FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Propofol is bij onbeschikbaarheid van thiopental (thiobarbital) het enige alternatief voor euthanasie

FOCUS

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): ook gratis voor jongens vanaf 1 september 2019

Beide Gemeenschappen bieden vanaf 1 september ook voor jongens vaccinatie tegen HPV (Gardasil9®) gratis aan. Dit versterkt de preventieve maatregelen tegen een aantal HPV-gerelateerde kankers en tegen anogenitale wratten. Opvolging van de epidemiologie van HPV-infecties en van HPV-gerelateerde letsels en kankers is belangrijk om de winst van de vaccinatie goed te definiëren, en is noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties.

Immuuntherapie bij kanker: de immuuncheckpoint-inhibitoren

Immuungerelateerde ongewenste effecten kunnen als gevolg van de *immuuncheckpoint*-inhibitoren niet alleen tijdens de behandeling optreden, maar ook maanden na stopzetten van de behandeling. Herken deze ongewenste effecten, die dikwijls vrij aspecifiek beginnen, tijdig en verwijs snel door.

Insuline-analogen versus humane insulines bij type 2-diabetes

In de praktijk lijken de langwerkende insuline-analogen bij type 2-diabetespatiënten een aantal voordelen te bieden ten opzichte van het humane insuline-isofaan. De ultrasnelwerkende insuline-analogen zijn waarschijnlijk niet doeltreffender noch veiliger dan de snelwerkende humane insulines. In het algemeen ontbreken vergelijkende gegevens van goede kwaliteit. De insuline-analogen zijn duurder dan de humane insulines.

Kortere duur van “dual antiplatelet therapy” na coronaire stenting met een drug-eluting stent?

Twee studies uit de tweede helft van 2018 onderzochten de voor-en nadelen van een kortere dual antiplatelet therapy (DAPT) na coronaire stenting met een drug-eluting stent, maar slagen er niet in de vraag naar de ideale duur van DAPT te beantwoorden.

BMJ Rapid Recommendation over de combinatiebehandeling met clopidogrel en acetylsalicylzuur na TIA of mineur CVA

Een *Rapid Recommendation* van de *BMJ* beveelt een combinatiebehandeling van clopidogrel en acetylsalicylzuur aan gedurende 10 tot 21 dagen na TIA of mineur CVA. Het BCFI stelt dat er onvoldoende evidentie is om dit als standaardaanbeveling te beschouwen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- Traumeel® oplossing voor injectie

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- elosulfase alfa (Vimizim®)
- insuline degludec (Tresiba®)

Nieuwigheden in de oncologie
- gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)
- tisagenlecleucel (Kymriah®▼)

Schrappingen
- amoxicilline + clavulaanzuur met verlengde afgifte (Augmentin Retard®)
- cloxazolam (Akton®)
- levertraanolie + zinkoxide (Mitosyl®)

Nieuwe indicaties
- LABA + LAMA + ICS
- tofacitinib (Xeljanz®)

Andere wijzigingen
- levothyroxine (Euthyrox®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Opioïden-geïnduceerde hyperalgesie

Risico van psoriasis tijdens behandeling met een TNF-remmer

Nieuws

Deze maand in de Folia

Er zijn, zeker de laatste tijd, nogal wat polemieken rond vaccinaties. Soms hebben opvattingen over vaccinaties meer weg van een emotionele stellingname dan dat ze gebaseerd zijn op rationele argumenten. De redactie van het BCFI doet een poging om de beschikbare gegevens rond vaccins (zoals voor alle geneesmiddelen) kritisch te analyseren en te becommentariëren. Zo doen we dit ook naar aanleiding van de gratis vaccinatie tegen HPV die er al was voor meisjes, en die nu ook wordt uitgebreid naar jongens.

De meeste nieuwe geneesmiddelen die de laatste jaren op de Belgische markt komen, zijn voor specialistisch gebruik. Zo zijn er een aantal monoklonale antilichamen aan het arsenaal voor immuuntherapie bij kanker toegevoegd. Het is belangrijk dat de zorgverlener van patiënten die dergelijke medicatie toegediend krijgen op de hoogte is van een aantal veiligheidsaspecten en enkele basisprincipes van het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen. Dit nummer van de Folia belicht een paar, voor de algemene zorgverlener (huisarts, apotheker) relevante elementen in verband met het gebruik van immuuncheckpoint-inhibitoren.

De keuze of een patiënt met type 2-diabetes een insuline-analoog dan wel een humaan insuline krijgt zal vaak door de endocrinoloog bepaald worden. Meer en meer zien we dat patiënten een langwerkend insuline-analoog krijgen en in dit nummer van de Folia proberen we de elementen aan te reiken om te helpen bij de evaluatie of die keuze al dan niet terecht is.

Focus

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): ook gratis voor jongens vanaf 1 september 2019

De Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel bieden vanaf 1 september 2019 het vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) ook gratis aan voor jongens. Tevoren was dit enkel voor meisjes. Deze beslissing steunt op het advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) van 2017 en de kosteneffectiviteitsanalyse door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) van 2019. In beide Gemeenschappen zal Gardasil 9® (HPV9) gebruikt worden, bij meisjes en jongens. Met de uitbreiding van de vaccinatie naar jongens en het gebruik van HPV9 worden ook de gevaccineerde jongens beschermd tegen bepaalde oncogene HPV-types en tegen HPV-types verantwoordelijk voor de meeste anogenitale wratten. Bij de jongens is de grootste winst te verwachten bij de jongens die later homoseksuele contacten zullen hebben aangezien HPV-virussen frequenter circuleren bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) en aangezien MSM niet genieten van de indirecte bescherming door groepsimmuniteit als gevolg van een hoge vaccinatiegraad bij meisjes. Bij vaccinatie van zowel meisjes als jongens wordt verwacht dat de indirecte bescherming van niet-gevaccineerde personen, door groepsimmuniteit zal toenemen. Opvolging van de epidemiologie van HPV-infecties en van HPV-gerelateerde letsels en kankers is belangrijk om de winst van de vaccinatie in termen van preventie van baarmoederhalskanker en van de andere, minder frequente HPV-gerelateerde kankers met een nog langere latentietijd, goed te definiëren. Dit is ook noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties.

Nieuw vanaf 1 september 2019

De Vlaamse Gemeenschap[1] en de Federatie Wallonië-Brussel[2] bieden vanaf 1 september 2019 de vaccinatie tegen HPV ook gratis aan voor jongens in het eerste jaar (Vlaamse Gemeenschap) of tweede jaar (Federatie Wallonië-Brussel) secundair onderwijs. Tevoren was dit enkel bij meisjes. Ook voor jongens wordt een vaccinatieschema met twee doses aanbevolen.

- In de Vlaamse Gemeenschap zal, zoals reeds het geval is voor de meisjes, Gardasil 9® (HPV9) gebruikt worden.
- Voor de Federatie Wallonië-Brussel zal eveneens Gardasil9® (HPV9) gebruikt worden, zowel voor de jongens als voor de meisjes. Cervarix® (HPV2) zal dus niet meer gebruikt worden.

Vanwaar de beslissing om ook jongens van 10 à 14 jaar gratis HPV-vaccinatie aan te bieden?

De basis voor de beslissing van de Gemeenschappen om de vaccinatie ook gratis aan te bieden voor jongens is gebaseerd op volgende elementen.

