FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Afbouw van antidepressiva: extra aandacht voor onttrekkingsverschijnselen

Onttrekkingsverschijnselen treden op bij ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen. Ze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden en worden daardoor soms ten onrechte aanzien als teken van herval of onvoldoende therapierespons.

Valproïnezuur: resultaten van een bevraging door het FAGG naar de kennis van de risico's tijdens de zwangerschap

FOCUS

Noodanticonceptie: stand van zaken

Levonorgestrel en het koperhoudende intra-uteriene device zijn de eerste keuze voor noodanticonceptie.

Onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van supplementen van poly-onverzadigde vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit

Twee grote gerandomiseerde studies en 3 *Cochrane Reviews* tonen geen gunstig effect van een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren (waaronder omega 3- en omega 6-vetzuren) op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie is er geen plaats voor supplementen van poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Primaire preventie van kanker: acetylsalicylzuur

De risico-batenverhouding van acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van kanker is negatief. Meer gegevens zijn nodig voor het bepalen van de plaats in de kankerpreventie van een PPI samen met acetylsalicylzuur bij Barrett-oesofagitis.

SSRI-gebruik bij jongvolwassenen: de NHG-standaarden “Depressie” en “Angst”

SSRI’s geven een verhoogd risico van suïcidaal gedrag bij jongvolwassenen. De herziene NHG-standaarden “Depressie” en “Angst” manen daarvoor aan tot extra voorzichtigheid.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- Prasteron (vaginaal) (Intrarosa®)
- Ezetimibe + rosuvastatine (Myrosor®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Risankizumab (Skyrizi®)

Nieuwigheden in de oncologie

- inotuzumab ozogamicine (Besponsa®,▼)

Schrappingen
- olaratumab

Andere wijzigingen
- Beperkte beschikbaarheid van amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik (Clamoxyl inj./inf. oploss.®)
- Terugbetaling stollingsfactoren

Nieuwe indicaties
- dapagliflozine

GENEESMIDDELENBEWAKING

Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) en signaal van risico van gangreen van Fournier

Nieuws

Deze maand in de Folia

Middelen voor hormonale noodanticonceptie zijn al een tijd zonder voorschrift bij de apotheker te bekomen. Dit versterkt de rol van de apotheker in het goed informeren en het correct doen toepassen van noodanticonceptie. Het is nodig dat arts en apotheker de voordelen en beperkingen van de verschillende vormen van hormonale en niet-hormonale noodanticonceptie goed kennen en deze informatie vlot kunnen raadplegen. Zo kunnen ze de gepaste adviezen geven aan een patiënt die emotioneel kwetsbaar is en minder openstaat voor rationele afwegingen. In dit nummer van de Folia wordt extra aandacht besteed aan de plaats van de verschillende methodes van noodanticonceptie.

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vormen een belangrijke gezondheidsbedreiging. Daarom is het nodig dat er correcte informatie gegeven wordt over de plaats van mogelijke preventieve maatregelen. Het innemen van, vaak dure, supplementen van poly-onverzadigde vetzuren is in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen geen nuttige maatregel. Deze stelling wordt in dit nummer van de Folia onderbouwd.

Voor de rol die acetylsalicylzuur kan spelen in de preventie van kanker is er nood aan solide gegevens. Volgens de huidige beschikbare gegevens is de risico-batenverhouding van acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van colorectale kanker negatief. Voor de primaire preventie van andere kankers zijn de gegevens tegenstrijdig.

Focus

Noodanticonceptie: stand van zaken

In het kader van noodanticonceptie is het koperhoudende intra-uteriene device (IUD) de meest doeltreffende methode. Levonorgestrel en ulipristal hebben een vergelijkbare doeltreffendheid wanneer ze binnen de 3 dagen na een onbeschermd seksueel contact worden ingenomen. Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk om te stellen dat ulipristal doeltreffender is dan levonorgestrel wanneer ingenomen 3 tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact. Ulipristal heeft enkele nadelen in vergelijking met levonorgestrel: de gegevens over veiligheid zijn beperkter en het is duurder. Bovendien verminderen de progestagenen de doeltreffendheid van ulipristal, waardoor ulipristal niet aanbevolen wordt wanneer een progestageen gebruikt werd in de voorbije 7 dagen. Om dezelfde reden wordt een minimum van 5 dagen vereist tussen de inname van ulipristal en (her)opstart van de hormonale anticonceptie.
Het BCFI is van mening dat levonorgestrel de eerste keuze is voor noodanticonceptie binnen de 3 dagen na een onbeschermd seksueel contact, voor zover de ovulatie nog niet heeft plaatsgevonden. Na deze termijn van 3 dagen of bij twijfel over de ovulatieperiode, is het koperhoudende intra-uteriene device (IUD) de eerste keuze. Ulipristal is een alternatief voor het koperhoudende IUD en kan tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact worden gebruikt, voor zover de ovulatie nog niet heeft plaatsgevonden.
Bij vrouwen met overgewicht zijn het koperhoudende IUD en ulipristal de eerste keuze.

Er zijn drie methodes van noodanticonceptie in België.

- Hormonale noodanticonceptie met levonorgestrel (eenmalige inname van 1,5 mg binnen de 3 dagen na een onbeschermd seksueel contact).
- Hormonale noodanticonceptie met ulipristal (eenmalige inname van 30 mg binnen de 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact).
- Het plaatsen van een koperhoudend IUD (binnen de 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact). Deze methode vereist een raadpleging van een arts met ervaring in het plaatsen van IUD's (gynaecologen, artsen in centra voor gezinsplanning), maar is het meest doeltreffend.[1-3]

Doeltreffendheid

Koperhoudend intra-uterien device

Het koperhoudende IUD is de meest doeltreffende methode. Het voorkomt de bevruchting en de innesteling. Het is dus de eerste keuze bij een onbeschermd seksueel contact dat plaatsvond tijdens of na de ovulatie, of bij twijfel over het tijdstip van ovulatie. Het kan geplaatst worden tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact.[2,3]

- Rekening houdend met de aanbevolen toedieningsperiodes, wordt het zwangerschapspercentage na het inbrengen van een koperhoudend IUD geschat op <0,1%, terwijl voor ulipristal en levonorgestrel dit percentage respectievelijk 1-2% en 0,6-2,6% is.[2]
- Volgens de FSRH guideline[2] zou het plaatsen van een koperhoudend IUD tot meer dan 5 dagen kunnen, zolang de innesteling nog niet plaats heeft gevonden.

