

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2024

FOCUS

Let op het medicatiegebruik bij een hittegolf! ☀

Hoge buitentemperaturen en hittegolf brengen gezondheidsrisico's mee. Wie heeft het hoogste risico? Welke geneesmiddelen kunnen de negatieve effecten van een hittegolf verder verhogen? En wat kunnen huisartsen en apothekers doen om complicaties te vermijden?

Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 3: tussen de maaltijden ☀

Wat is het beste moment om een geneesmiddel in te nemen? In dit derde artikel van onze Folia-reeks bespreken we een aantal geneesmiddelen die tussen de maaltijden moeten worden genomen: sommige antibiotica, antiparasitaire middelen, antihistaminica, een immunomodulator en melatonine.

Is fezolinetant een alternatief voor hormonale therapie tijdens de menopauze

Fezolinetant is een nieuw niet-hormonaal middel voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze. Na 12 weken is het aantal opvliegers significant verminderd. Het veiligheidsprofiel is nog onduidelijk en moet nog verder onderzocht worden.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: MedicatieQuiz 9 – special ouderenzorg

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- fezolinetant (Veoza®▼)

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- eptinezumab (Vyepti®▼)
- mirikizumab (Omvoh®▼)
- olipudase alfa (Xenpozyme®▼)
- pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼)

**Nieuwigheden in de oncologie**

- niraparib + abirateron (Akeega®)

**Nieuwe sterktes**

- apalutamide (Erleada®)

**Nieuwe indicaties**

- sacubitril + valsartan in de pediatrie (Entresto®)

Terugbetalingen

- bimekizumab (Bimzelx®)

**Stopzettingen van commercialisatie**

- brivudine (Zerpex®)
- erythromycine + benzoylperoxide cutaan (Benzadermine®)
- piroxicam cutaan (Piromed®)
- quinagolide (Norprolac®)
- susoctocog alfa (Obizur®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Denosumab (Prolia®): risico op ernstige hypocalciëmie

Het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA waarschuwt voor een verhoogd risico op ernstige hypocalciëmie bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die behandeld worden met denosumab.

Hyperseksualiteit door mianserine en andere antidepressiva

Bij optreden van hyperseksualiteit bij een patiënt behandeld met mianserine of een ander antidepressivum dat direct werkt op de neuroreceptoren, kan het nuttig zijn de dosis te verminderen of de behandeling te stoppen. Zo kan worden nagegaan of de hyperseksualiteit verdwijnt.

Let op het medicatiegebruik bij een hittegolf!

Kernboodschappen

- Hoge buitentemperaturen en hittegolf brengen **gezondheidsrisico's** mee, onder andere dehydratie en hittedslag, een levensbedreigende situatie.
- **Kwetsbare groepen** moeten extra alert zijn voor dehydratie en hittedslag: onder andere de oudste ouderen en zeer jonge kinderen, personen met onderliggend lijden (cognitieve of psychische aandoeningen, cardiovasculaire en respiratoire aandoeningen), zwangere vrouwen: zie ook Tabel 1.
- Sommige **geneesmiddelen** kunnen dehydratie of een hittedslag helpen uitlokken of de effecten ervan verergeren: diuretica, NSAID's, ACE-inhibitoren en sartanen, antipsychotica, geneesmiddelen met anticholinerge of met serotoninerge eigenschappen. Zie Tabel 2 voor een meer uitgebreide lijst. Het gaat niet alleen om chronische medicatie, maar ook om medicatie die kort of tijdelijk wordt genomen, soms op initiatief van de patiënt zelf, zoals NSAID's bij pijn of koorts of sommige H₁-antihistaminica bij reisziekte.
- **Adviezen voor de huisarts:**
 - **Pro-actief de risicopersonen identificeren** (op basis van risicofactoren en medicatiegebruik) **en op voorhand informeren** over de algemene adviezen bij hitte en over de symptomen van ernstige dehydratie of hittedslag die medische hulp vereisen. Daarbij is het belangrijk niet alleen de risicopersoon, maar ook de **personen in zijn/haar omgeving** (bv. mantelzorgers, verzorgenden en/of verpleegkundigen) te informeren en betrekken.
 - **Tijdens een hittegolf** extra alert zijn voor tekenen van (dreigende) dehydratie bij de risicopersonen, en nakijken **welke medicatie-aanpassingen** kunnen helpen om complicaties door hitte te vermijden.
- **Adviezen voor de apotheker:**
 - Adviezen geven **bij afleveren** van geneesmiddelen die in geval van hittegolf bij (dreigende) dehydratie extra risico's geven.
 - Adviezen geven over de **bewaring** van warmte-gevoelige geneesmiddelen.
- Huisartsen en apothekers kunnen samen afspraken maken over het beleid bij hitte.

Welke risico's bij hitte?

Hoge buitentemperaturen en hittegolf brengen gezondheidsrisico's mee, onder andere warmte-oedeem, zonneshag, dehydratie en hittedslag (syn. hittederoerte). Een hoge luchtvochtigheid verhoogt verder het risico.

Ernstige dehydratie en hittedslag zijn levensbedreigende situaties. Zoals vermeld in Folia april 2022 is er bij een hittedslag sprake van een sterke stijging van de lichaamstemperatuur. Deze sterke verhoging kan leiden tot arteriële hypotensie, functionele nierinsufficiëntie (als gevolg van dehydratie) en, vanaf 42°C, weefselischemie en orgaanfalen: ademhalingsinsufficiëntie, hartstoornissen, convulsies en andere neurologische stoornissen, rhabdomyolyse, nierinsufficiëntie, leverstoornissen.

Welke personen hebben het grootste risico van gezondheidsproblemen bij hittegolf?

Het risico van een individu hangt samen met een combinatie van factoren zoals leeftijd, onderliggend lijden, gedrag en omgevingsfactoren. Tabel 1 vermeldt de personen met een hoog risico van gezondheidsproblemen bij hittegolf.¹⁻³

Tabel 1: personen met hoog risico van gezondheidsproblemen bij hittegolf
--

- Personen > 65 jaar, en **zeker de zeer oudere personen en de kwetsbare ouderen**.
- Kinderen < 5 jaar en **zeker zuigelingen**.
- **Zwangere vrouwen**.
- **Personen met vooraf bestaande aandoeningen**: cardiovasculaire aandoeningen, respiratoire aandoeningen (COPD, astma), obesitas, cognitieve/psychische aandoeningen (depressie, bipolaire stoornis, schizofrenie, dementie...), diabetes, nierziekte, ziekte van Parkinson; personen met mobiliteitsproblemen. Leven in **stedelijke omgeving (met meer luchtvervuiling)** kan het risico verder verhogen bij personen met reeds respiratoire of cardiale aandoeningen.
- Personen die omwille van **braken en diarree** al risico van dehydratie hebben.
- Personen die **fysieke buitenarbeid** verrichten, of **intensief buiten sporten** (bv. lopers, wielrenners).
- Personen die **sociaal geïsoleerd** zijn.
- **Daklozen en vluchtelingen** met bv. niet-behandelde chronische aandoeningen, gebrek aan behuizing en/of ondervoeding.
- Personen met **afhankelijkheid aan alcohol of drugs**.
- Personen die bepaalde **geneesmiddelen** nemen: zie Tabel 2.