- Het **Advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)** over vaccinatie tegen HPV (Advies HGR9181, 2017[3]), waarin gunstig wordt geadviseerd voor een uitbreiding van de vaccinatie naar jongens [voor een gedetailleerde bespreking van dit Advies, zie Folia april 2018]. De HGR beveelt aan om met de HPV-vaccinatie niet enkel de preventie van baarmoederhalskanker te beogen, maar ook de preventie van andere, minder frequente HPV-gerelateerde kankers, alsook de preventie van anogenitale wratten (condylomata acuminata), en dit bij meisjes en jongens.
- De **kosteneffectiviteitsanalyse door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)** van systematische HPV-vaccinatie van jongens (KCE Report 208A, januari 2019[4]). Op basis van de farmaco-economische studies uitgevoerd in een context met kenmerken vergelijkbaar aan deze van de Belgische situatie, besluit het KCE dat “om alle HPV-gerelateerde kankers te voorkomen, de uitbreiding van de vaccinatie van enkel meisjes naar ook jongens kosteneffectief zou zijn, ongeacht het vaccin dat wordt gebruikt”.
- Een aantal moeilijker in te schatten factoren zoals het vermijden van genderongelijkheid en de expliciete wens om mannen die seks hebben met mannen (MSM) niet te stigmatiseren door de vaccinatie van mannen enkel op deze groep te richten, zijn voor de verschillende actoren (HGR, KCE, Gemeenschappen) eveneens argumenten om zowel de meisjes als de jongens te vaccineren.

Enkele commentaren

- De werkzaamheid[5-8] van HPV2 (Cervarix®), HPV4 (Gardasil®, niet meer beschikbaar in België sinds februari 2019) en HPV9 (Gardasil 9®) in termen van preventie van persisterende infectie en van precancereuze letsels (ook de hooggradige) ter hoogte van baarmoederhals, vulva, vagina en anus, veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types is bewezen. De gegevens over preventie van HPV-gerelateerde penis- en orofaryngeale precancereuze letsels zijn beperkt. HPV4 en HPV9 verminderen sterk de incidentie van anogenitale wratten. De werkzaamheid van de vaccins is het grootst bij meisjes en jongens die HPV-negatief zijn op het ogenblik van de vaccinatie. Er blijven nog vragen over de mate van kruisbescherming tegen virustypes die niet in het

vaccin aanwezig zijn, de beschermingsduur (bij vrouwen op dit ogenblik evidentie voor minstens 10 jaar voor HPV2 en HPV4, en minstens 6 jaar voor HPV9; bij mannen evidentie voor minstens 4 jaar), en over de grootte van het indirect effect van vaccinatie op niet-gevaccineerde personen (groepsimmuniteit).

- De kosten van de uitbreiding van HPV-vaccinatie naar jongens valt binnen de aanvaarde kost per gewonnen levensjaar vooropgezet door gezondheidseconomen. Hierbij wordt rekening gehouden met groepsimmuniteit, kostreductie van HPV-vaccins door schaalvergroting, bescherming van MSM (aangezien HPV-virussen in deze populatie frequenter circuleren), en gendergelijkheid.
- Opvolging van de epidemiologie van HPV-infecties en van HPV-gerelateerde letsels en kankers is noodzakelijk om de uiteindelijke impact van de vaccinatie op de incidentie van baarmoederhalskanker, en al zeker op de incidentie van kankers ter hoogte van vulva, vagina, anus en penis en van orofaryngeale kankers, die zeldzamer zijn en een nog langere latentietijd hebben dan baarmoederhalskanker, goed te definiëren. Dit is zeker ook belangrijk voor het bepalen van de toekomstige plaats van (baarmoederhals)kankerscreening in de gevaccineerde generaties. Om een idee te geven van de frequentie van de hier vermelde kankers en van anogenitale wratten, en het aandeel dat HPV-gerelateerd is, hernemen we in de tabel de incidentiecijfers zoals vermeld in het KCE-rapport.
- Het veiligheidsprofiel van de HPV-vaccins is goed, met lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats en hoofdpijn als meest frequente ongewenste effecten (zie ook de SKP's van de vaccins). HPV9 (Gardasil 9®) is onderworpen aan een aanvullende monitoring op Europees niveau (symbool ▼), wat betekent dat het nog intensiever wordt gemonitord dan de oudere HPV-vaccins. Voor alle HPV vaccins is het belangrijk alle vermoede ongewenste effecten te melden aan het FAGG, om zo eventuele zeldzame of laattijdige ongewenste effecten te detecteren. In verband met melden van ongewenste effecten, zie de e-learning "Melden van ongewenste effecten" in de rubriek "Auditorium" op onze website.

Specifieke bronnen

1 https://www.zorg-en-gezondheid.be/hpv-vaccinatie-ook-voor-jongens (bericht van 14/12/2018)

2 http://vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/enfant-de-11-14-ans/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-responsable-des-cancers-du-col-de-l-uterus (bericht van 16/04/2019)

3 HGR. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HGR 9181) (Juli 2017): via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9181-humaan-papillomavirus. HGR. Vaccinatiefiches tegen het humaan papillomavirus (HGR 9181) (2017): https://www.health.belgium.be/nl/vaccinatiefiches-tegen-het-humaan-papillomavirus-9181

4 KCE. Kosteneffectiviteitsanalyse van een vaccinatie van jongens tegen het HPV-virus. KCE Reports 308A (2019). Via https://kce.fgov.be/nl/kosteneffectiviteitsanalyse-van-een-vaccinatie-van-jongens-tegen-het-hpv-virus ; de Nederlandse samenvatting is te lezen via https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308A_Vaccinatie_HPV_Jongens_Synthese.pdf

5 Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD009069 (doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3)

6 Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. BMC Medicine 2018; 16: 110 (doi:10.1186/s12916-018-1098-3)

7 Suijkerbuijk AW, Donken R, Lugner AK, de Wit GA, Meijer CJ, de Melker HE et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert Rev Vaccines 2017; 16: 361-75

8 Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. Adv Ther 2015; 32: 10-30

Focus

Immuuntherapie bij kanker: de immuuncheckpoint-inhibitoren

Er bestaan verschillende vormen van immuuntherapie bij kanker. Bij meerdere tumortypes kan men *immuuncheckpoint*-inhibitoren toepassen. Deze monoklonale antilichamen inhiberen de natuurlijke "remmen" van de T-cellen, de soldaten van het immuunsysteem, zodat ze tumorcellen alsnog kunnen herkennen en elimineren. Dit werkingsmechanisme verschilt fundamenteel met dit van de andere antitumorale middelen. Ondanks indrukwekkende resultaten in studies bij een klein aantal patiënten, slaan deze behandelingen bij slechts een minderheid van de patiënten met kanker aan. Ze hebben een specifiek bijwerkingsprofiel gelinkt aan hun werkingsmechanisme. Met name auto-immuunreacties in normale weefsels kunnen tijdens de behandeling maar ook meerdere maanden na stopzetten van de behandeling optreden. Herken deze immuungerelateerde ongewenste effecten, die dikwijls vrij aspecifiek beginnen, tijdig en verwijs snel door.

In de immuno-oncologie onderzoekt men behandelingen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker. Er bestaan verschillende vormen van immuuntherapie (bv. vaccinatietherapie, celtherapie). Sommige van deze vormen worden in België nog niet of momenteel enkel in studies toegepast[1]. Wanneer oncologen vandaag over immuuntherapie spreken, heeft men het vaak over de *immuuncheckpoint*-inhibitoren. In dit artikel komen de *immuuncheckpoint*-inhibitoren aan bod die op de Belgische markt beschikbaar zijn (situatie op 01 mei 2019) met aandacht voor hun specifiek bijwerkingsprofiel.