Hormonale noodanticonceptie: levonorgestrel en ulipristal

Hoe vroeger hormonale noodanticonceptie wordt ingenomen na een onbeschermd seksueel contact, hoe lager het risico van zwangerschap. Ulipristal en levonorgestrel blokkeren of vertragen de ovulatie door onderdrukking van de luteïniserend hormoon (LH)-piek. Hierdoor is **hormonale noodanticonceptie niet doeltreffend bij inname tijdens of na de ovulatie**.

Volgens de bijsluiters en SKP's moeten levonorgestrel binnen de 3 dagen en ulipristal binnen de 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact worden ingenomen. Levonorgestrel en ulipristal zijn even doeltreffend wanneer ze binnen de 3 dagen ingenomen worden. Het is niet duidelijk of ulipristal werkelijk doeltreffender is dan levonorgestrel voor noodanticonceptie tussen de 3de en de 5de dag na een onbeschermd seksueel contact.[4-8] Verder kwaliteitsvol onderzoek is nodig om dit te bevestigen. Na de 3de dag en tot de 5de dag is het koperhoudende IUD de eerste keuze vanwege de grotere werkzaamheid.[1,2] Ulipristal kan een alternatief zijn (conform de SKP).[7,8]

- Een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, *non-inferiority* studie[4] vergelijkt de doeltreffendheid van een eenmalige dosis van 50 mg ulipristal (N.B. de dosering van de Belgische specialiteit EllaOne® bedraagt 30 mg) met een dosis van 1,5 mg levonorgestrel (twee doses van 0,75 mg met een interval van 12 uur, hetgeen even doeltreffend is als een eenmalige dosis van 1,5 mg, de dosering van de Belgische specialiteiten op basis van levonorgestrel) binnen de 3 dagen na een onbeschermd seksueel contact (n=1.672). Het percentage zwangerschappen is vergelijkbaar: 0,9% (95%-BI 0,2 tot 1,6) met ulipristal vs 1,7%, (95%-BI 0,8 tot 2,6) met levonorgestrel (*non-inferiority* marge van 2%). **De doeltreffendheid tot 5 dagen na het onbeschermd seksueel contact werd helaas niet onderzocht.**
- Een andere gerandomiseerde, enkelblinde, *non-inferiority* studie[5] vergelijkt de doeltreffendheid van een eenmalige dosis van 30 mg ulipristal en een eenmalige dosis van 1,5 mg levonorgestrel, binnen de **5 dagen** na een onbeschermd seksueel contact (n=1.696). Ook hier is het percentage zwangerschappen vergelijkbaar: 1,6% (95%-BI 1 tot 3) met ulipristal vs 2,6% (95%-BI 1,7 tot 3,9) met levonorgestrel (*non-inferiority* marge van 1%, OR = 0,68 (95%-BI 0,35 tot 1,31). Deze studie werd gefinancierd door HRA Pharma, de firma die EllaOne® op de markt brengt.
- Meta-analyses[5,6] van deze twee studies tonen een lager zwangerschapspercentage met ulipristal. De termijn van inname na het onbeschermd seksueel contact was tot 3 dagen in de eerste meta-analyse[5] (2 studies, 1,4% vs 2,2%, OR=0,58, 95%-BI 0,33 tot 0,99; p=0,046) en tot 5 dagen in de tweede meta-analyse[6] (1 studie, 1,3% vs 2,2%, 95%-BI 0,8 tot 2,2%; RR 0,59, 95%-BI 0,35 tot 0,99). Een beperking van deze meta-analyses is dat de geïncludeerde studies verschillen in dosering en in het tijdsinterval tussen de inname van het middel en het onbeschermd sexueel contact. Verder hanteren ze een andere *non-inferiority* marge. **Daarom kan niet worden geconcludeerd dat een eenmalige dosis van 30 mg ulipristal doeltreffender is dan een eenmalige dosis van 1,5 mg levonorgestrel voor noodanticonceptie tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact.**[1,6,7]

Veiligheid

Koperhoudend IUD

Het koperhoudende IUD geeft geen interacties met geneesmiddelen en de ongewenste effecten bestaan hoofdzakelijk uit pijn bij het inbrengen, infectie, en hevigere, langdurigere en pijnlijkere menstruaties, vooral tijdens de eerste drie maanden na het inbrengen [zie hoofdstuk 6.2.3.].

Hormonale noodanticonceptie: levonorgestrel en ulipristal

Levonorgestrel en ulipristal hebben een gelijkaardig veiligheidsprofiel [zie hoofdstuk 6.2.4.] en grotendeels dezelfde geneesmiddeleninteracties [zie Tabel Ic. in Inl.6.3. in het Repertorium]. Hun doeltreffendheid kan verminderen bij inname van CYP3A4-enzyminductoren (o.a. sint-janskruid, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine,…) in de voorbije 4 weken. In dat geval is het plaatsen van een koperhoudend IUD de eerste keuze. Een dubbele dosis levonorgestrel is te overwegen, maar de doeltreffendheid is weinig onderbouwd. De inname van een dubbele dosis ulipristal wordt niet aanbevolen [zie Folia januari 2017].[2]
Ulipristal heeft een aantal nadelen in vergelijking met levonorgestrel:

- De gegevens over veiligheid zijn beperkter dan met levonorgestrel.[7]
- Een ulipristal-tablet is duurder dan een levonorgestrel-tablet.
- Anticonceptiva (oestroprogestagenen, progestagenen) en ulipristal kunnen elkaars effect tegengaan (antagonisme).[2,10] Om deze reden:
  - wordt ulipristal niet aanbevolen wanneer een progestageen gebruikt werd in de voorbije 7 dagen[2]
  - wordt aanbevolen om minstens tot 5 dagen na inname van ulipristal te wachten vooraleer hormonale anticonceptie te hervatten of te starten en een barrièremethode te gebruiken tot de hormonale anticonceptie werkt.[1,2]
  - Bij gebruik van levonorgestrel als noodanticonceptie mag de hormonale anticonceptie onmiddellijk na gebruik van levonorgestrel worden hervat of gestart, ook hier aangevuld met een barrièremethode.[2]
    Als er geen hormonale anticonceptie gebruikt wordt, is een barrièremethode noodzakelijk vanaf de inname van het urgentie-anticonceptivum (levonorgestrel of ulipristal) tot de volgende menstruatie.[9,11,12]
- Ulipristal wordt niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma onder corticotherapie omdat ulipristal het effect van glucocorticoïden kan verminderen[2,9,11]

