2010–2015. Ann Intern Med 2016 May 31 (http://dx.doi.org/10.7326/M16-0291).

3 Ceftazidime + avibactam - Zavicefta°. Une option en cas de résistance aux céphalosporines.*La Revue Prescrire* 2017;37:816-818

4 Zavicefta®, SKP

5 Zavicefta®, EPAR Assessment Report EMA

6 New Combo Antibacterial Approved for Complicated Intra-Abdominal Infections, UTIs, Kristin J.Kelley. NEJM Journal Watch February 27, 2015
https://www.jwatch.org/fw109913/2015/02/27/new-combo-antibacterial-approved-complicated-intra

Geneesmiddelenbewaking

Opioïd + benzodiazepine (of Z-product): combinatie met potentieel ernstige gevolgen

Wanneer meerdere geneesmiddelen of middelen met sederend effect worden geassocieerd, is er een risico van overdreven sedatie en van verder verminderen van de alertheid en het reactievermogen [voor een lijst van geneesmiddelen met sederend effect, zie het artikel "Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol" in Folia maart 2017]. Specifiek is er de laatste jaren gewaarschuwd voor potentieel ernstige gevolgen (ademhalingsdepressie, coma, overlijden) bij combineren van opioïden met benzodiazepines (of Z-producten) of met andere sederende middelen (met inbegrip van alcohol). De Amerikaanse *Food and Drug Administration* verscherpte in 2016 de waarschuwingen hieromtrent in de SKP's en bijsluiters van opioïden (als analgeticum of als antitussivum) en benzodiazepines (en Z-producten).[1] Als antwoord hierop beslisten de Europese gezondheidsinstanties in 2018 de waarschuwingen daarover in de SKP's en bijsluiters van deze geneesmiddelen in de landen van de Europese Unie te verscherpen en te harmoniseren.[2,3] Indien beslist wordt opioïden voor te schrijven in combinatie met benzodiazepines (of Z-producten) of andere sederende middelen, dient de behandelingsduur zo kort mogelijk en de dosering zo laag mogelijk te zijn. Bij de specifieke groep van patiënten die langdurig (soms levenslang) behandeld worden met methadon of buprenorfine in het kader van substitutiebehandeling bij opiaatverslaving roept de FDA op om nog voorzichtiger en terughoudender te zijn in het voorschrijven van benzodiazepines (of Z-producten) of andere sederende middelen.[1]
Aanleiding voor de verscherpte waarschuwingen door de FDA waren enerzijds de aanwijzingen van een toename van het aantal gebruikers van zowel een opioïd analgeticum als een benzodiazepine, en anderzijds de aanwijzingen van een toename van het aantal opnames en sterfgevallen door overdosering waarbij zowel een opioïd analgeticum als een benzodiazepine betrokken zijn.[1] Ook bleek in een Amerikaanse cohortstudie de kans op overdosering met fatale afloop 10 keer hoger te zijn bij patiënten op een opioïd analgeticum + benzodiazepine dan bij dezen die enkel een opioïd analgeticum namen (7,0 per 10.000 persoonsjaren ten opzichte van 0,7 per 10.000 persoonsjaren).[1] Ook andere sederende geneesmiddelen en alcohol bleken vaak betrokken te zijn in opioïde analgetica-gerelateerde overlijdens.[1]

Commentaar van het BCFI

Met het toenemend gebruik van opioïden wereldwijd, met name in het kader van chronische niet-kankerpijn [zie Folia februari 2018], en de problematiek van frequent benzodiazepinegebruik, is het belangrijk aandacht te hebben voor de risico's verbonden aan het gelijktijdig gebruik van deze middelen, en dergelijke combinaties slechts zeer uitzonderlijk, na zorgvuldig afwegen van de risico's en baten voor te schrijven. Voor opioïden is er op dit ogenblik geen sterk bewijs van hun doeltreffendheid op lange termijn bij de behandeling van *chronische niet-kankerpijn* [zie Folia september 2016, Folia februari 2018 en Repertorium hoofdstuk 8.3.], en het nut van opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorfine), en van antitussiva in het algemeen, bij *hoest* is zeer beperkt [zie Repertorium, hoofdstuk 4.2.1.]. Voor benzodiazepines en Z-producten dienen de indicaties eveneens strikt te worden gesteld [zie Repertorium hoofdstuk 10.1.].

Specifieke bronnen

1 FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Augustus 2016. Via https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm. FDA Drug Safety Communication: FDA urges caution about withholding opioid addiction medications from patients taking benzodiazepines or CNS depressants: careful medication management can reduce risks. Via https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575307.htm

2 Concomitant use of benzodiazpines/benzodiazepine like products and opioids. Advice from CMDh (februari 2018). Via http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_372_2018_Rev0_02_2018.pdf

3 FAGG. Flash VIG-news: benzodiazepinen (en aanverwante middelen) en opioïden: ernstige risico's bij gelijktijdig gebruik. Bericht van 06/09/2018. Via https://www.fagg.be/nl/news/flash_vig_news_benzodiazepinen_en_aanverwante_middelen_en_opioiden_ernstige_risicos_bij

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.