Werkingsmechanisme

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de T-celreceptoren *Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4* (CTLA-4) (ipilimumab) en *Programmed cell Death 1* (PD-1) (nivolumab en pembrolizumab) als aangrijpingspunt hebben. Daarnaast zijn er monoklonale antilichamen die binden met *Programmed cell Death 1-ligand* (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab), een ligand van PD-1, op het celoppervlak van tumorcellen. In normale omstandigheden, bv. na het opruimen van een pathogeen (bv. een bacterie of virus), speelt de activatie van de T-celreceptoren CTLA-4 en PD-1 een rol bij het voorkómen van een overactiviteit van het immuunsysteem. Dat komt neer op een remmen van het immuunsysteem. De CTLA-4– en PD-1 receptoren op de T-cel zijn dus negatieve regulatoren of "checkpoints" van T-celactivatie en functie, en dragen in normale omstandigheden bij tot een immunologische homeostase. Bepaalde tumorcellen zijn in staat om deze negatieve regulatoren te activeren waardoor ze kunnen ontsnappen aan het immuunsysteem.

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren verhinderen de werking van de natuurlijke remmen (CTLA-4 en PD-1) van het immuunsysteem en herstellen op deze manier antitumorale T-celactiviteit. Dit laat het immuunsysteem toe tumorcellen alsnog te herkennen en te elimineren. Als gevolg van hun werkingsmechanisme verhogen de *immuuncheckpoint*-inhibitoren echter de kans op auto-immuunreacties in normale weefsels (zie verder). Deze ontdekkingen worden beschouwd als een doorbraak in de strijd tegen kanker waarvoor in 2018 de Nobelprijs voor Geneeskunde werd uitgereikt.[2]

Indicaties

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren kunnen werkzaam zijn bij verschillende tumortypes, ook in een ver gevorderd stadium. Het aantal lopende en geplande studies met deze geneesmiddelen bij diverse tumortypes is dan ook nog moeilijk bij te houden[3]. De PD-1/PD-L1 inhibitoren zijn in België vergund en terugbetaald door het RIZIV onder bepaalde voorwaarden voor o.a. melanoom, longkanker, Hodgkinlymfoom, blaaskanker, nierkanker en hoofd- en halskanker; en de CTLA-4 inhibitor ipilimumab bij melanoom en nierkanker. Deze *immuuncheckpoint*-inhibitoren hebben een plaats gekregen in de standaardbehandeling van een aantal kankers. Een gedetailleerde bespreking van de werkzaamheid van deze producten valt buiten het bestek van dit artikel.[4]

Bij een klein aantal patiënten worden indrukwekkende resultaten gezien, succesverhalen die in de beginfase van deze behandelingen de algemene pers haalden. Om onrealistische verwachtingen te voorkómen moet men zich er bewust van zijn dat deze behandelingen slechts in een minderheid van de patiënten met kanker aanslaan. De wisselwerking tussen het immuunsysteem en kanker is complex. Zo is niet elke tumor even immunogeen en heeft de tumor micro-omgeving (die lokaal een immunosuppressief milieu creëert) bij deze wisselwerking ook een belangrijke rol. Huidig onderzoek richt zich bijgevolg o.a. op biomerkers om te voorspellen bij welke patiënten deze dure behandelingen effectief zullen zijn, op de combinatie met andere behandelingen (bv. chemotherapie, radiotherapie, *targeted* therapie), en op alternatieve aangrijpingspunten van het immuunsysteem naast CTLA-4 en PD-1/PD-L1.

Veiligheidsaspecten

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren hebben ten opzichte van andere anti-kankerbehandelingen een uniek veiligheidsprofiel. Gezien

het hoger besproken werkingsmechanisme, moet men vooral denken aan mogelijke auto-immuunreacties in normale weefsels. Immuungerelateerde ongewenste effecten zijn vaak mild tot matig van aard (sterk variërende frequenties worden gerapporteerd) maar kunnen ook ernstig en levensgevaarlijk zijn. Patiënten onder behandeling met immuuntherapie worden in de praktijk dan ook intensief opgevolgd. In het algemeen is ipilimumab (anti-CTLA-4) meer toxisch dan de PD-1/PD-L1 inhibitoren en treden immuungerelateerde ongewenste effecten meer frequent op wanneer men CTLA-4 inhibitoren en PD-1/PD-L1 inhibitoren combineert. De immuungerelateerde ongewenste effecten kunnen zich manifesteren ter hoogte van elk orgaan. In het algemeen komen symptomen ter hoogte van de huid (huiduitslag, jeuk) het vaakst voor. Andere mogelijke immuungerelateerde ongewenste effecten zijn o.a. vermoeidheid, artritis, colitis, schildklierdisfunctie (hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie), hypofysitis, adrenalitis, pneumonitis en hepatitis[5,6]. De klachten zijn in het begin dikwijls **aspecifiek**:

- Diarree en/of buikpijn kunnen symptomen zijn van een beginnende colitis.
- Ernstige hypofysitis kan zich initieel manifesteren als aspecifieke hoofdpijnklachten; een plotse verslechtering van de algemene toestand kan optreden.
- Respiratoire klachten, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen tekenen zijn van een beginnende pneumonitis.

De meeste ongewenste effecten zijn omkeerbaar als ze vroeg worden opgemerkt en juist worden behandeld. Ook voor de huisarts en andere niet-kankerspecialisten is het belangrijk om er rekening mee te houden dat deze ongewenste effecten **maanden na stopzetten van de behandeling** kunnen optreden. De aanpak van immuungerelateerde ongewenste effecten hangt af van het getroffen orgaan en de graad van toxiciteit, en vereist specifieke ervaring en expertise[6,7]. Zo kan het bijvoorbeeld nodig zijn om de immuuntherapie tijdelijk te onderbreken en corticosteroïden op te starten. Het **vroegtijdig herkennen** van immuungerelateerde ongewenste effecten is essentieel om een fatale afloop of blijvende morbiditeit te voorkómen. Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.

Specifieke bronnen

1 https://www.allesoverkanker.be/immunotherapie

2 De Nobelprijs voor Geneeskunde 2018https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/

3 Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, et al. Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2018;17(12):854-855. doi: 10.1038/nrd.2018.210.

4 Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. J Immunother Cancer 2018;6(1):8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.

5 Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. JAMA 2018;320(16):1702-1703. doi: 10.1001/jama.2018.13995.

6 ESMO patiënten gids voor bijwerkingen van immuuntherapie
https://www.esmo.org/content/download/133757/2490215/file/NL-ESMO-Gids-voor-Patienten-Bijwerkingen-van-Immuuntherapie-en-de-Aanpak-Ervan.pdf

7 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225

Focus

Insuline-analogen versus humane insulines bij type 2-diabetes

De laatste jaren worden meer en meer insuline-analogen (ultrasnelwerkend of langwerkend) voorgeschreven in plaats van humane insulines (snelwerkend of met intermediaire werkingsduur). Insuline glargine, een langwerkende analoog, en insuline aspart, een ultrasnelwerkende analoog, hebben respectievelijk de 12de en 22ste plaats in de top 25 van de RIZIV-uitgaven in 2017 voor de geneesmiddelen in de ambulante sector[1], terwijl er geen humane insulines in deze top 25 opgenomen zijn.