Noodanticonceptie en overgewicht

Bij vrouwen met overgewicht kan de doeltreffendheid van levonorgestrel verminderd zijn en is het koperhoudende IUD of ulipristal de eerste keuze.[1-3]

Advies van het BCFI

Op basis van de beschikbare gegevens is levonorgestrel de eerste keuze voor noodanticonceptie binnen de 3 dagen na een onbeschermd seksueel contact, voor zover de ovulatie nog niet heeft plaatsgevonden. Na deze termijn van 3 dagen, of in geval van twijfel over de ovulatieperiode, is het koperhoudende IUD de eerste keuze. In de praktijk ligt de drempel om deze methode te gebruiken wel duidelijk hoger dan bij de hormonale methoden waarvoor de beschikbaarheid en toediening gemakkelijker zijn. Ulipristal is een alternatief voor het koperhoudende IUD en kan tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact worden ingenomen, voor zover de ovulatie nog niet heeft plaatsgevonden. Bij vrouwen met overgewicht is het koperhoudende IUD of ulipristal de eerste keuze.

Specifieke bronnen

1 Ulipristal versus Levonorgestrel for Emergency Contraception: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Guidelines. CADTH; 2018. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).

2 FSRH guideline : Emergency contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2017.

3 Choice of contraceptives. The Medical Letter, 2018; 1557: 167-8.

4 M. Creinin et al. Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics & Gynecology, 2006 ; 108 : 1089–1097. doi:10.1097/01.AOG.0000239440.02284.45.

5 Glasier et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet, 2010 ; 375:555-562. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8.

6 J. Shen et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019 ; 1: CD001324. doi:10.1002/14651858.CD001324.pub6.

7 Prescrire en Questions: contraception postcoïtale : ulipristal plus efficace que lévonorgestrel ? La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 469-70

8 Contraception orale d'urgence: ulipristal disponible sans ordonnance. La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 500.

9 Résumé des Caractéristiques du Produit EllaOne®

10 Substance(s): ulipristal. Guide interactions médicamenteuses de La Revue Prescrire 2019 ; 1153-4.

11 Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/u/ulipristal

12 Martindale, The Complete Drug Reference, version en ligne (consultée le 04/06/19).

Focus

Onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van supplementen van poly-onverzadigde vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit

Experts en richtlijnen raden de inname van poly-onverzadigde vetzuren aan voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Enkele oudere studies stelden met omega-3-vetzuursupplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct, bij patiënten met hartfalen), maar dit kon in recentere studies en meta-analyses niet bevestigd worden.
Twee grote studies, gepubliceerd eind 2018, met omega 3-vetzuursupplementen (combinatie van eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA)) in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen kunnen geen voordeel aantonen van omega 3-vetzuursupplementen ten opzichte van placebo. In een derde studie, in een populatie met een hoger cardiovasculair risico, toonde een hoger gedoseerd monopreparaat op basis van een EPA-derivaat (icosapent ethyl, niet in België beschikbaar) wel een statistisch significant voordeel ten opzichte van placebo op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Dit ging wel ten koste van een net niet significante toename van ernstige bloedingen en een significant hogere incidentie van nieuw ontstane voorkamerfibrillatie in de groep behandeld met het omega 3-vetzuursupplement. De totale mortaliteit werd niet beïnvloed.
Drie *Cochrane Reviews* over respectievelijk omega 3-vetzuren, omega 6-vetzuren en poly-onverzadigde vetzuren in het algemeen vonden geen bewijs voor een gunstig effect van poly-onverzadigde vetzuren in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie is er geen plaats voor supplementen van poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren (waaronder omega 3- en omega 6-vetzuren) heeft een gunstig effect op het lipidenprofiel in het bloed. Experts en richtlijnen raden de inname van poly-onverzadigde vetzuren aan voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Ze verduidelijken zelden of deze inname enkel via de voeding of ook via supplementen dient te gebeuren. Enkele oudere studies stelden met omega 3-vetzuursupplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct, bij patiënten met hartfalen), maar dit kon in recentere studies en meta-analyses niet bevestigd worden (zie Folia juni 2013). In december 2018 besliste het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) daarom dat geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren niet langer kunnen beschouwd worden als doeltreffend in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen na doorgemaakt myocardinfarct (beslissing bevestigd in maart 2019 na heroverweging op vraag van enkele producenten).[1]

Nieuwe studies

Eind 2018 werden twee nieuwe grote gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies gepubliceerd met omega 3-vetzuursupplementen met een identieke samenstelling als het enige in België als geneesmiddel geregistreerde preparaat (Omacor®: 1 g omega 3-vetzuren waaronder 460 mg eicosapentaeenzuur (EPA) en 340 mg docosahexaeenzuur (DHA), 1 maal daags in te nemen). Zij tonen geen voordeel aan van omega 3-vetzuursupplementen ten opzichte van placebo in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de algemene populatie (VITAL-studie)[2] of bij personen met diabetes (ASCEND-studie)[3].

Een derde dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie[4] gebeurde in een populatie met een hoger cardiovasculair risico (patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen (70% van de studiepopulatie) of patiënten met diabetes en extra cardiovasculaire risicofactoren), reeds onder behandeling met een statine. Daarin kon met een hoger gedoseerd preparaat op basis van een derivaat van EPA alleen (2 g icosapent ethyl (Vascepa®), 2 maal daags, niet in België beschikbaar) ten opzichte van placebo wel een statistisch significant voordeel aangetoond worden op een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (absolute risicoreductie van 4,8%; NNT: 21 over de gemiddelde studieduur van 4,9 jaar). De totale mortaliteit werd niet beïnvloed. Er was een net niet significante toename van majeure bloedingen (2,7% in de icosapent ethyl-groep vs. 2,1% in de placebogroep, p = 0,06) en een significante toename van hospitalisaties voor nieuw ontstane voorkamerfibrillatie en -flutter (NNH: 100 over de gemiddelde studieduur van 4,9 jaar) in de groep behandeld met het omega 3-vetzuursupplement ten opzichte van de placebogroep. Het gebruik van minerale olie als placebo zou de opname van geneesmiddelen en het lipidenprofiel in de placebogroep nadelig kunnen beïnvloed hebben en de studieresultaten enigszins kunnen vertekend hebben in het voordeel van icosapent ethyl[5].