Welke geneesmiddelen kunnen de negatieve effecten van een hittegolf nog verhogen?

Naast leeftijd, onderliggend lijden en andere risicofactoren (zie Tabel 1) kunnen ook **geneesmiddelen** extra risico geven bij dehydratie en hittestlag; zie Tabel 2 voor een (niet-exhaustieve) lijst van geneesmiddelen. De tabel is gebaseerd op de informatie in **Folia april 2022 (hittestlag door geneesmiddelen)** en de geneesmiddelen vermeld in bronnen 1 en 2 (zie onderaan).

Let op: het gaat niet alleen om chronische medicatie, maar ook om medicatie die kort of tijdelijk wordt genomen, soms op initiatief van de patiënt zelf, zoals NSAID's bij pijn of koorts of sommige H₁-antihistaminica bij reisziekte.

Tabel 2: geneesmiddelen die dehydratie of een hittestlag kunnen helpen uitlokken of de effecten ervan verergeren (niet-exhaustieve lijst)	
Geneesmiddelen die kunnen leiden tot dehydratie of verstoring van de elektrolytenbalans	• Diuretica, in het bijzonder lisdiuretica • Elk geneesmiddel dat diarree of braken kan uitlokken bv. colchicine, antibiotica, opioïden, laxativa • Cholinerge geneesmiddelen (onder andere de cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer), door verhogen van de zweetproductie
Geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen in geval van dehydratie	• NSAID's (niet gebruiken als er al dehydratie is en best vermijden als er sprake is van diarree, braken of koorts) • Diuretica • ACE-inhibitoren en sartanen • Gliflozinen • Bepaalde immuunsuppressiva zoals ciclosporine
Geneesmiddelen die interfereren met de thermoregulatie	Door een centraal effect: • Antipsychotica • Middelen met serotoninerig effect, zeker de SSRI's en SNRI's; de MAO-inhibitoren; opioïden zoals fentanyl en tramadol maar ook methadon gebruikt in kader van opioïdschuld; Sint-Janskruid (zie Repertorium InL6.2.4. voor een opsomming van nog meer serotoninerig geneesmiddelen). • Sympathicomimetica: o.a. amfetamines, pseudo-efedrine, bupropion, methylfenidaat • Niet-medicamenteuze psychotrope middelen: amfetamines, alcohol, cocaïne, ecstasy Door vermindering van het zweten: • Geneesmiddelen met anticholinerg effect. Het gaat onder andere om butylhyoscinebromide; anticholinergica gebruikt bij blaasfunctiestoornissen; anticholinergica bij de ziekte van Parkinson; bepaalde antidepressiva (vooral tricyclische antidepressiva en paroxetine); bepaalde H₁-antihistaminica; bepaalde antipsychotica [zie Repertorium Inleiding 6.2.3. voor een opsomming van nog meer anticholinerge geneesmiddelen]. • β-blokkers • Diuretica • De anti-epileptica topiramaat en zonisamide Door verhogen van het basaal metabolisme: • Levothyroxine

Geneesmiddelen die de arteriële bloeddruk verlagen (risico van hypotensie)	Alle antihypertensiva, anti-anginosa
Geneesmiddelen die de alertheid verminderen	Bv. benzodiazepines en Z-drugs, opioïden
Geneesmiddelen die lactatacidose en/of hypo- of hyperglykemie kunnen uitlokken in geval van dehydratie	Antidiabetica zoals metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, insuline, gliflozinen
Geneesmiddelen waarvan de plasmaspiegels wijzigen in geval van dehydratie (risico van intoxicatie)	Lithium, digoxine, anti-epileptica

Adviezen

Deze adviezen zijn vooral gebaseerd op de informatie “Medicatiegebruik en dreigende dehydratie bij hitte” (Nederlands Huisartsen Genootschap)¹ en op informatie van *Gezondheid en wetenschap* (zie Bronnen voor het grote publiek).

Wat kan de huisarts doen?

- De huisarts kan **pro-actief de risicopersonen identificeren** (op basis van risicofactoren en medicatiegebruik) **en op voorhand informeren** over de algemene adviezen bij hitte en over de symptomen van ernstige dehydratie of hittestlag die medische hulp vereisen (zie verder). Daarbij is het belangrijk niet alleen de risicopersoon, maar ook de **personen in zijn/haar omgeving** (bv. mantelzorgers, verzorgenden en/of verpleegkundigen) te informeren en betrekken.
- De huisarts kan **tijdens een hittegolf** extra alert zijn voor tekenen van (dreigende) dehydratie bij de risicopersonen, en nakijken **welke medicatie-aanpassingen** kunnen helpen om complicaties door hitte te vermijden (zie verder).
- Huisartsen en apothekers kunnen samen afspraken maken over het beleid bij hitte (zie “Wat kan de apotheker doen?”).

Wat kan de apotheker doen?

- De apotheker kan adviezen over hitte geven bij **afleveren** van geneesmiddelen die in geval van hittegolf bij (dreigende) dehydratie extra risico's geven.
- De apotheker kan adviezen over de **bewaring** van hitte-gevoelige geneesmiddelen geven.
- Huisartsen en apothekers kunnen samen afspraken maken over het beleid bij hitte (zie “Wat kan de huisarts doen?”).

Algemene adviezen bij hitte

Bij een hittegolf is het belangrijk dat de risicopersonen de algemene adviezen respecteren:

- meer dan normaal te drinken, minstens 2 liter per dag; in geval van braken, drinken in kleine beetjes; alcohol en coffeïne-rijke dranken vermijden;
- zoveel mogelijk lichamelijke inspanning vermijden, in bijzonder tijdens de warmste uren van de dag (11-22u);
- zich tegen de zon beschermen door hoed of pet en lichte kleding;
- voor een koele woonomgeving (zonwering, ventileren, airconditioning) zorgen.

Het is belangrijk om risicopersonen en de personen in zijn/haar omgeving te informeren over de symptomen van ernstige dehydratie of hittestlag die medische hulp vereisen.

- Zie de patiëntenrichtlijn **Acute hitteziekten** (Gezondheid en Wetenschap) voor de symptomen van hitte-gerelateerde aandoeningen: uitdroging, hitte-uitputting door dehydratie en hittestlag.
- Zie **Eerste hulp bij hittestlag** (Gezondheid en wetenschap).
- Zie **Eerste hulp bij uitdroging** (Gezondheid en Wetenschap).