Langwerkende insuline-analogen versus humane insulines met intermediaire werkingsduur

Langwerkende insuline-analogen (insuline detemir en insuline glargine) werden ontwikkeld om een stabieler effect te bekomen. De resorptie van de humane insulines (insuline-isofaan, met intermediaire werkingsduur) vertoont immers een belangrijke intra-individuele variabiliteit.
De *Cochrane Collaboration* publiceerde een meta-analyse waarin de langwerkende insuline-analogen vergeleken werden met het humane insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur) bij type 2-diabetes[2]. Globaal gezien werd de kwaliteit van de beschikbare evidentie door de auteurs als te laag beschouwd om formele conclusies te trekken, vooral omdat de meeste geïncludeerde studies niet dubbelblind uitgevoerd werden en wegens inconsistenties in de gerapporteerde events (vooral wat betreft de rapportering van hypoglykemie). De glykemiecontrole was vergelijkbaar, ongeacht het type insuline (analoog of humaan) en alle insulines veroorzaakten een gewichtstoename en hypoglykemie. De auteurs van de meta-analyse besluiten dat, indien er een voordeel is van de langwerkende insuline-analogen, dit in ieder geval beperkt is, en dat het gaat om een geringer risico van hypoglykemie, maar alleen 's nachts.

In de klinische praktijk lijken de eigenschappen van de langwerkende insuline-analogen evenwel een voordeel te bieden ten opzichte van het humane insuline-isofaan. De preparaten met insuline-isofaan hebben, in tegenstelling tot de langwerkende insuline-analogen, het nadeel dat ze goed moeten gehomogeniseerd worden alvorens toe te dienen (de pen minstens 20 maal traag op en neer zwenken alvorens te injecteren); wanneer niet voldoende werd gehomogeniseerd, is er een risico van foute dosering en meer risico van bijvoorbeeld nachtelijke hypoglykemie. Nachtelijke hypoglykemie kan het vertrouwen van de patiënt in de behandeling negatief beïnvloeden, wat kan leiden tot therapeutische inertie met minder goede glykemiecontrole tot gevolg.

Twee Amerikaanse retrospectieve epidemiologische studies, uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes, geven wat bijkomende informatie. Wel dient eraan herinnerd te worden dat de bewijskracht van dit type studies laag is door het risico van bias en *confounding factors*. Daarenboven is in het algemeen de glykemiecontrole bij Belgische type 2-diabetespatiënten behandeld met insuline beter dan bij de patiënten ingesloten in deze studies.[6]

- De eerste studie[3] toont geen verschil tussen de langwerkende insuline-analogen en het humane insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur) in het aantal opnames op een spoedgevallendienst wegens hypoglykemie. De glykemiecontrole met de insuline-analogen was statistisch gezien wel iets beter, maar het verschil was klinisch niet relevant (gemiddeld verschil in HbA1c van 0,22%).
- De tweede studie[4] evalueerde de impact van een switch van een langwerkende insuline-analoog naar humane insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur). De glykemiecontrole werd iets minder goed, maar het verschil was ook hier klinisch niet relevant (verschil in HbA1c van 0,14%), en er waren niet meer ernstige hypo- of hyperglykemische events.

Ultrasnelwerkende insuline-analogen versus humane snelwerkende insulines

Ultrasnelwerkende insuline-analogen (insuline glulisine, insuline aspart en insuline lispro) worden sneller geresorbeerd, met hogere piekplasmaconcentraties dan humane snelwerkende insulines. Ze benaderen zo meer het fysiologische insulineprofiel in antwoord op een maaltijd. Door deze eigenschappen werd gehoopt op een betere glykemiecontrole, een geringer risico van hypoglykemie en een globaal voordeel op de levenskwaliteit van insulinedependente patiënten.[5] In de praktijk lijkt dit, in het bijzonder bij type 2-diabetes, niet duidelijk tot uiting te komen.
De *Cochrane Collaboration* publiceerde een meta-analyse die ultrasnelwerkende insuline-analogen vergeleek met humane snelwerkende insulines bij type 2-diabetes[5]. De kwaliteit van de beschikbare evidentie werd globaal gezien door de auteurs als te laag beschouwd om formele conclusies te trekken, dit om dezelfde redenen als beschreven in de *Cochrane Review* waarin langwerkende insuline-analogen werden geëvalueerd (zie hoger). De glykemiecontrole was vergelijkbaar, ongeacht het type insuline (analoog of humaan) en alle insulines veroorzaakten gewichtstoename en hypoglykemie, zonder aantoonbaar verschil.

Besluit

Insuline-analogen (zowel ultrasnelwerkende als langwerkende) worden meer en meer voorgeschreven in plaats van humane insulines, ondanks een gelijkaardige risico-batenverhouding in de klinische studies en een hogere kostprijs van de insuline-analogen. In de klinische praktijk lijken de langwerkende insuline-analogen een aantal voordelen te bieden ten opzichte van het humane insuline-isofaan (in termen van gebruiksgemak en risico van therapeutische inertie). Bij type 2-diabetes bieden de ultrasnelwerkende insuline-analogen geen voordeel ten opzichte van de humane snelwerkende insulines.
Het BCFI is van mening dat het nuttig zou zijn om te beschikken over meer klinische studies van goede kwaliteit waarin insuline-analogen worden vergeleken met humane insulines. Dit zou toelaten om met een grotere precisie de categorieën van diabetespatiënten te definiëren die het meeste baat kunnen hebben van de insuline-analogen, die duurder zijn dan de humane insulines.

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. Infospot juli-augustus-september 2018. Via https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/infospot-top-25-2017.aspx

2 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.

3 Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2018; 320(1):53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.

4 Luo J, Khan NF, Manetti T, et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. JAMA. 2019 Jan 29;321(4):374-384. doi: 10.1001/jama.2018.21364

5 Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Gerlach FM. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228.

6 Lavens A, Chao S, Buysschaert M, Krzentowski G, Mathieu C, Nobels F, Vandemeulebroucke E, Verhaegen A, Doggen K, Van Casteren V. Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie bij Diabetes – IKED. Operationele Directie Volksgezondheid en surveillance, 2016, Brussel. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Via https://www.sciensano.be/sites/www.wiv-isp.be/files/ipqed_report_2014_nl_final_electronique.pdf

Focus

Kortere duur van “dual antiplatelet therapy” na coronaire stenting met een drug-eluting stent?

Na plaatsing van een coronaire drug-eluting stent (DES) wordt de patiënt in eerste instantie behandeld met een thiënopyridine (clopidogrel, prasugrel) of ticagrelor, in combinatie met acetylsalicylzuur (dual antiplatelet therapy: DAPT). De duur van deze behandeling is voer voor discussie. Twee studies uit de tweede helft van 2018 onderzochten of een kortere duur van DAPT dan klassiek aangeraden na coronaire stenting met drug-eluting stent voordelen biedt.

In de DAPT-STEMI-studie was, na een totale follow-up van 24 maanden, een DAPT van 6 maanden “niet inferieur” aan een DAPT van 12 maanden op een samengesteld primair eindpunt van globale mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit en majeure bloeding.
In de GLOBAL LEADERS-studie was, na een totale behandelingsduur van 24 maanden, een behandeling met 1 maand DAPT, gevolgd door ticagrelor monotherapie, niet superieur aan een klassiek behandelingsschema (12 maanden DAPT, gevolgd door acetylsalicylzuur-monotherapie) op een samengesteld primair eindpunt van globale mortaliteit en nieuw myocardinfarct.

Deze studies bieden onvoldoende houvast om de optimale duur van DAPT beter te bepalen. In afwachting van verdere studies is het dus aangewezen de huidige richtlijnen te volgen: 12 maanden DAPT na stenting met DES na een acuut coronair syndroom en 6 maanden DAPT na stenting met DES bij stabiel coronair lijden.