Drie *Cochrane Reviews* over respectievelijk omega 3-vetzuren[6], omega 6-vetzuren[7] en poly-onverzadigde vetzuren in het algemeen[8] (vooral ingenomen als supplement, maar ook via de voeding) vonden eind 2018 geen bewijs voor een gunstig effect van deze poly-

onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. De geïncludeerde studies vertoonden echter een belangrijke heterogeniteit op vlak van studiepopulatie en de duur van de meeste studies was eerder kort (zie ook de uitgebreide bespreking in Minerva[9]).

Standpunt van het BCFI

Gerandomiseerde onderzoeken leveren nauwelijks evidentie voor een gunstig effect van een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. De meeste onderzoeken werden uitgevoerd met supplementen van poly-onverzadigde vetzuren. Onderzoek naar een verhoogde inname via de voeding is niet eenvoudig. Aangezien bepaalde omega-3 vetzuren essentiële vetzuren zijn (ze kunnen niet door het lichaam zelf aangemaakt worden) en er aanwijzingen zijn dat de inname ervan door de gemiddelde Belg te gering is, blijven de voedingsadviezen rond inname van poly-onverzadigde vetzuren behouden.
Voor wat betreft supplementen blijft het standpunt van het BCFI ongewijzigd: op basis van de momenteel beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare supplementen van poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek is noodzakelijk om de werkzaamheid en veiligheid van hoger gedoseerde preparaten, zoals deze op basis van icosapent ethyl, en de plaats ervan in de cardiovasculaire preventie te bepalen.

Specifieke bronnen

1 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medecines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines (Last updated: 29/03/2019).

2 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403

3 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989

4 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792

5 Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. N Engl J Med 2019;380:89-90. doi:10.1056/NEJMe1814004

6 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4

7 Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD011094. doi: 10.1002/14651858.CD011094.pub4

8 Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD012345. doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub3

9 Claus B, Laekeman G. De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega-3 en omega-6) in preventie van cardiovasculaire aandoeningen: facts en fiction. Minerva 2019;18:24-6. https://www.minerva-ebp.be/NL/Analysis/20434

Focus

Primaire preventie van kanker: acetylsalicylzuur

De plaats van acetylsalicylzuur in de primaire preventie van kanker is controversieel. Er is evidentie voor een gunstig effect op de incidentie van colorectale kanker en de daaraan verbonden mortaliteit. Met de huidige beschikbare gegevens blijft de risico-batenverhouding van acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van colorectale kanker echter negatief. Voor de primaire preventie van andere kankers zijn de gegevens tegenstrijdig.

Meerdere observationele studies kennen preventieve eigenschappen toe aan een aantal geneesmiddelen die reeds jaren gebruikt worden voor andere indicaties dan de preventie van kanker. In dit artikel proberen we, op basis van gegevens uit RCT's, de plaats van acetylsalicylzuur te bepalen bij de primaire preventie van kanker.

Colorectale kanker

Er bestaat enige evidentie voor de preventie van colorectale kanker met dagelijkse toediening van acetylsalicylzuur. Twee oudere RCT's waarbij men acetylsalicylzuur om de dag gaf, tonen geen preventief effect aan voor **de incidentie van colorectale kanker**.[1,2] Twee later uitgevoerde meta-analyses includeerden RCT's waarbij men acetylsalicylzuur dagelijks toedient. Deze studies tonen wel dat acetylsalicylzuur het risico van **incidentie van colorectale kanker**[3,4] en de **daaraan verbonden mortaliteit**[4] vermindert. Een lage dosis (75 mg) acetylsalicylzuur is hiervoor mogelijk voldoende.[4] Het is belangrijk om in deze analyses een onderscheid te maken tussen de behandelingsduur en het aantal jaren follow- up. Want het beschermend effect van acetylsalicylzuur is met beiden geassocieerd. In één meta-analyse is het beschermend effect pas zichtbaar na 10 jaar follow-up en het voordeel is het grootst bij een behandelingsduur van minstens 5 jaar.[3] Daarnaast is de sterkte van het beschermend effect geassocieerd met de therapietrouw[3] De auteurs van deze meta-analyses rapporteren niet over de ongewenste effecten van acetylsalicylzuur.

Incidentie van colorectale kanker

- In een meta-analyse[3] uit 2007 is de incidentie van colorectale kanker 2,5% in de acetylsalicylzuurgroep (300-1200 mg) versus 3,4% in de controlegroep met HR 0,74 (95%-BI 0,56 tot 0,97). Bij een behandelingsduur ≥5 jaar wordt dit 2,5% versus 3,8% met HR 0,63 (95%-BI 0,47 tot 0,85).
- Een meta-analyse uit 2010[4] (75-1200 mg) met 20 jaar follow up-data rapporteert een HR van 0,76 (95%-BI 0,60 tot 0,96) voor de incidentie van colonkanker. Voor rectale kanker is dit enkel significant bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar: HR 0,58 (95%-BI 0,36 tot 0,92).

Voor een lagere dosis acetylsalicylzuur (75-300 mg) is er een absolute risicoreductie van 1,21% (HR 0,75 (95%-BI 0,56 tot 0,97)). Bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar stijgt dit naar 1,55% (HR 0,62 (95%-BI 0,43 tot 0,94)).

Kankerspecifieke mortaliteit

De meta-analyse uit 2010[4] (75-1200 mg) rapporteert een HR van 0,65 (95%-BI 0,48 tot 0,88) voor mortaliteit als gevolg van colonkanker. Voor rectale kanker is dit enkel significant bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar met HR 0,47 (95%-BI 0,26 tot 0,87).

Voor lagere dosissen (75-300 mg) acetylsalicylzuur is er een absolute risicoreductie van 1,36% (HR 0,61 (95%-BI 0,43 tot 0,87)) voor mortaliteit als gevolg van colorectale kanker. Bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar stijgt dit naar 1,76% (HR 0,48 (95%-BI 0,30 tot 0,77)).