Medicatie-aanpassingen bij (dreigende) dehydratie

Bij een (voorspelde) hittegolf kan voor de risicogeneesmiddelen de dosis verminderd worden of kan de behandeling tijdelijk worden gestopt. **Enkele praktische adviezen bij (dreigende) dehydratie¹:**

- **RAS-remmers (ACE-inhibitoren, sartanen)** tijdelijk halveren en **diuretica** tijdelijk stoppen bij patiënten met chronische nierschade (bij patiënten met ook hartfalen het **lisdiureticum** tijdelijk halveren).
- **NSAID's** tijdelijk stoppen bij patiënten met chronische nierschade.
- **Antidiabetica**
 - **metformine** en/of **gliflozine** en/of **glimepiride** tijdelijk stoppen (**gliclazide** alleen staken als naast dehydratie de koolhydraatname sterk verminderd is) *[nota van de redactie: referentie 1 geeft geen advies over de noodzaak van dosisaanpassing van glibenclamide en gliquidon. Ook voor deze middelen overwegen om ze tijdelijk te stoppen of de dosis aan te passen, zeker als de koolhydraatname sterk verminderd is.]*
 - **(middellang werkende) insuline** niet stoppen (ook niet als de patiënt minder voedsel inneemt), wel dosisaanpassing overwegen in functie van de glucosewaarden. Bij geen of zeer weinig voedselname kan overwogen worden **snelwerkende insuline** tijdelijk te staken.
 - Er wordt aangeraden om meerdere keren per dag glucose te bepalen.
- **Kaliumverhogende geneesmiddelen** (bv. RAS-remmers, kaliumsparende diuretica) tijdelijk minderen of stoppen.
- **Antihypertensiva** tijdelijk stoppen om hypotensie te vermijden.
- Voor de inschatting van de noodzaak van medicatie-aanpassing kan snellere opvolging van de risico's van geneesmiddelen aangewezen zijn:
 - **Kalium bepalen** bij verhoogde kans op hyperkaliëmie: ouderen ≥ 75 jaar (hoe hoger de leeftijd, hoe groter het risico), patiënten met verminderde nierfunctie, patiënten die **kaliumverhogende geneesmiddelen** (bv. RAS-remmers, kaliumsparende diuretica) nemen;
 - **Natrium bepalen** bij ouderen ≥ 75 jaar (hoe hoger de leeftijd, hoe groter het risico) die **SSRI's** nemen om hyponatriëmie te vermijden;
 - **Lithiumspiegels bepalen** om intoxicatie te vermijden.

Er moet ook gedacht worden aan de risico's van **geneesmiddelen die tijdelijk en op eigen initiatief worden genomen**. Zo worden bijvoorbeeld NSAID's best vermeden, zeker bij intense fysieke inspanningen in warm weer.

Voor de **aanpak van dehydratie** verwijzen we naar de NHG-Behandelrichtlijn "Misselijkheid en braken" (december 2022) en het Repertorium 3.6. > Plaatsbepaling > Rehydratie.

Opletten voor de bewaring van warmte-gevoelige geneesmiddelen.

Veel geneesmiddelen moeten bewaard worden bij een temperatuur $< 25^{\circ}\text{C}$. Zeker bij een hittegolf moet gecontroleerd worden of de bewaarplaats voldoende koel en droog is en niet blootgesteld is aan direct zonlicht. Geneesmiddelen niet bewaren in of op plaatsen die heel warm kunnen worden (bv. in de auto of op een vensterbank). Geneesmiddelen mogen enkel in de koelkast bewaard worden wanneer dit expliciet wordt vermeld in de SKP of bijsluiter.

Bepaalde farmaceutische vormen zijn gevoelig aan warmte: suppo's, ovulen, crèmes, zalven. Als het uitzicht van het product sterk veranderd is door blootstelling aan de hitte, wordt het product best niet meer gebruikt (Vidal, ansm).

Specifieke bronnen

¹ NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap). Medicatiegebruik en dreigende dehydratie bij hitte.

² UK Health Security Agency. Gov.uk. Supporting vulnerable people before and during hot weather: healthcare professionals

Guidance. Updated 21/03/2024.

3 WHO. Heat and health in the WHO European Region: updated evidence for effective prevention Februari 2021 | Guidance.

Bronnen voor het grote publiek

- Gezondheid en wetenschap. Acute hitteziekten. Patiëntenrichtlijn. Laatst aangepast op 12/08/2020
- Gezondheid en wetenschap. Eerste hulp bij hittestlag. Laatst aangepast op 02/08/2022
- Gezondheid en wetenschap. Eerste hulp bij uitdroging. Laatst aangepast op 21/08/2023
- Vlaanderen. warmedagen.be
- Wanda.be Zonnesteek en zonnslag (hitteberoerte). Laatst geraadpleegd op 13/05/2024
- Apotheek.nl. Hitte en medicijnen. Klik hier.
- Thuisarts.nl. Omgaan met warm weer. Klik hier.
- Infos-Patients Prescrire. Vague de chaleur: attention aux médicaments. Prescrire – mai 2022.
- <https://www.gov.uk/government/publications/beat-the-heat-hot-weather-advice/beat-the-heat-keep-cool-at-home-checklist>
- Vidal : Médicaments et vague de chaleur
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.

Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 3: tussen de maaltijden

In het eerste Folia-artikel in deze reeks hadden we het over geneesmiddelen die (*'s ochtends*) op een lege maag moeten worden ingenomen. Het tweede Folia-artikel ging over geneesmiddelen die bij de maaltijd moeten worden genomen.

In dit artikel bekijken we geneesmiddelen die **tussen de maaltijden** moeten worden genomen. Dit artikel is niet exhaustief, het behandelt vaak gebruikte geneesmiddelen.

We bespreken bepaalde antibiotica, antiparasitaire middelen, antihistaminica, een immunomodulator en melatonine.

Antibiotica

Fosfomycine

Voeding vertraagt de resorptie van fosfomycine en zou de maximale concentratie ervan kunnen verlagen.

Fosfomycine moet daarom worden toegediend **2 tot 3 uur voor of na het eten**.^{1,2}

Fosfomycine wordt bij voorkeur ingenomen **vlak voor het slapengaan** en **na het legen van de blaas** (SKP).

Tetracyclines

De resorptie van tetracyclines is verlaagd bij gelijktijdige inname van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten. Gewoonlijk is een interval van enkele uren tussen de innames geïndiceerd¹ (zie 11.1.3. Tetracyclines).

Meestal wordt aanbevolen om tetracyclines 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd in te nemen. De absorptie van doxycycline en minocycline wordt echter slechts in beperkte mate beïnvloed door voedsel (o.a. melk en melkproducten). Lymecycline wordt niet beïnvloed door de inname van melk of melkproducten.