Na plaatsing van een coronaire drug-eluting stent (DES) moet de patiënt behandeld worden met een thiënopyridine (clopidogrel, prasugrel) of ticagrelor, in combinatie met acetylsalicylzuur (dual antiplatelet therapy: DAPT). De duur van deze behandeling is voer voor discussie. In de huidige richtlijnen[1,2] wordt bij plaatsing van een DES na een acuut coronair syndroom, een behandelingsduur vooropgesteld van 12 maanden DAPT met daarna levenslang acetylsalicylzuur in monotherapie. Bij stabiel coronair lijden wordt na plaatsing van een DES een behandelingsduur vooropgesteld van 6 maanden DAPT, gevolgd door levenslang acetylsalicylzuur in monotherapie. De richtlijnen laten wel de optie open om de duur van DAPT te verkorten of te verlengen, afhankelijk van het bloedingsrisico van de patiënt.
Een recente retrospectieve post-hoc analyse op basis van gegevens uit 8 grote gerandomiseerde studies suggereert dat patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico voordeel kunnen ondervinden van een langere duur van DAPT[3]. Deze hypothese moet nog verder in prospectief onderzoek geëvalueerd worden. Hoewel sommige experten ervoor pleiten de DAPT-duur nog te verlengen, streeft men er de laatste jaren eerder naar deze in te korten, gezien het hogere bloedingsrisico van de duale therapie en de lagere frequentie van in-stent trombose met de huidige tweedegeneratie-DES (d.w.z. stents met zotarolimus, everolimus of ridaforolimus en een dunner design met een grotere biocompatibiliteit). Twee studies uit de tweede helft van 2018 onderzochten de voor- en nadelen van een kortere DAPT, maar slagen er niet in de vraag naar de ideale duur van DAPT te beantwoorden.

De DAPT-STEMI-studie

Deze gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie werd uitgevoerd bij 870 patiënten bij wie een tweede generatie DES geplaatst werd na een acuut coronair syndroom[4]. Een DAPT van 6 maanden was “niet inferieur” aan een DAPT van 12 maanden op een samengesteld primair eindpunt van mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit en majeure bloeding, geëvalueerd na een totale follow-up van 24 maanden.
De resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de incidentie van het primaire eindpunt laag was en het betrouwbaarheidsinterval breed. Dit geldt des te meer voor de verschillende componenten van het primaire eindpunt, waarvoor ook geen significante verschillen tussen beide behandelingsduren aangetoond werden. De combinatie van gewenste en ongewenste effecten in de primaire uitkomstmaat maakt het moeilijk de voor- en nadelen van een kortere DAPT tegen elkaar af te wegen. Grotere studies zijn nodig om de gelijkwaardigheid van beide behandelingsduren te bevestigen.

De GLOBAL LEADERS-studie

Deze veel grotere, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie werd uitgevoerd bij 15.968 patiënten die een derdegeneratie-DES (met bio-resorbeerbaar polymeer) ingeplant kregen na een acuut coronair syndroom of bij stabiel coronair lijden[5]. Na 2 jaar behandeling was een behandeling op basis van ticagrelor (1 maand initiële DAPT met ticagrelor en acetylsalicylzuur gevolgd door ticagrelor-monotherapie) niet superieur aan een klassieke behandeling (12 maanden DAPT met ticagrelor of clopidogrel en acetylsalicylzuur gevolgd door acetylsalicylzuur-monotherapie) op een samengesteld primair eindpunt van mortaliteit en nieuw myocardinfarct.

De studie haalde in de zomer van 2018 de nationale media met koppen als: “Dure bloedverdunners zijn niet beter dan goedkope aspirines voor hartpatiënten die een stent kregen”. Gezien het ingewikkelde design van de studie met enerzijds een fors verkorte duur van de DAPT in de experimentele groep in het eerste jaar van de studie en anderzijds het gebruik van een krachtiger antiaggregans (ticagrelor) in de experimentele groep in het tweede jaar van de studie, is het op basis van deze studie moeilijk uitspraken te doen over de optimale duur van DAPT na plaatsing van een DES. Deze studie laat ook niet toe op basis van het tweede jaar behandeling uitspraken te doen over de plaats van acetylsalicylzuur-monotherapie ten opzichte van ticagrelor-monotherapie omdat de patiënten in de ticagrelor-groep en in de acetylsalicylzuur-groep in het eerste jaar van de studie een verschillende behandeling kregen. De enige duidelijke conclusie is dat de voorgestelde experimentele behandeling niet beter was dan de huidige standaardbehandeling. Het klassieke behandelingsschema blijft dus te verkiezen, zeker ook gezien de mindere therapietrouw met ticagrelor, de hoge kostprijs van ticagrelor en de noodzaak om ticagrelor 2 maal daags in te nemen.

Specifieke bronnen

1 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. Eur Heart J 2018;39:213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419

2 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2016;68:1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513

3 Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Räber L et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2019;73:741-54. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.048

4 Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. BMJ 2018;363:k3793. doi: 10.1136/bmj.k3793

5 Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed bij aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet 2018;392:940-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0

Focus

BMJ Rapid Recommendation over de combinatiebehandeling met clopidogrel en acetylsalicylzuur na TIA of mineur CVA

De *Rapid Recommendation* van de BMJ beveelt aan om na TIA of mineur CVA gedurende 10 tot 21 dagen een dual antiplatelet therapy (clopidogrel 75 mg p.d., na een eenmalige ladingsdosis van 300 mg, en acetylsalicylzuur 75-325 mg p.d.) te geven. Het BCFI stelt dat er argumenten zijn om dit te overwegen, maar de evidentie is onvoldoende om dit als algemene standaardaanbeveling te beschouwen.

In de Folia van september 2018 werd de POINT-studie[1] besproken, waarin een combinatiebehandeling van clopidogrel en acetylsalicylzuur (dual antiplatelet therapy: DAPT) gedurende 3 maanden na een TIA of mineur CVA doeltreffender was dan acetylsalicylzuur alleen in termen van optreden van recidief CVA, maar dit ten koste van meer majeure bloedingen. Zoals besproken in de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie", is acetylsalicylzuur in monotherapie de eerste keuze in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie (VKF) of kleplijden. Het BCFI stelt dat verder onderzoek noodzakelijk is om na te gaan of, in afwezigheid van enig effect op mortaliteit en zelfredzaamheid, het voordeel van de associatie met clopidogrel wel opweegt tegen het verhoogde bloedingsrisico.
The BMJ formuleert sinds enkele jaren *Rapid Recommendations* wanneer een panel van experten oordeelt dat de resultaten van een studie de praktijkvoering zouden moeten wijzigen. De POINT-studie vormde nu de aanleiding tot een dergelijke *Rapid Recommendation*[2].
Een systematische review met meta-analyse[3] van 3 studies, uitgevoerd in het kader van dit*Rapid Recommendation*-programma, bevestigt dat DAPT het risico van niet-fataal recidief-CVA binnen de eerste 3 maanden significant vermindert ten opzichte van een behandeling met acetylsalicylzuur alleen. Er was geen effect op mortaliteit. Ook in de meta-analyse gaat DAPT gepaard met een toename van het bloedingsrisico (hoewel dit voor matige tot ernstige extracraniële bloedingen net niet statistisch significant blijkt).