Andere kankers

Voor andere types kanker zijn de bevindingen tegenstrijdig. Voor de **incidentie** van meerdere kankers is er geen beschermend effect aangetoond met acetylsalicylzuur.[3,5] In één meta-analyse vindt men een lager risico van **kankerspecifieke mortaliteit**, vooral bij gastro-intestinale kankers.[6] Dit gunstig effect is geassocieerd met het aantal jaren follow-up en de behandelingsduur, maar niet met de dosering van acetylsalicylzuur (vanaf 75mg). Ook rapporteert men een geringe daling in **totale mortaliteit**. Twee andere meta-analyses rapporteren daarentegen geen beschermend effect voor **kankerspecifieke mortaliteit** noch voor **totale mortaliteit**.[5,7]

Commentaren

Er zijn verschillende factoren waarmee moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van al deze gegevens:

- Geen van de besproken RCT's werd opgezet om de preventie van kanker te onderzoeken maar ze werden oorspronkelijk uitgevoerd in het kader van de cardiovasculaire preventie. Men mag de resultaten bijgevolg niet veralgemenen.
- Er was een hoge studie-uitval.
- In de acetylsalicylzuurgroep verwacht men meer gastro-intestinale bloedingen met dan ook mogelijk meer colonoscopieën en polypectomieën.
- Aanpassingen van de levensstijl worden nu meer gepromoot en screeningprogramma's voor colorectale kanker waren ten tijde van de meeste studies niet beschikbaar. Dit kan een mogelijk preventief voordeel van acetylsalicylzuur kleiner maken.
- Ten slotte merken we op dat men niet altijd de ongewenste effecten van acetylsalicylzuur rapporteert. Het risico van (ernstige) bloedingen is duidelijk verhoogd in de meta-analyses die hier wel over rapporteren.

Preventie van slokdarmkanker bij Barrett-oesofagitis

De recente Aspect-studie levert als eerste RCT een beter zicht op de waarde van PPI's en acetylsalicylzuur bij de preventie van slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-oesofagitis.[8] Een hoge dosis PPI met acetylsalicylzuur geeft een betere bescherming dan een lage dosis PPI zonder acetylsalicylzuur voor het primaire samengestelde eindpunt (totale mortaliteit, slokdarmkanker en hooggradige dysplasie). Dit bij een behandelingsduur van minstens 9 jaar. Er waren weinig ernstige acetylsalicylzuur-gerelateerde ongewenste effecten (1,3%). Er is echter geen beschermend effect wanneer men enkel kijkt naar het eindpunt slokdarmkanker in secundaire analyses. Een andere algemene opmerking is dat de gebruikte dosis acetylsalicylzuur vrij hoog (300-325 mg) is.

Patiënten werden gerandomiseerd naar een hoge dosis PPI met of zonder acetylsalicylzuur en een lage dosis PPI met of zonder acetylsalicylzuur. Het primaire samengestelde eindpunt is de totale mortaliteit, slokdarmkanker en hooggradige dysplasie. Acetylsalicylzuur geeft geen betere bescherming dan geen acetylsalicylzuur. Er is wel een gunstig effect van acetylsalicylzuur in afwezigheid van NSAID-gebruik tijdens de studie. Een hoge dosis PPI is doeltreffender dan een lage dosis PPI (NNT 34). De toegevoegde waarde van acetylsalicylzuur aan een hoge dosis PPI is 38% voor het primaire eindpunt, maar is niet statistisch significant.

Besluit van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat op basis van de huidige beschikbare gegevens acetylsalicylzuur niet aanbevolen is voor de preventie van colorectale kanker omwille van een onduidelijke risico-batenverhouding. Dit geldt des te meer voor de preventie van kanker in het algemeen.

Specifieke bronnen

1 Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. Ann Intern Med 1998;128:713–20.

2 Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294(1):47-55.

3 Flossmann E, Rothwell PM 2007. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369:1603-13.

4 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376(9754):1741-50.

5 Haykal T, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Safety and efficacy of aspirin for primary prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(7):1795-1809

6 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377(9759):31-41.

7 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(3):209-16.

8 Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): A randomised factorial trial. Lancet 2018;392:400.

Focus

SSRI-gebruik bij jongvolwassenen: de NHG-standaarden "Depressie" en "Angst"

In de herziene NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)-standaarden "Depressie"[1] en "Angst"[2] wordt bij jongvolwassenen (18 - 25 jaar) extra voorzichtigheid aanbevolen bij het voorschrijven van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). Reden hiervoor is het verhoogde risico van suïcidaal gedrag. Aanbevolen wordt om (1) het suïciderisico in te schatten alvorens een SSRI voor te schrijven, (2) de behandeling te starten aan de helft van de aanbevolen startdosis bij volwassenen en (3) te zorgen voor zorgvuldige monitoring, waaronder wekelijkse controles in de 1ste maand na de start. SSRI's blijven volgens de NHG-standaarden wel de eerste keuze als medicatie bij angst of depressie aangewezen is. Bij patiënten met een verhoogd suïciderisico zijn SSRI's zeker een betere keuze dan tricyclische antidepressiva (TCA's): deze laatste hebben hogere risico's bij overdosering.
Achtergrond: De werkgroep van de NHG-standaarden heeft een aantal (allemaal oudere) studies en meta-analyses over het risico van suïcidaal gedrag door antidepressiva opnieuw geëvalueerd. Op basis van de beschikbare evidentie besluit de werkgroep dat antidepressiva bij jongvolwassenen het risico van suïcidaal gedrag (d.w.z. suïcide, suïcidepoging, suïcidevoorbereiding) verhogen. Na de leeftijd van 25 jaar zou dit niet meer het geval zijn. De meeste gegevens betreffen het gebruik van SSRI's bij depressie. Het risico van suïcidaal gedrag door antidepressiva bij angststoornissen is niet goed onderzocht, maar uit voorzichtigheid beveelt de werkgroep dezelfde voorzorgen aan.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI ondersteunt de aanbeveling tot extra voorzichtigheid bij jongvolwassenen. Wel is het een probleem dat valide conclusies over risico van suïcidaal gedrag door antidepressiva moeilijk te trekken zijn uit de beschikbare studies. Dit geldt voor wat betreft het risico bij jongvolwassenen, maar ook voor wat betreft het risico bij kinderen en volwassenen. De RCT's zijn niet opgezet om dit risico te onderzoeken en de kwaliteit van de rapportering van ongewenste effecten is problematisch. Observationele studies hebben dan weer de gekende problemen van bias en *confounding factors*. [Zie ook Folia maart 2006 (over antidepressiva bij volwassenen), Folia augustus 2006 (over antidepressiva bij kinderen), Folia november 2015 (over de heranalyse van "Study 329" met paroxetine als antidepressivum bij adolescenten),[3] en [4]].