Daarom kan het bij maagstoornissen met een maaltijd worden toegediend (SKP).¹

Wegens het risico op ulceratie en irritatie van de slokdarm worden tetracyclines toegediend in hun geheel, **met een grote hoeveelheid vloeistof en in een zittende of rechtopstaande houding**. De persoon mag niet gaan liggen binnen het halfuur na de inname.^{2, 6}

Fluorochinolonen

De inname van voedsel (vooral melk en melkproducten) en van ijzer-, aluminium- en magnesiumzouten kan de resorptie van fluorochinolonen verminderen door de vorming van onoplosbare complexen.^{1, 3} (zie 11.1.5. Chinolonen)

Melk en melkproducten verlagen de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin, maar niet die van moxifloxacin.¹

Fluorochinolonen moeten dus **minstens 2 uur voor ijzer-, calcium- en magnesiumzouten of melkproducten** worden toegediend.¹

Voor moxifloxacin moet een interval van ongeveer 6 uur worden aangehouden tussen de inname van specialiteiten met ijzer-, calcium- en magnesiumzouten (SKP).

Penicillines

Flucloxacilline

De resorptie van flucloxacilline wordt verlaagd door de aanwezigheid van voedsel in de maag.³

Flucloxacilline moet worden ingenomen **1 uur voor of 2 uur na een maaltijd** (SKP), om de resorptie ervan te verbeteren.¹

Rifampicine

Voedsel vertraagt en vermindert de resorptie van rifampicine.^{1,3} Rifampicine moet worden ingenomen **30 minuten voor of 2 uur na een maaltijd** (SKP).

Antiparasitaire middelen

Ivermectine

De biologische beschikbaarheid van ivermectine wordt duidelijk en onvoorspelbaar verhoogd door de inname van voedsel.¹ Ivermectine moet dus worden toegediend **minstens 2 uur voor of 2 uur na** de inname van voedsel (SKP).

Antihistaminica

Bilastine

Voedsel verlaagt de biologische beschikbaarheid van bilastine.¹ Bilastine moet worden toegediend **een uur voor of twee uur na de inname van voedsel of fruitsap** (SKP).

Immunomodulatoren

Azathioprine

Melk en melkproducten kunnen leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van azathioprine.² Azathioprine mag niet worden ingenomen met melk of melkproducten. Het moet worden toegediend **1 uur voor of 3 uur na de inname van melk of melkproducten** (SKP) (zie 12.3.1.2. Azathioprine).

De toediening van azathioprine vlak na een maaltijd kan de resorptie ervan verlagen. Misselijkheid die wordt veroorzaakt door azathioprine, kan echter worden verlicht door azathioprine in te nemen tijdens een maaltijd.² Azathioprine moet altijd op dezelfde manier worden toegediend, met voedsel of op een nuchtere maag (SKP). Op deze manier kan de mogelijke invloed op de resorptie worden gecorrigeerd door de dosis aan te passen op basis van de bepaling van de serumspiegel.

Melatonine

Melatonine, *in de vorm van een preparaat met normale afgifte*, moet worden ingenomen **2 uur voor of 2 uur na een maaltijd** (idealiter minstens 3 uur na de maaltijden bij personen met een significant verminderde glucosetolerantie of met diabetes).^{2,6} De inname van voedsel kan immers de variabiliteit van de maximale concentratie gevoelig vergroten (SKP). Dit geldt niet voor de vormen met *verlengde afgifte*.

Elk geneesmiddel op het juiste moment: samenvatting.

Toediening ('s ochtends) op een lege maag	Toediening bij de maaltijd	Toediening tussen de maaltijden
---	----------------------------	---------------------------------

• Protonpompinhibitoren (PPI's) <i>Het is belangrijk een maaltijd te eten na het innemen van een PPI.</i> • Ijzer <i>1 uur voor of 2 uur na de maaltijd (of tijdens de maaltijd in geval van maag-darmproblemen). Wacht 2 tot 3 uur met de inname van bisfosfonaten, levodopa, levothyroxine, chinolonen, tetracyclines, calcium of antacida.</i> • Levothyroxine <i>30 minuten voor het ontbijt, of 60 minuten ervoor als het ontbijt zuivel- of sojaproducten bevat. Wacht 3 tot 4 uur met de inname van ijzer, magnesium, calcium of antacida.</i> • Bisfosfonaten <i>Wacht ten minste 30 minuten met de inname van voedsel, drank, calcium of andere geneesmiddelen.</i>	• Amoxicilline + clavulaanzuur • Nitrofurantoïne <i>Bij voorkeur tijdens de maaltijd, met voedsel, melk of yoghurt.</i> • Metronidazol <i>Drink geen alcohol tijdens de behandeling of gedurende ten minste 24 uur na het stoppen van de behandeling.</i> • Itraconazol harde capsules <i>Neem itraconazol in met een zure drank als de zuurtegraad van de maag verlaagd is (door het gebruik van PPI's, antacida, enz.).</i> • Anti-inflammatoire middelen <i>Neem uit voorzorg in met een maaltijd om het risico op maagirritatie te verminderen.</i> • Metformine <i>Vermijd overmatig alcoholgebruik wegens het verhoogde risico op melkzuuracidose.</i> • Langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden en gliniden <i>Vlak voor of tijdens een maaltijd, meestal het ontbijt.</i> • Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden en gliniden <i>20 tot 30 minuten voor de maaltijd.</i>	• Fosfomycine <i>2 tot 3 uur voor of na de inname van voedsel en bij voorkeur bij het slapengaan, na het legen van de blaas.</i> • Tetracyclines <i>Met een interval van enkele uren tussen het innemen van tetracyclines en ijzer-, calcium- en magnesiumzouten. Met een grote hoeveelheid vloeistof, zittend of rechtopstaand.</i> • Fluorochinolonen <i>Minstens 2 uur voor ijzer-, calcium- en magnesiumzouten of melkproducten.</i> • Flucloxacilline <i>1 uur voor of 2 uur na een maaltijd.</i> • Rifampicine <i>30 minuten voor of 2 uur na een maaltijd.</i> • Ivermectine <i>Minstens 2 uur voor of 2 uur na de inname van voedsel.</i> • Bilastine <i>Een uur voor of twee uur na de inname van voedsel of fruitsap.</i> • Azathioprine <i>1 uur voor of 3 uur na de inname van melk of melkproducten.</i> • Melatonine met normale afgifte <i>2 uur voor of 2 uur na een maaltijd.</i>
---	---	---

Specialiteitsnamen:

- Azathioprine: Azathioprin(e), Imuran® (zie Repertorium).
- Bilastine: Bilastine(e), Bellozal® (zie Repertorium).
- Ciprofloxacin: Ciprofloxacin(e), Ciproxine® (zie Repertorium).
- Doxycycline: Doxycycline(e), Efracea®, Vibratab® (zie Repertorium).
- Flucloxacilline: Floxapen®, Staphycid® (zie Repertorium).
- Fosfomycine: Monuril® (zie Repertorium).
- Ivermectine: Ivermectin Substiphar® (zie Repertorium).
- Levofloxacin: Levofloxacin(e), Tavanic® (zie Repertorium).
- Lymecycline: Tetralysal® (zie Repertorium).
- Melatonine met normale afgifte: Melatonine Pharma Nord®, Noxarem Melatonine® (zie Repertorium).
- Minocycline: Klinotab®, Mino-50®, Minocycline EG®, Minotab® (zie Repertorium).
- Moxifloxacin: Avelox®, Moxifloxacin(e) (zie Repertorium).
- Rifampicine: Rifadine® (zie Repertorium).