Hoewel de duale behandeling in de geïncludeerde studies gedurende 3 maanden gegeven werd, beveelt de *Rapid Recommendation* aan om na TIA of mineur CVA gedurende slechts 10 tot 21 dagen DAPT (clopidogrel 75 mg p.d., na een eenmalige ladingsdosis van 300 mg, en acetylsalicylzuur 75-325 mg p.d.) te geven, een optie die ook in de Amerikaanse richtlijnen[4] reeds als "te overwegen" wordt vermeld. Voor deze aanbeveling baseert men zich op de observatie dat de meeste recidief-CVA's zich voordeden tijdens de eerste 10 dagen en dat een mogelijk voordeel na meer dan 21 dagen zeer onwaarschijnlijk leek, maar dat het bloedingsrisico wel even hoog bleef gedurende de hele behandelingsduur. De hier aanbevolen duur van DAPT is dus niet in een RCT getoetst en kan nog niet zomaar aanbevolen worden, maar verdient verdere evaluatie.

Specifieke bronnen

1 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410

2 Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischemic stroke: a clinical practice guideline. BMJ 2018;363:k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130

3 Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack : systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;363:k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108

4 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:e46-e110. doi 10.1161/STR.0000000000000158

Nieuws

Propofol is bij onbeschikbaarheid van thiopental (thiobarbital) het enige alternatief voor euthanasie

Thiopental wordt gebruikt voor de uitvoering van euthanasie. Dit middel induceert bij intraveneuze toediening een diep coma en kan in sommige gevallen al een respiratoire stilstand en het overlijden veroorzaken. Als de patiënt hiermee nog niet overleden is, geeft men daarna een curariserend middel (een spierrelaxans), wat leidt tot de dood.
Omdat thiopental niet in België op de markt is, importeert men het al sinds 2011 via een speciale 'derogatie' uit het buitenland. Ook via deze import is er nu een tijdelijke onbeschikbaarheid. Pas *vanaf juli 2019* zou dit probleem opgelost zijn. Het is niet duidelijk of de bestaande stocks in de ziekenhuizen zullen volstaan. Het probleem zou ontstaan zijn door een tekort aan grondstof bij de producent en kan opnieuw optreden in de toekomst. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) volgt de situatie op de voet.

*Als er een tekort is, is **propofol** het enige alternatief voor thiopental* [zie Repertorium Hoofdstuk 18.1 en 18.1.1.]. Belgische experten, de richtlijn van LEIF (het LevensEinde Informatie Forum) en de Nederlandse KNMG/KNMP-richtlijn voor de uitvoering van euthanasie, raden het gebruik van dit middel aan als alternatief voor thiopental.

Voor de algemene praktische uitvoering van euthanasie wordt verwezen naar de richtlijn die verstrekt wordt via LEIF (https://leif.be/professionele-info/professionele-leidraad), via de Nederlandse KNMG/KNMP-richtlijn (https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm) of via de Algemene Pharmaceutische Bond (APB) (https://www.klav.be/klavinfo/files/Dossiers/Euthanasie/NL/2018_Euthanasie_DOCU_NL.pdf).

Er zijn wel een paar **specifieke aandachtspunten** bij het gebruik van propofol:

1. Propofol wordt **intraveneus** via een infuus of via een injectie toegediend. Beide methodes zijn even effectief. In tegenstelling tot thiopental kan een elastomeerpomp bij propofol **niet** gebruikt worden. Propofol kan, net zoals thiopental, *niet oraal* ingenomen worden. Het is dus geen alternatief voor pentobarbital, waar de patiënt zelf het middel inneemt in geval van geassisteerde zelfdoding.

2. De Nederlandse richtlijn beveelt een injectie met 1000 mg propofol aan. Er bestaan voorgevulde spuiten van 500 mg/50 ml of van 1 g/50ml, maar ook flacons van 50 ml met 20 mg/ml. Propofol-flacons en -spuiten zijn kant en klaar. De Belgische experten stellen, uit ondervinding, dat het **inspuiten van 500 mg propofol meestal al voldoende** is om het overlijden te veroorzaken. De 2de spuit of de rest van de flacon houdt men dan bij de hand en spuit men in, indien de patiënt niet direct overlijdt. Vaak is daarna het curariserend middel niet meer nodig, maar toch houdt men het best gebruiksklaar.

3. Het inspuiten van propofol geeft bij ongeveer 10% van de mensen**pijn** ter hoogte van de vene waar het wordt ingespoten. Injecteer daarom vooraf, in minder dan 30 seconden, **2 ml lidocaïne 1%**. **Lidocaïne-toediening is geen garantie op een pijnloze injectie.** Licht dus vooraf de patiënt en andere aanwezigen bij de euthanasie hierover in. Het is noodzakelijk een infuusnaald met afmeting *20 G of 18 G* te gebruiken, en *geen "butterfly" naald*. Dunnere naalden of "butterfly" naalden hebben als nadeel dat het gedeelte van de naald dat in het bloedvat zit korter is. Het reële risico bestaat dat door beweging het infuus niet intraveneus blijft zitten en daarmee onbedoeld subcutaan wordt gespoten. Het injecteren door een dunnere naald is lastiger door de hogere weerstand. Het is daarom **beter om op voorhand** te kijken of de patiënt goed aan te prikken is en een infuus aan te leggen. Plaats wel het *infuus niet langer dan 1 dag van tevoren*. Indien dit wel zo zou zijn, moet dit een keer per dag doorgespoten worden met 5 ml NaCl-opl 0,9% of moet een waakinfuus gebruikt worden. Als het aanprikken moeilijk is, moet men desnoods hulp vragen.

4. *In het geval van een injectie*, spuit men de propofol-oplossing in maximaal 5 minuten in. Ook *als een infuus gebruikt wordt*, moet de infuuszak met propofol binnen 5 minuten bij de patiënt inlopen. Spoel daarna in beide gevallen het infuussysteem met 10 ml NaCl-oplossing 0,9%, vooraleer het curariserend middel te gebruiken.

5. Propofol is een ziekenhuisgeneesmiddel. Alleen in het kader van euthanasie mag het ook afgeleverd worden door een officina-apotheker in een openbare apotheek en toegediend worden buiten het ziekenhuis. In dat geval moet de voorschrijvende arts de uitvoerende arts zijn, die ook persoonlijk het middel moet afhalen bij de apotheek. Binnen de ziekenhuizen heeft men hiervoor interne protocollen. Het voorschrift moet gebeuren op naam van de patiënt en met de specifieke vermelding dat het om euthanasie gaat.

Specifieke bronnen

1 KNMG/KNMP richtlijn 2012. Uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding.https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm Geraadpleegd op 20 mei 2019.

2 LEIF. Professionele leidraad. https://leif.be/professionele-info/professionele-leidraad. Geraadpleegd op 20 mei 2019.

3 APB. Euthanasie : praktische richtlijnen. https://www.klav.be/klavinfo/files/Dossiers/Euthanasie/NL/2018_Euthanasie_DOCU_NL.pdf. Geraadpleegd op 25 mei 2019.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juni 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- Traumeel® oplossing voor injectie

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- elosulfase alfa
- insuline degludec

Nieuwigheden in de oncologie
- gemtuzumab ozogamicine
- tisagenlecleucel

Schrappingen
- amoxicilline + clavulaanzuur met verlengde afgifte
- cloxazolam
- levertraanolie + zinkoxide

Nieuwe indicaties
- LABA + LAMA + CSI
- tofacitinib

Andere wijzigingen
- levothyroxine

▼: 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

Traumeel® oplossing voor injectie

Plaatsbepaling en advies van het BCFI: **Traumeel ®** (hoofdstuk 20.4) is een homeopathisch geneesmiddel dat nu ook bestaat als oplossing voor injectie. Het heeft als indicatie traumatische letsels en acute of chronische ontsteking van het bewegingsapparaat. De werkzaamheid van homeopathische geneesmiddelen ten opzichte van placebo is niet bewezen (zie Folia januari 2018).