Specifieke bronnen

1 NHG-Standaard Depressie (Standaard M44; april 2019). Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/depressie

2 NHG-Standaard Angst (Standaard M62; april 2019). Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/angst

3 Geneesmiddelen-geïnduceerde depressie en suïcidaliteit. Geneesmiddelenbulletin 2015;49:64-70 (klikhier)

4 Suïcidaliteit en geweld bij antidepressiva: een meta-analyse van onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Geneesmiddelenbulletin 2016;50:129-30 (klikhier)

Nieuws

Afbouw van antidepressiva: extra aandacht voor onttrekkingsverschijnselen

Academici uit verschillende landen doen een oproep in de BMJ om de boodschappen over de afbouw van antidepressiva in de NICE richtlijn over depressie te herzien[1]. Volgens een recente systematische review (2018) zou ongeveer de helft van de patiënten onttrekkingsverschijnselen ervaren bij het afbouwen van antidepressiva. In bijna één op twee gevallen zijn de onttrekkingsverschijnselen ernstig. Vaak houden ze meerdere maanden aan en bij een aantal patiënten zelfs meer dan een jaar. De NICE richtlijn stelt daarentegen dat onttrekkingsverschijnselen meestal mild zijn en hooguit één week aanhouden, wat niet meer beantwoordt aan de wetenschappelijke evidentie. Hierdoor interpreteren artsen onttrekkingssymptomen vaak verkeerdelijk als bewijs van herval of onvoldoende therapierespons, met als resultaat dat ze het antidepressivum heropstarten, de dosis verhogen of overschakelen naar een ander antidepressivum. Patiënten vinden ook dat artsen de problemen die kunnen gepaard gaan met de afbouw van antidepressiva te weinig erkennen en hen onvoldoende begeleiden tijdens de afbouw.

In het Folia-artikel van april 2019 over de afbouw van antidepressiva raden wij aan om trager af te bouwen als de patiënt te veel last heeft van onttrekkingsverschijnselen. Het artikel in de BMJ bevestigt dat patiënten sterk kunnen verschillen in hun reactie op de afbouw. Dit onderstreept het belang van een goede opvolging en voldoende flexibiliteit bij het toepassen van afbouwschema's. Psychologische begeleiding kan de kans op slagen verhogen, maar de mogelijkheden daartoe zijn vaak beperkt. Het is ook belangrijk dat een arts bij de opstart van een antidepressivum de patiënt informeert over de problemen die kunnen optreden bij het verminderen en staken.

1 Davies J, Read J, Hengartner MP, et al. Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating. BMJ 2019;365:l2238 doi:10.1136/bmj.l2238 (Published 21 May 2019).

Nieuws

Valproïnezuur: resultaten van een bevraging door het FAGG naar de kennis van de risico's tijdens de zwangerschap

Het FAGG publiceerde op 25 juni 2019 de resultaten van een bevraging bij gebruiksters van valproïnezuur naar de kennis van de risico's bij gebruik tijdens de zwangerschap.[1] Het doel van de bevraging was het evalueren van de in 2018 geïmplementeerde maatregelen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te vermijden. De bevraging toont (1) dat ongeveer een kwart van de respondenten niet op de hoogte is van de teratogene risico's en ontwikkelingsrisico's voor het ongeboren kind; (2) dat het voorlichtingsmateriaal dat voorzien is voor de patiëntes onvoldoende verspreid en gebruikt wordt; (3) dat valproïnezuur bij 1/3 van de respondenten gebruikt werd voor een indicatie die niet vermeld wordt in de SKP (hoofdzakelijk migraine).
Het FAGG gaat verdere maatregelen nemen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te beperken, en om gebruiksters bewust te maken van het teratogene risico.

Commentaar van het BCFI

Gezien het teratogene risico van valproïnezuur zijn strikte voorzorgsmaatregelen om blootstelling in utero te vermijden, zeer belangrijk, maar zoals uit de enquête blijkt, worden ze niet voldoende toegepast. In de Folia van juni 2018 werden de nieuwe beperkende maatregelen besproken. In het Repertorium kunt u ter hoogte van de specialiteiten op basis van valproïnezuur klikken op het symbool om het voorlichtingsmateriaal te raadplegen.

Specifieke bronnen

1 FAGG: Valproaat: kennis van de risico's bij het gebruik tijdens de zwangerschap - Resultaten van de bevraging 2018 van het FAGG. Via https://www.fagg-afmps.be/nl/news/valproaat_kennis_van_de_risicos_bij_het_gebruik_tijdens_de_zwangerschap_resultaten_van_de

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie augustus 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- prasteron (vaginaal)
- ezetimibe + rosuvastatine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- risankizumab

Nieuwigheden in de oncologie
- inotuzumab ozogamicine

Schrappingen
- olaratumab

Andere wijzigingen
- Beperkte beschikbaarheid van amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik
- terugbetaling stollingsfactoren

Nieuwe indicaties
- dapagliflozine

▼: 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

Prasteron (vaginaal) (Intrarosa®)

Plaatsbepaling. Prasteron (dehydroepiandrosteron, DHEA, hoofdstuk 6.3.6.) is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen (dyspareunie, vaginale droogheid…). De doeltreffendheid ervan werd enkel onderzocht versus placebo, bij geselecteerde groepen van postmenopauzale vrouwen. **Het BCFI is van oordeel** dat de klinische winst met prasteron op het vlak van verbetering van deze symptomen beperkt is en dat meer studies nodig zijn om de veiligheid op lange termijn en de exacte plaats van prasteron ten opzichte van de standaardbehandeling te bepalen.

Prasteron of dehydro-epiandrosteron of DHEA, is een natuurlijke steroïde, precursor van de mannelijke (testosteron) en, in mindere mate, vrouwelijke (oestradiol) geslachtshormonen.

Indicatie volgens de SKP. Prasteron (DHEA) is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen.