Bronnen

- 1 Stockley's Drug Interactions, geraadpleegd op 22 april 2024.
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, geraadpleegd op 22 april 2024.
- 3 Martindale – The Complete Drug Reference, geraadpleegd op 22 april 2024.
- 4 DynaMed, geraadpleegd op 22 april 2024.
- 5 NHS, Why must some medicines be taken with or after food?, geraadpleegd op 22 april 2024.
- 6 BNF, <https://www.medicinescomplete.com/#/browse/bnf>, geraadpleegd op 22 april 2024.

Is fezolinetant een alternatief voor hormonale therapie tijdens de menopauze

Kernboodschap

De SKYLIGHT 1 studie is een industrie gesponsorde studie die de veiligheid en werkzaamheid van fezolinetant, een nieuw niet-hormonaal middel dat de neurokinine 3-receptor blokkeert ter hoogte van de hypothalamus, bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (opvliegers) bij 522 vrouwen in de menopauze onderzocht. De resultaten tonen aan dat fezolinetant significant de frequentie en ernst van opvliegers vermindert in vergelijking met placebo na 12 weken. Bijwerkingen van behandeling met fezolinetant waren onder andere hoofdpijn, buikpijn, diarree en reversibele stijging van leverenzymen, met slechts zelden ernstige bijwerkingen¹⁻³.

De veiligheid moet nog verder worden opgevolgd, omdat dit slechts bij een klein aantal patiënten en voor een vrij korte termijn is onderzocht. Direct vergelijkend onderzoek met hormonale substitutietherapie (HST) ontbreekt.

Waarom is deze studie belangrijk?

Vasomotorische symptomen (ook gekend als flushes/opvliegers) zijn één van de hoofdsymptomen van de menopauze. De prevalentie van matig tot ernstige opvliegers was 24% bij vrouwen tussen 50 en 54 jaar in de Women's Health Initiative Studie⁵. Andere studies suggereren dat tijdens de perimenopauze de prevalentie van vasomotorische symptomen kan oplopen tot 80%².

Dagelijkse last van opvliegers kan negatieve effecten hebben op de levenskwaliteit en tot slaapstoornissen, vermoeidheid, angst en depressie leiden².

Hoewel hormoontherapie met oestrogenen een bewezen effectieve behandeling is, kan deze onder andere omwille van contra-indicaties niet bij iedereen worden gestart (zie 6.3. Menopauze). In een wereldwijde enquête uit 2021 bleek dat veel vrouwen (9% in de Verenigde Staten, 12% in Europa en 8% in Japan) omwille van contra-indicaties niet in aanmerking komen voor hormoontherapie. Daarnaast vermijden veel vrouwen hormoontherapie op basis van persoonlijke keuze (54% in de Verenigde Staten, 56% in Europa en 79% in Japan)⁶.

Er blijft dan ook een behoefte aan niet-hormonale alternatieven voor vrouwen die hun opvliegers willen aanpakken.

Fezolinetant is een selectieve neurokinine 3-receptor (NK3R)-antagonist die inwerkt op het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus.



Tijdens de menopauze veroorzaken schommelende oestrogeenconcentraties verstoringen in neurokinine-3-gemedieerde processen in de hypothalamus. Deze verstoringen resulteren in een disbalans in het thermoregulatiecentrum, wat leidt tot opvliegers, transpiratie en koude rillingen. Fezolinetant blokkeert de binding van bepaalde neurokininen, waardoor de verstoring van het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus wordt verminderd.

In dit artikel wordt de SKYLIGHT 1 studie besproken waarvan de resultaten in de Lancet gepubliceerd werden².

Opzet van de studie

De SKYLIGHT 1-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie die de werkzaamheid van fezolinetant 30 mg per dag of 45 mg per dag versus placebo onderzocht gedurende 12 weken. De studie werd uitgevoerd bij vrouwen tussen 40 en 65 jaar die dagelijks gemiddeld zeven of meer matige tot ernstige opvliegers hadden, dus bij vrouwen met behoorlijk veel klachten.

Alle vrouwen hadden vóór inclusie ten minste 12 maanden spontane amenorroe of amenorroe gedurende ten minste 6 maanden met een FSH > 40 IU/L, ofwel bilaterale oöforectomie.

Het primaire samengestelde eindpunt van de studie was de werkzaamheid van fezolinetant versus placebo wat betreft de **frequentie én ernst** van matige tot ernstige vasomotore symptomen na 4 en 12

weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren evaluatie van de slaapkwaliteit, kwaliteit van leven en veiligheid. Deze eindpunten werden gemeten met behulp van elektronische dagboeken. Er was ook een extensiestudie van 40 weken voor evaluatie van de veiligheid, waarbij 152 deelnemers die initieel onder placebo stonden geblindeerd werden toegewezen aan een behandelgroep met fezolinetant (30 of 45 mg). De extensiestudie was dus niet placebogecontroleerd maar wel geblindeerd.

Resultaten in het kort

Tussen juli 2019 en augustus 2021 werden 522 vrouwen opgenomen in de studie (175 in de placebogroep, 173 in de fezolinetant 30 mg groep en 174 in de fezolinetant 45 mg groep).