Veiligheid

- Overgevoeligheidsreacties werden gemeld, maar de frequentie ervan is niet gekend.[1]

Kostprijs Ongeveer 2€/ampul, niet terugbetaald.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

elosulfase alfa (Vimizim®)

Plaatsbepaling: elosulfase alfa (Vimizim®▼, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel) is een nieuwe specialiteit met als indicatie mucopolysacharidose type IV A, een erfelijke metabole ziekte.

Veiligheid

- De voornaamste gerapporteerde ongewenste effecten zijn infusiereacties (die optreden na het begin van de infusie tot het einde van de dag na de infusie): maagdarmstoornissen, hoofdpijn, koorts, dyspneu. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk.[2]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs 795€ voor een flacon, niet terugbetaald op 1 juni 2019.

insuline degludec (Tresiba®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI: **insuline degludec** (**Tresiba®**, hoofdstuk 5.1.1.4) is een nieuw langwerkend insuline-analoog, op de markt gebracht als monotherapie. Bij diabetes type 1 en 2 zijn de doeltreffendheid op het vlak van HbA_1c-controle en het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met die van de andere langwerkende insuline-analogen (glargine en detemir). Langwerkende insuline-analogen zouden minder nachtelijke hypoglykemieën veroorzaken dan insulines met intermediaire werkingsduur. Insuline degludec zou nog minder episodes van ernstige of nachtelijke hypoglykemie veroorzaken dan de andere langwerkende insuline-analogen. Een cardiovasculaire veiligheidsstudie op vraag van de *Food and Drug Administration* (FDA) heeft geen verhoging van het cardiovasculaire risico aangetoond ten opzichte van insuline glargine. **Het BCFI is van oordeel** dat deze insuline een mogelijke behandelingsoptie is bij patiënten met hoog risico van hypoglykemie. De patiënt moet gewaarschuwd worden dat deze insuline in verschillende sterktes verkrijgbaar is om het risico van doseringsfouten te beperken.

Insuline degludec is een nieuw langwerkend insuline-analoog, op de markt gebracht als monotherapie. Het middel was al beschikbaar in combinatie met liraglutide.

Indicatie volgens de SKP

"Behandeling van diabetes bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar."

Doeltreffendheid

- Insuline degludec werd in open-label studies vergeleken met insuline glargine en insuline detemir (andere langwerkende insuline-analogen) bij patiënten met diabetes type 1 en 2 en was niet inferieur op het vlak van HbA_1c-controle. [3-5]
- Er zijn geen vergelijkende studies met insulines met intermediaire werkingsduur.
- Er zijn geen studies die eventuele winst op de complicaties van diabetes evalueren.

Veiligheid

- Het profiel van ongewenste effecten, de interacties en voorzorgen bij gebruik zijn die van de insulines, met in het bijzonder een risico van hypoglykemie en gewichtstoename (zie 5.1.1. Insuline)
- De langwerkende insuline-analogen zouden minder nachtelijke hypoglykemieën veroorzaken dan de insulines met intermediaire werkingsduur.[5]
- Sommige studies tonen minder episodes van ernstige of nachtelijke hypoglykemie met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine. Dit effect is meer uitgesproken in geval van diabetes type 1.[6,7]
- Een gerandomiseerde cardiovasculaire veiligheidsstudie over 2 jaar (DEVOTE) bij patiënten met diabetes type 2 en hoog cardiovasculair risico toont aan dat insuline degludec niet inferieur is aan insuline glargine voor het optreden van cardiovasculaire events.
- Volgens de SKP is het niet nodig de dosering aan te passen in geval van lever- of nierinsufficiëntie.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal beschikbaar voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars.

Dosering

- Subcutane injectie, 1x per dag. Het tijdstip van toediening kan variëren en moet niet gelinkt zijn aan de maaltijden. De patiënt moet gewaarschuwd worden dat deze insuline in twee sterktes verkrijgbaar is (100 en 200 IE/ml) om het risico op doseringsfouten te beperken. [3,8]

Kostprijs Tussen 54 en 64€, vergelijkbaar met de andere langwerkende insuline-analogen, terugbetaald in

Nieuwigheden in de oncologie

gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)

Plaatsbepaling: **gemtuzumab ozogamicine** (**Mylotarg®▼,** hoofdstuk 13.6, weesgeneesmiddel) is een nieuw monoklonaal antilichaam, gekoppeld aan een cytotoxisch middel, dat in de oncologie gebruikt wordt voor de behandeling van acute myeloïde leukemie. Het veiligheidsprofiel is dit van de antitumorale geneesmiddelen. Het houdt meer specifiek een risico van leveraantasting in.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten zijn vooral deze van de antitumorale geneesmiddelen (zie13. Antitumorale geneesmiddelen): infecties, maagdarmstoornissen, vermoeidheid, stomatitis, hoofdpijn (> 30%). Bloedingen kunnen optreden.
- Gezien het risico van leveraantasting is regelmatige controle van het bloedbeeld (leverenzymen, bilirubine) en klinische opvolging (icterus, hepatomegalie, ascites) aanbevolen.
- Het is niet nodig de dosering aan te passen in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie[9]

Kostprijs 7632€ voor één flacon, terugbetaald in

tisagenlecleucel (Kymriah®▼)

Plaatsbepaling: **tisagenlecleucel** (**Kymriah®▼**, hoofdstuk 13.8, weesgeneesmiddel) is de eerste op de Belgische markt beschikbare specialiteit die genetisch gemodificeerde autologe T-lymfocyten (*CAR-T cells*) bevat voor immunotherapie van bepaalde hematologische kankers. Het mag uitsluitend in gekwalificeerde centra worden toegediend en vereist nauwgezette controle gedurende 5 weken na de toediening. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met deze van de antitumorale geneesmiddelen en specifiek deze van immunotherapie. Er moet bovendien bijzondere aandacht besteed worden aan het risico van een *cytokine release syndrome* en neurologische ongewenste effecten, die beide zeer frequent optreden en levensbedreigend kunnen zijn.

Samenvatting van de indicatie volgens de SKP
Tisagenlecleucel heeft als indicatie de behandeling van B-cel acute lymfoblastaire leukemie bij kinderen en jongvolwassenen en de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom bij volwassenen.