Doeltreffendheid. De resultaten van de beschikbare studies tonen aan dat de klinische doeltreffendheid van prasteron voor de lokale behandeling van dyspareunie (meest frequente symptoom) ten gevolge van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen beperkt is. Er werd geen enkele vergelijking gemaakt met de standaardbehandeling (vaginale lubricerende gel of oestrogenen via lokale of systemische weg). De studies werden uitgevoerd bij Canadese en Amerikaanse postmenopauzale vrouwen en kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de Belgische populatie.[1,2]

Twee studies hebben de doeltreffendheid van prasteron vergeleken met placebo, op basis van drie farmacodynamische eindpunten (waaronder de vaginale rijpingsindex en de wijziging van de vaginale pH) en één klinisch eindpunt (verbetering van dyspareunie op een subjectieve schaal van 0 (geen symptoom) tot 3 (ernstige symptomen), beoordeeld door de patiëntes). Alle patiëntes in beide studies waren Canadees of Amerikaans. Wegens cultuurverschillen op het vlak van de aanpak van menopauzale klachten en van seksuele activiteit bij vrouwen in de menopauze, kunnen de resultaten van deze studies niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de Belgische populatie. Er werd geen bijkomende informatie verstrekt over het verschil in samenstelling tussen de placebo-ovules en de ovules die prasteron bevatten, hoewel dit het lubricerend vermogen van de ovules kan beïnvloeden. Gegevens over het voorafgaande gebruik van andere geneesmiddelen met dezelfde indicatie ontbreken eveneens.
Prasteron bleek na 12 weken doeltreffender dan placebo voor de verbetering van de farmacodynamische eindpunten. Voor de verbetering van dyspareunie na 12 weken bleek prasteron eveneens superieur, maar het effect in de placebogroep was niet te verwaarlozen en veel hoger dan verwacht: verbetering met 1,27-1,42 punten voor prasteron versus 0,87-1,06 voor placebo op een baseline score van 2,57-2,56 (statistisch significante resultaten). De extra winst met prasteron bovenop placebo bedroeg dus slechts 0.40 – 0,35 punten (p=0,013 en 0,0002 respectievelijk). De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.
Om de doeltreffendheid van prasteron op dyspareunie correct te beoordelen, zijn er vergelijkende studies ten opzichte van standaardbehandeling nodig.[1,2]

Veiligheid. De meest frequente ongewenste effecten zijn vaginale afscheiding, infectie van de urinewegen, cervixdysplasie, gewichtsverlies of -toename. Andere, minder frequente, ongewenste effecten zijn acne, erytheem, hypertrichose, hoofdpijn, hypertensie.[1,3] Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van prasteron via vaginale weg. Gezien de opspoorbare DHEA-gehaltes in het bloed zijn systemische androgene en oestrogene effecten niet uit te sluiten (o.a. verhoogd risico van borst- en ovariumkanker, trombo-embolisch risico). Prasteron heeft dezelfde contra-indicaties als de oestrogenen die in de menopauze worden gebruikt (zie Repertorium, hoofdstuk 6.3.1.).

Dosering. De dosis is 1 ovule (6,5 mg prasteron) eenmaal daags, vóór het slapengaan.[2,3]

Kostprijs. Een doos met 28 ovules kost 29,28 €.

Ezetimibe + rosuvastatine (Myrosor®)

Plaatsbepaling. Hoewel de combinatie van twee stoffen in eenzelfde specialiteit de therapietrouw kan verbeteren, is de klinische winst van deze derde combinatie van een statine met ezetimibe (hoofdstuk 1.12.8.) niet bewezen. Wij beschikken immers niet over klinische gegevens met harde eindpunten (morbiditeit, mortaliteit) over de toevoeging van ezetimibe aan rosuvastatine.

Indicatie volgens de SKP. Myrosor is geïndiceerd als aanvulling op het dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie bij volwassenen die adequaat onder controle zijn met de individuele bestanddelen, toegediend in dezelfde dosis als in de vaste combinatie.

Kostprijs. Een behandeling van 3 maanden kost 54,64 €, dus iets minder dan de twee specialiteiten afzonderlijk.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

Risankizumab (Skyrizi®)

Plaatsbepaling. Risankizumab (Skyrizi®, hoofdstuk 12.3.2.2.) is doeltreffend voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen. Gegevens wijzen op een hogere doeltreffendheid vergeleken met adalimumab en ustekinumab, maar er zijn te weinig gegevens over de veiligheid op lange termijn.
Het BCFI is van oordeel dat risankizumab een bruikbare optie is voor de behandeling van psoriasis, maar niet de eerste keuze biologische behandeling is, gezien het gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn.

Risankizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine 23.

Indicatie volgens de SKP. Risankizumab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Doeltreffendheid. Risankizumab lijkt doeltreffender dan placebo, dan ustekinumab en dan adalimumab voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen[4]. Er zijn echter bijkomende studies nodig om dit te bevestigen.

4 dubbelblind gerandomiseerde en gecontroleerde studies[5] hebben de doeltreffendheid van risankizumab vergeleken met

	sPGA 0 of 1*	PASI 90**
• Placebo (1 studie, n = 507, 16 weken):	83% vs. 7%	73% vs. 2%
• Ustekinumab (2 studies, n = 506 en n = 491, 16 weken, met placebogroep):	87,8% vs. 63% (placebo 7,8%) 83,7% vs. 61,6% (placebo 5,1%)	75,3% vs. 42% (placebo 4,9%) 74,8% vs. 47,5% (placebo 2%)
• Adalimumab (1 studie, n = 605, 16 weken, zonder placebogroep):	83,7% vs. 60,2%	72,4% vs. 47,4%

p < 0,001 voor alle resultaten
*sPGA: static Physician's Global Assessment. 0 = geen laesies; 1 = bijna geen laesies.
** Psoriasis Area and Severity Index. PASI 90 = Percentage patiënten dat ≥ 90% verbetering van de PASI-score bereikt.

Veiligheid. De meest frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, infecties van de bovenste luchtwegen en dermatomycosen. Net als voor de andere biologische geneesmiddelen moeten patiënten geëvalueerd worden op tuberculose-infectie vóór het starten van de behandeling met risankizumab. Er zijn momenteel geen gegevens over de veiligheid van risankizumab op lange termijn.[4,5]

Dosering. De aanbevolen dosis is twee subcutane injecties (2 spuiten per verpakking, 150 mg in totaal) in week 0 en 4, en daarna om de 12 weken. Vóór het injecteren is het aanbevolen om de spuiten 15 tot 30 minuten buiten direct zonlicht (in hun verpakking) op kamertemperatuur te laten komen.[4]

Kostprijs. Twee injecties kosten 3.180,17 €.