- In de groep die **fezolinetant 30 mg** kreeg, daalde de gemiddelde **frequentie van matige tot ernstige vasomotorische symptomen** van 10,7 events naar 5,4 events per dag (-48%) op week 4 en naar 3,8 events per dag (-56%) op week 12. In de **fezolinetant 45 mg** groep was er een vergelijkbare afname, met een vermindering van 10,4 events naar 5,2 events per dag (-51%) op week 4 en naar 4,1 events per dag (-61%) op week 12. De placebogroep vertoonde een vermindering van symptomen van 10,5 events naar 7,3 events per dag (-30%) op week 4 en naar 6,9 events per dag (-35%) op week 12.
- Fezolinetant verminderde significant **de ernst van vasomotorische symptomen** ($p = 0,002$ voor fezolinetant 30 mg en $p = 0,007$ voor fezolinetant 45 mg) op week 12.
- De verbetering in frequentie en ernst van matige tot ernstige vasomotorische symptomen werd al na 1 week behandeling waargenomen ($p < 0,001$ voor frequentie en $p = 0,006$ voor ernst voor beide doses fezolinetant versus placebo) en werd aangehouden gedurende de behandelperiode van 12 weken.
- Ongewenste effecten** werden gemeld door 37 % van de vrouwen in de fezolinetant 30 mg groep, 43 % in de fezolinetant 45 mg groep en 45 % in de placebogroep. Hoofdpijn was de meest voorkomende klacht (incidentie van 5 tot 7 %). Ernstige ongewenste effecten waren zeldzaam (4 gevallen op ongeveer 350 vrouwen behandeld met fezolinetant) en divers (Zie meer info).



De 5 geregistreerde ernstige ongewenste effecten:

- Gestoorde leverfunctietesten ($n=2$) in de fezolinetant 30 mg groep;
- Paresthesie ($n=1$) in de fezolinetant 45 mg groep;
- Varices ($n=1$) in de fezolinetant 45 mg groep;
- Cholelithiasis ($n=1$) in de placebo groep

- Leverenzymverhogingen** werden waargenomen bij sommige deelnemers (zowel bij de placebo-als de behandelingsgroep), maar waren over het algemeen asymptomatisch en verdwenen tijdens of na de behandeling. Bij 2 vrouwen gaf de stijging van de leverenzymen aanleiding tot het definitief stopzetten van de medicatie.
- In een extensiestudie van 40 weken behielden de vrouwen hun behandeling en werd de placebogroep gesplitst en geblindeerd willekeurig toegewezen aan fezolinetant 30 mg of fezolinetant 45 mg. De globale werkzaamheid van fezolinetant bleef behouden tijdens deze periode. Aangezien deze extensiestudie niet meer placebo-gecontroleerd was heeft ze dus minder bewijskracht.
- Betreffende de resultaten over de veiligheid van de behandeling, hadden 63% in de placebo naar fezolinetant 30 mg groep, 49% in de placebo naar fezolinetant 45 mg groep, 62% in de fezolinetant 30 mg groep en 66% in de fezolinetant 45 mg groep ten minste één ongewenst effect, waarvan in totaal 20 ernstige ongewenste effecten (incidentie van 4%).

Commentaar van het BCFI

- In deze dubbelblinde studie gaf behandeling met zowel fezolinetant 30 mg als 45 mg een **significante afname in de frequentie én de ernst van vasomotorische symptomen** na een periode van **12 weken**, in vergelijking met placebo. De relatieve vermindering in frequentie van vasomotorische symptomen varieerde van 56 tot 61% in de behandelgroep in vergelijking met 30 tot 35% bij placebo. Voor fezolinetant 30 mg heeft 1 vrouw extra winst bij behandeling van 5 vrouwen gedurende 12 weken (Number needed to treat, NNT=5). Voor fezolinetant 45 mg bedraagt de NNT=4 bij 12 weken behandeling. De verbetering in symptomen was al in de eerste behandelweek merkbaar en bleef consistent gedurende de volledige behandelperiode.

Na deze Lancetpublicatie verscheen de SKYLIGHT 2 studie, ook een dubbelblinde placebogecontroleerde studie. De SKYLIGHT 2 studie onderzocht ook de effectiviteit en veiligheid van fezolinetant 30 mg en 45 mg. Na 4 weken verminderde de frequentie van symptomen met 51,6% bij 30 mg en 55,2% bij 45 mg, vergeleken met 33,6% voor placebo. Na 12 weken was de vermindering 58,6% bij 30 mg en 64,3% bij 45 mg, vergeleken met 45,4% voor placebo. De NNT na 12 weken behandeling bedraagt 8 voor 30 mg fezolinetant, en bedraagt 6 voor 45 mg fezolinetant⁷.

- Als bedenking geldt dat de absolute vermindering van het aantal symptomen in vergelijking met placebo eerder beperkt is. In de fezolinetant 45 mg groep van de SKYLIGHT 1 studie vermindert het aantal vasomotorische symptomen met slechts 2 tot 2,7 opvliegers per dag, na respectievelijk 4 en 12 weken. De vraag is of dit beperkt verschil klinisch relevant is voor patiënten.
- De ervaring rond het (langdurige) veiligheidsprofiel van fezolinetant is nog heel beperkt en moet verder onderzocht worden:
 - In deze 12 weken durende placebogecontroleerde fase 3 studie waren er weinig meldingen van ernstig ongewenste effecten (5/222), vergelijkbaar met de placebogroep. Een aandachtspunt was de mogelijke toename van leverenzymen tijdens de behandeling. In de SKP wordt geadviseerd om bij vrouwen met een vermoedelijke of bekende leveraandoening de leverfunctie gedurende de behandeling te monitoren. In het artikel van The Medical Letter wordt geadviseerd om de leverfunctie te beoordelen bij de aanvang van de behandeling én 3, 6 en 9 maanden na de aanvang van de behandeling. Het geneesmiddel mag niet worden gestart als de ALT of AST spiegel meer dan 2 maal hoger is dan de normale bovengrens en/of als de bilirubine spiegel verhoogd is¹. In de studie waren er slechts 2 casussen waarbij de stijging van de leverenzymen aanleiding gaf tot het definitief stopzetten van de medicatie. In de meeste gevallen was de stijging van leverenzymen beperkt en reversibel na het stopzetten van de behandeling.
 - In de SKYLIGHT 4 studie een open label studie, die over een periode van 52 weken liep met 1830 deelnemers, vertoonden de fezolinetantgroepen gelijkaardige percentages aan behandeling-gerelateerde ongewenste effecten in vergelijking met placebogroep (64,1% in de placebogroep, 67,9% in de fezolinetant 30 mg-groep en 63,9% in de fezolinetant 45 mg-groep)⁸. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met de cijfers van de extensie studie van de SKYLIGHT 1 studie.
 - In de SKYLIGHT studies werd een lichte toename van neoplasma's waargenomen vergeleken met placebo, vooral van goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's, waaronder cysten en poliepen. De incidentie was laag, maar het veiligheidsprofiel moet verder worden onderzocht. Beoordelingen van de FDA en EMA vonden geen direct verband tussen fezolinetant en het ontstaan van kanker.
 - Zoals alle nieuwe geneesmiddelen kreeg fezolinetant een "black triangle" aanduiding, wat aangeeft dat verdere veiligheidsmonitoring nodig is. Het is dus belangrijk om bij vermoeden van ongewenste effecten ten gevolge van behandeling met fezolinetant deze te melden via het online formulier op de website van het FAGG.
 - In verband met de veiligheid na 52 weken hebben we geen gegevens beschikbaar om hier een uitspraak over te doen.
 - Fezolinetant is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Er zijn dus geneesmiddelinteracties mogelijk met CYP1A2-inhibitoren en -inductoren.
- Er zijn momenteel geen vergelijkende studies tussen fezolinetant en hormoonsubstitutiebehandeling, waardoor een directe vergelijking van hun werkzaamheid niet mogelijk is.
- De aanbevolen dosering (SKP) is eenmaal daags 45 mg fezolinetant.
- Er moet ook rekening gehouden worden met de kostprijs. De behandeling met fezolinetant kost 64,51 euro per maand.
- Rekening houdend met de beperkte gegevens lijkt fezolinetant voorlopig een werkzaam alternatief voor hormonale substitutie bij vrouwen die veel klachten hebben maar het veiligheidsprofiel moet gezien de signalen nauwlettend opgevolgd worden en voorzorgsmaatregelen moeten gerespecteerd worden.