Veiligheid

- Een *cytokine release syndrome* is het meest frequente ongewenste effect, dat gewoonlijk vroegtijdig optreedt (binnen de 10 dagen). Koorts is een symptoom dat systematisch opgespoord moet worden.
- Neurologische ongewenste effecten, die soms levensbedreigend kunnen zijn, treden frequent op: verwardheid, convulsies, afasie, encefalopathie. Zij treden doorgaans binnen de 8 weken na de toediening van de behandeling op.
- De andere meest frequente ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale geneesmiddelen (zie13. Antitumorale geneesmiddelen).
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal beschikbaar voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars.[10]

Kostprijs 296 800€ voor de bereiding van 1,2 tot 600 x 10^6 T-lymfocyten, terugbetaald in

Schrappingen

amoxicilline + clavulaanzuur met verlengde afgifte (Augmentin Retard®)

Vanaf 1 juni 2019 bestaat er geen specialiteit meer op basis van **amoxicilline 1 g + clavulaanzuur met verlengde afgifte** (**Augmentin Retard®**, hoofdstuk 11.1.1.1.3). Voor luchtweginfecties bij volwassenen waarvoor een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur noodzakelijk is, blijven de vormen met drie innames per dag (875 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur) beschikbaar.

cloxazolam (Akton®)

Cloxazolam (**Akton®**, hoofdstuk 10.1.1) werd in mei 2019 uit de markt genomen. Er zijn andere langwerkende benzodiazepines beschikbaar. Voor angststoornissen en slapeloosheid is een niet-medicamenteuze aanpak de eerste keuze. Indien een niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende werkzaam blijkt, zie de Transparantiefiches voor de medicamenteuze aanpak van angst en slapeloosheid. Een samenvatting van de evidence based richtlijn voor de aanpak van slapeloosheid bij volwassenen in de eerste lijn zal gepubliceerd worden in de Folia van juni 2019.

levertraanolie + zinkoxide (Mitosyl®)

De specialiteit op basis van **levertraanolie en zinkoxide** (**Mitosyl®**, hoofdstuk 15.10) is uit de markt genomen. Zij werd gebruikt als beschermend preparaat in verschillende aandoeningen (zoals luierdermatitis). Er bestaan andere specialiteiten op basis van zinkoxide, maar er bestaat geen specialiteit meer op basis van levertraanolie.

Nieuwe indicaties

LABA + LAMA + ICS

De 2 combinaties van een langwerkend β_2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroïd, **beclomethason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®) en fluticason + umeclidinium + vilanterol (Trelegy®)** (hoofdstuk 4.1.6), krijgen nu ook als indicatie patiënten met COPD die onvoldoende onder controle zijn met een bitherapie van LABA + LAMA.[11,12]
Het BCFI herinnert eraan dat de meerwaarde van tritherapie bij COPD nog steeds onduidelijk is (zie Folia juni 2018).

tofacitinib (Xeljanz®)

De proteïnekinase-inhibitor **tofacitinib** (**Xeljanz®▼**, hoofdstuk 12.3.2.5) heeft een nieuwe indicatie gekregen: colitis ulcerosa bij patiënten die onvoldoende reageren op andere behandelingen of deze niet goed verdragen.
Ongewenste effecten van tofacitinib zijn onder andere infecties, maagdarmstoornissen (inclusief perforaties), hoofdpijn, hypertensie, gestoord lipidenprofiel, verminderde werkzaamheid van vaccinaties. Het risico op de ontwikkeling van kanker is niet uitgesloten.[13,14]
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tofacitinib in de behandeling van colitis ulcerosa zeer beperkt is. Er bestaan andere, beter onderzochte, behandelingen met een beter gekend veiligheidsprofiel (zie ook 3.7 Inflammatoir darmlijden).

Andere wijzigingen

levothyroxine (Euthyrox®)

Sinds 1 juni 2019 is een nieuwe, meer stabiele formule van **levothyroxine** (**Euthyrox®**, hoofdstuk 5.2.1) beschikbaar. Aangezien levothyroxine een geneesmiddel is met een nauwe therapeutisch-toxische marge, is nauwgezette opvolging van de patiënten aanbevolen (zie Goed om te weten april 2019).

Specifieke bronnen

1 Traumeel® oplossing voor injectie, Samenvatting van de productkenmerken
2 Vimizim®, Samenvatting van de productkenmerken
3 Med Lett Drugs Ther. 2015 Dec 7;57(1483):163-4
4 ▼Insulin degludec for diabetes mellitus Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:78-81.
5 Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):65-8
6 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
7 La Revue Prescrire, nov 2018, 38 (421):807
8 Tresiba®, Samenvatting van de productkenmerken
9 Mylotarg®, Samenvatting van de productkenmerken
10 Kymriah®, Samenvatting van de productkenmerken
11 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trimbow
12 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trelegy-ellipta
13 Xeljanz®, Assessment Report, EMA, May 2018
14 Xeljanz®, Samenvatting van de productkenmerken

Geneesmiddelenbewaking

Opioïden-geïnduceerde hyperalgesie

Hyperalgesie is een bekend ongewenst effect van opioïden, dat zich manifesteert door een toename van de pijnintensiteit tijdens behandeling met het opioïd. Hyperalgesie is moeilijk te onderscheiden van een toename van de pijnintensiteit veroorzaakt door de pijnlijke aandoening zelf. Wanneer de pijnlijke aandoening de oorzaak is, neemt de pijnintensiteit meestal af na verhoging van de dosis van het opioïd, terwijl deze in geval van hyperalgesie toeneemt. Hyperalgesie manifesteert zich ook door overgevoeligheid voor pijnlijke stimuli.

Besluit van *La Revue Prescrire* voor de praktijk. Wanneer het pijnstillend effect van een opioïd lijkt af te nemen en de evolutie van de aandoening die de pijn veroorzaakt niet verantwoordelijk lijkt te zijn, kan dit verklaard worden door ofwel een nieuwe pijnoorzaak, ofwel tolerantie voor het opioïdeffect ofwel hyperalgesie. Wanneer hyperalgesie waarschijnlijk is, kan een vermindering van de dosis of zelfs stopzetting van het opioïd, of overschakeling naar een ander opioïd, overwogen worden.

Aanvulling van het BCFI. In het Repertorium (8.3. Opioïden, rubriek “Ongewenste effecten”) schrijven we: “Opioïden-geïnduceerde hyperalgesie: goed aangetoond bij gebruik van opioïden bij acute postoperatieve pijn, meer controversieel maar ook mogelijk bij gebruik bij chronische pijn”.

Specifieke bronnen

Fentanyl et autres opioïdes : hyperalgies. La Revue Prescrire 2019 ; 39 (425) ; 187

Geneesmiddelenbewaking

Risico van psoriasis tijdens behandeling met een TNF-remmer

Er zijn gevallen van psoriasis bij patiënten behandeld met een TNF-remmer gerapporteerd. Het oorzakelijk verband was echter moeilijk vast te stellen omdat het ging om spontane meldingen. Twee cohortstudies die in 2018 gepubliceerd werden, versterken de aanwijzingen voor een dergelijk risico: ze tonen een verhoogd (x2) risico van psoriasis bij de patiënten behandeld met een TNF-remmer, zowel gebruikt ter behandeling van *spondylitis ankylosans* als van darmziekten zoals de ziekte van Crohn of hemorragische rectocolitis, ten opzichte van de patiënten die nooit een TNF-remmer kregen.

Besluit van *La Revue Prescrire* voor de praktijk. TNF-remmers zijn werkzaam bij bepaalde vormen van psoriasis, maar paradoxaal lijken deze middelen ook een rol te spelen in het optreden van psoriasis, waarschijnlijk door hun immunologische effecten.

Aanvulling van het BCFI. In de Folia van januari 2010 werd reeds verwezen naar een waarschuwing van de Amerikaanse FDA over de mogelijkheid van een risico van psoriasis door TNF-remmers. Case-reports en observationele studies laten niet toe om een causaal verband te bewijzen. Toch dient bij nieuw ontstane psoriasis na het starten van een behandeling met een TNF-remmer, gedacht te worden aan een mogelijke rol van de TNF-remmer. Dit risico is opgenomen in de SKP van TNF-remmers.

Specifieke bronnen

Anti TNF alpha: psoriasis (suite). *La Revue Prescrire* 2019 ; 39 (425) ; 187

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.