Nieuwigheden in de oncologie

inotuzumab ozogamicine (Besponsa®,▼)

Plaatsbepaling. Inotuzumab ozogamicine (Besponsa®, hoofdstuk 13.6., weesgeneesmiddel) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen CD22, gekoppeld aan een cytotoxisch antibioticum, dat gebruikt wordt in monotherapie voor de behandeling van gerecidiveerde of refractaire precursor-B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij volwassenen.

Veiligheid. Inotuzumab ozogamicine kan hematologische toxiciteit (bv. trombocytopenie, neutropenie), gastro-intestinale stoornissen en infusiegerelateerde reacties uitlokken, hoewel minder frequent dan andere chemotherapieën met dezelfde indicatie. Andere frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, infecties, stijging van de leverenzymen, veno-occlusieve leverziekte en bloedingen, onder meer ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (1%) en het spijsverteringsstelsel (5%).
Vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste twee weken vóór de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot het herstel van B-lymfocyten na de laatste behandelcyclus.
Inotuzumab ozogamicine kan het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval of in aanwezigheid van risicofactoren (gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, elektrolytstoornissen…) [zie ook Repertorium, Inleiding 6.2.2.]. Daarom is gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen niet aanbevolen.[6,7,8]

Kostprijs. Eén flacon kost 10.568 €.

Schrappingen

olaratumab

Het antitumorale middel **Lartruvo®** (hoofdstuk 13.6.), op basis van olaratumab, wordt uit de markt genomen wegens gebrek aan therapeutische doeltreffendheid. Dit weesgeneesmiddel werd in combinatie met doxorubicine gebruikt voor de behandeling van bepaalde sarcomen van de weke delen. Het bedrijf heeft een mededeling (DHPC) verstuurd met meer informatie over de reden van deze terugtrekking.

Andere wijzigingen

Beperkte beschikbaarheid van amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik (Clamoxyl inj./inf. oploss.®)

De specialiteit op basis van amoxicilline i.m./i.v. (Clamoxyl inj./inf. oploss.®) is slechts beperkt beschikbaar, en dit tot eind 2019. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en het RIZIV geven daarom aanbevelingen voor ziekenhuisapothekers en artsen-specialisten in ziekenhuizen. Amoxicilline parenteraal kan worden ingevoerd uit het buitenland (voorschrift op naam van de patiënt en artsenverklaring zijn noodzakelijk), maar wordt in dat geval niet terugbetaald.
Lees het bericht van 08/07/2019 van het FAGG

Commentaar van het BCFI
Het is te betreuren dat belangrijke geneesmiddelen zoals amoxicilline i.m./i.v. beperkt of (tijdelijk) niet beschikbaar zijn. Het beschikbaar stellen van deze geneesmiddelen situeert zich nochtans binnen de maatschappelijke verantwoordelijkheden van de farmaceutische industrie.
In verband met invoer van geneesmiddelen uit het buitenland, zie Folia september 2013.

Terugbetaling stollingsfactoren

Vanaf 1 juli 2019 zijn de vergoedingsvoorwaarden gewijzigd voor een groot deel van de stollingsfactoren in de behandeling van bloedingen veroorzaakt door een gebrek aan stollingsfactoren. Om de vergoeding van deze geneesmiddelen te krijgen, moeten de patiënten voortaan een arts-specialist in een referentiecentrum voor hemofilie raadplegen. Meer info op de website van het RIZIV.

Nieuwe indicaties

dapagliflozine

Dapagliflozine (hoofdstuk 5.1.8.) heeft een nieuwe indicatie gekregen. Het middel mag voortaan ook gebruikt worden voor de behandeling van “onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 1 als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m^2, wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie” (zie SKP). De aanbevolen dosering is 5 mg éénmaal daags.

Specifieke bronnen

1 EMA EPAR-Assessment report Intrarosa®:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf
2 Prastérone alias DHEA (Intrarosa®) et atrophie vulvovaginale. La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 648-651.
3 Prasterone for dyspareunie. The Medical Letter, 2017; 60: 149-150.
4 Risankizumab (Skyrizi) for Psoriasis. The Medical Letter 2019, 3;61:81-3
5 EMA EPAR-Assessment report Skyrizi®:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf
6 Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) – An Antibody-Drug Conjugate for ALL. The Medical Letter, 2018; 60:e90-91.
7 EMA EPAR-Assessment report Besponsa®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf
8 Inotuzumab ozogamicine - Besponsa°. Leucémie aiguë lymphoblastique chez les adultes : des greffes plus fréquentes, mais des effets indésirables mortels, Revue Prescrire 2018 ; 38 : 494-499

Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, online beschikbaar via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- British National Formulary, online versie, laatst geraadpleegd op 10/07/19.

Geneesmiddelenbewaking

Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) en signaal van risico van gangreen van Fournier

Gangreen van Fournier (of necrotiserende fasciitis van het perineum) is een zeldzame, maar zeer ernstige infectie van de externe genitaliën en het perineum. Het vereist een snelle aanpak (breedspectrumantibiotica en chirurgisch debridement). Het gaat gepaard met een significante morbiditeit en mortaliteit. Sinds gliflozinen in 2013 op de markt zijn gekomen, zijn meerdere gevallen tijdens behandeling met deze middelen gemeld.[1-3]
Het EMA heeft in januari 2019 gevraagd om de SKP's aan te passen voor alle middelen van de klasse van de gliflozinen (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, al dan niet in combinatie met metformine) om zo de aandacht te vestigen op deze mogelijke bijwerking.[4] De snelheid van diagnose en aanpak is een sleutelelement in het verminderen van de aan gangreen van Fournier-geassocieerde mortaliteit. Als voorschrijver moet men zich bewust zijn van dat risico. Bij pijn, zwelling, irritatie van de genitaliën of het perineum, vooral als die symptomen gepaard gaan met vermoeidheid, malaise of koorts, en/of de lokale pijn niet in verhouding lijkt te staan tot de zichtbare letsels, dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een necrotiserende fasciitis en is een snelle aanpak vereist.

Specifieke bronnen

1 FDA MedWatch - SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglt2-inhibitors-diabetes

2 EMA/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 01-04 October 2018. 31 October 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-october-2018_en.pdf

3 Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. Ann Intern Med. 2019 May 7. doi: 10.7326/M19-0085.

4 EMA/PRAC/826450/2018. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26-29 November 2018 PRAC. January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.