Bronnen

¹ Fezolinetant (Veoza) for menopausal vasomotor symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2023;65(1679):97-99.

doi:10.58347/tml.2023.1679a

² Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with

menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5

3 Prague JK. Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. *Lancet*. 2023;401(10382):1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7

4 Dauxfils J, Beaudart C, Dogné JM. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet*. 2023;402(10413):1623-1625. doi:10.1016/S0140-6736(23)01634-3

5 BMJ Best Practice > Menopause > Epidemiology. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/epidemiology> (Laatst geraadpleegd op 09/01/2024).

6 Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause* 2021; 28: 875–82.

7 Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058

8 Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737-747. doi:10.1097/AOG.0000000000005114

Nieuwe e-learning: MedicatieQuiz 9 – special ouderenzorg

Ouderen hebben vaak verschillende aandoeningen en gebruiken daarvoor meerdere geneesmiddelen tegelijk. Hierdoor lopen ze een groter risico op bijwerkingen en complicaties. Het is dus extra belangrijk dat hun behandeling goed wordt opvolgd door alle betrokken zorgverleners.

Staan er op de medicatielijst geneesmiddelen die niet meer geschikt zijn? Wat zijn de ongewenste effecten van de medicatie? Is er een risico op interactie? Welke parameters hou je best in de gaten? En hoe kan je doseringen aanpassen ?

Test je kennis over farmacotherapie aan de hand van enkele casussen uit de praktijk in deze Medicatiequiz over medicatie bij ouderen. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet, kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links.

De casussen vertrekken meestal vanuit het standpunt van de arts. Ook apothekers kunnen via deze quiz hun kennis versterken over farmacotherapie en het goed gebruik van geneesmiddelen in de praktijk.

Totale duur: 30 minuten.

Accreditatie is voorzien voor artsen, apothekers en ziekenhuisapothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning!

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2024

Nieuwigheden in de eerste lijn

- fezolinetant (Veoza®▼): vasomotorische symptomen van de menopauze

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- eptinezumab (Vyepti®▼): profylaxe van migraine
- mirikizumab (Omvoh®▼): colitis ulcerosa
- olipudase alfa (Xenpozyme®▼🔻): zure-sfingomyelinasedeficiëntie
- pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼): ziekte van Fabry

Nieuwigheden in de oncologie

- niraparib + abirateron (Akeega®): prostaatkanker

Nieuwe sterktes

- apalutamide 240 mg (Erleada®)

Nieuwe indicaties

- sacubitril + valsartan in de pediatrie (Entresto®🔻): chronisch hartfalen bij kinderen

Terugbetalingen

- bimekizumab (Bimzelx®▼) : bepaalde vormen van gewrichtslijden

Stopzettingen van commercialisatie

- brivudine (Zerpex®)
- erythromycine + benzoylperoxide cutaan (Benzadermine®)
- piroxicam cutaan (Piromed®)
- quinagolide (Norprolac®)
- susoctocog alfa (Obizur®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

🔻: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

🔻🔻: contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

🔻🔻🔻: contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 mei op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juli.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 juni aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

fezolinetant (Veoza®▼)

Fezolinetant (Veoza®▼, hoofdstuk 6.3.6.) is een neurokinine 3-receptorantagonist (NK3R-antagonist) die inwerkt op het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze** (synthese van de SKP).

Fezolinetant zorgt voor een **een lichte verlaging van de intensiteit en frequentie van opvliegers** ten opzichte van placebo bij postmenopauzale vrouwen. Het werd **niet beoordeeld voor andere symptomen** van de menopauze en **ook niet vergeleken met andere actieve behandelingen**, waaronder hormonale behandelingen.

Het **veiligheidsprofiel** moet **nog worden bepaald**. Er werden **leverenzymstijgingen** gemeld.¹⁻⁶

Commentaar van het BCFI

We weten niet of fezolinetant een veilig alternatief kan zijn voor vrouwen bij wie hormonale therapie gecontra-indiceerd is.

Het voordeel van de behandeling moet regelmatig beoordeeld worden, aangezien de duur en ernst van de symptomen kunnen variëren.

Over fezolinetant volgt binnenkort een uitgebreider artikel.

Werkzaamheid

- Twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken evalueerden de werkzaamheid van fezolinetant bij postmenopauzale vrouwen tussen 45 en 65 jaar die gemiddeld 7 of meer vasomotorische symptomen per dag hadden, wat meer is dan gemiddeld. Alleen het effect op **de frequentie en de intensiteit** van de opvliegers werd geëvalueerd. Andere symptomen van de menopauze werden niet onderzocht. Fezolinetant in sterktes van 30 en 45 mg per dag was **effectiever dan placebo in het verminderen van de frequentie en intensiteit van vasomotorische symptomen** na 12 weken (gecombineerd primair eindpunt).
 - Afname van de frequentie van vasomotorische symptomen van 48 tot 64% in de fezolinetantgroepen versus 30 tot 45% in de placebogroep.
 - Dagelijkse vermindering met 2-3 episodes van opvliegers versus placebo tot week 12.
 - Deze **verbetering** werd al waargenomen **vanaf de 1^e week** van de behandeling en bleef constant gedurende de volledige duur van de behandeling.¹⁻⁶
- Uit een open-label extensiestudie, waarin de vrouwen uit de placebogroep willekeurig werden toegewezen aan de groep fezolinetant 30 mg of 45 mg en vrouwen in de behandelgroep hun behandeling voortzetten, bleek dat de **effecten aanhielden** gedurende 40 weken.^{1,3-6}
- De studies werden uitgevoerd met een sterkte van 30 en 45 mg, maar alleen 45 mg is op de markt (situatie op 1 juni 2024).⁵

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - Vaak (1-10%): diarree en insomnia (3%), buikpijn, gestegen leverenzymen.⁴
 - In gerandomiseerde gecontroleerde studies werd een lichte toename van gezwellen waargenomen ten opzichte van placebo, met name goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's, waaronder cysten en poliepen. Ondanks de lage incidentie dient dit signaal verder onderzocht te worden.^{1,2,5}
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Fezolinetant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
 - Het gebruik wordt afgeraden tijdens de borstvoeding (uitgescheiden in de moedermelk).
- Interacties
 - Fezolinetant is een substraat van CYP1A2: (zie Tabel 1c. in Inleiding.6.3). Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP1A2-inhibitoren is gecontra-indiceerd volgens de SKP.
- Bijzondere voorzorgen
 - Niet aanbevolen bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen. **Controleer de leverfunctie** in geval van leverziekte.
 - Het veiligheidsprofiel bij borstkanker of hormoonafhankelijke tumoren is niet bekend.
 - Gelijktijdig gebruik van een hormoonsubstitutiebehandeling werd niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen.⁴

Dosering: 45 mg 1x/dag

Kostprijs: De behandeling kost € 64,51 per maand, niet terugbetaald op 1 juni 2024.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

eptinezumab (Vyepti®▼)

Eptinezumab (Vyepti®▼, hoofdstuk 10.9.2.2, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie de **profylaxe van migraine** bij volwassenen die minstens 4 migrainedagen per maand hebben (synthese van de SKP)¹. Sterktes van 100 mg en 300 mg werden beoordeeld in de studies, maar enkel 100 mg wordt in België gecommercialiseerd (situatie op 1 juni 2024).

Dit is het vierde monoklonale antilichaam dat inwerkt op het *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), dat het ontstaan van migraineaanvallen beperkt. Eptinezumab wordt toegediend als **intraveneuze infusie**, in tegenstelling tot de andere (subcutane) monoklonale antilichamen die op de markt zijn). De infusie vindt **om de 12 weken** plaats in het ziekenhuis.

Volgens de studies is eptinezumab effectief in het **verminderen van het aantal migraineaanvallen met 1 tot 2 dagen per maand versus placebo**. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere monoklonale antilichamen die worden gebruikt voor de profylaxe van migraine (zie Folia augustus 2021). Er zijn meer gegevens nodig om de veiligheid van eptinezumab op langere termijn te beoordelen.

Commentaar van het BCFI

De plaats van monoklonale antilichamen ten opzichte van de andere profylactische behandelingen is nog onduidelijk (zie 10.9.2. Profylactische middelen).

Het is momenteel niet duidelijk welke patiënten het meeste baat zouden hebben bij een behandeling. Men kan zich ook afvragen of de verkregen winst in verhouding staat tot de kostprijs van het geneesmiddel en het feit dat patiënten voor de behandeling naar het ziekenhuis moeten.



Werkzaamheid

Eptinezumab werd geëvalueerd in 2 placebogecontroleerde studies (PROMISE 1: n= 665, patiënten met episodische migraine en PROMISE 2: n=1 072, patiënten met chronische migraine).²⁻⁴

- De patiënten werden gerandomiseerd in verschillende groepen (placebo, eptinezumab 100 mg of eptinezumab 300 mg om de 12 weken gedurende 48 weken (PROMISE 1) of 24 weken (PROMISE 2)). De PROMISE 1-studie omvatte ook een eptinezumab 30 mg-groep.
- Het **primaire eindpunt** was het gemiddelde aantal migrainedagen per maand, vergeleken met de beginmeting, tussen week 1 en 12 in de 2 studies.

Resultaten

- In de **PROMISE 1**-studie daalde het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (gemiddeld 8,6 bij de start) met ongeveer **4 dagen** in de eptinezumabgroepen, tegenover **3 dagen** voor de placebogroep.
- In de **PROMISE 2**-studie daalde het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (gemiddeld 16,1 bij de start) in beide eptinezumabgroepen: met **7,7 dagen** voor de 100 mg-groep en **8,2 dagen** voor de 300 mg-groep, tegenover **5,6 dagen** voor de placebogroep na 12 weken.

Eptinezumab werd ook geëvalueerd in de **DELIVER**-studie. Daaraan namen 891 patiënten deel bij wie andere, eerdere preventieve behandelingen hadden gefaald.

- De patiënten werden gerandomiseerd in verschillende groepen (placebo, eptinezumab 100 mg of eptinezumab 300 mg elke 12 weken).
- Het **primaire eindpunt** was het gemiddelde aantal migrainedagen per maand, vergeleken met de beginmeting, tussen week 1 en 12.

Resultaten

- Het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (gemiddeld 13,8 dagen bij de start van de studie) is gedaald met **4,8 dagen** in de eptinezumab 100 mg-groep, met **5,3 dagen** in de eptinezumab 300 mg-groep en met **2,1 dagen** in de placebogroep.
- De conclusie van de auteurs is dat eptinezumab een behandeloptie zou kunnen zijn voor patiënten bij wie andere profylactische behandelingen falen.

NB : Alleen eptinezumab 100 mg wordt gecommercialiseerd en terugbetaald in categorie b¹ (situatie op 1 juni 2024).

Veiligheid

Ongewenste effecten

- Het vaakst: nasofaryngitis en overgevoeligheidsreacties.
- Ook: infusiegerelateerde reacties en vermoeidheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Wegens de beperkte gegevens is het beter om het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Eptinezumab wordt uitgescheiden in de moedermelk tijdens de eerste dagen na de geboorte en daalt dan tot lage concentraties. Tijdens die beginperiode kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Daarna kan het gebruik van eptinezumab volgens de SKP worden overwogen tijdens de borstvoeding, maar alleen indien nodig.

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte of een voorgeschiedenis van psychiatrische of neurologisch aandoeningen werden uitgesloten van de studies. Voorzichtigheid is vereist bij deze patiënten indien een anti-CGRP monoklonaal antilichaam wordt gebruikt.

Dosering: 100 mg als intraveneuze infusie elke 12 weken.

Kostprijs: € 927, terugbetaald in b¹ (zie voorwaarden en formulier).

mirikizumab (Omvoh®▼)

Mirikizumab (Omvoh®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.8, intraveneus en subcutaan) heeft als indicatie de behandeling van **colitis ulcerosa bij volwassenen** met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie voor, een conventionele of biologische behandeling (synthese van de SKP).

Mirikizumab is de vierde inhibitor van IL-23, maar de enige met als indicatie colitis ulcerosa.

Risankizumab heeft als indicatie de ziekte van Crohn.

Mirikizumab is **effectiever dan placebo in het bereiken van klinische remissie** na 12 en 40 weken bij patiënten die intolerant zijn voor, of onvoldoende reageren op, andere behandelingen. De levenskwaliteit werd niet beoordeeld. Mirikizumab werd niet vergeleken met andere behandelingen.

Het veiligheidsprofiel komt grotendeels overeen met dat van de IL-23-inhibitoren. Gevallen van **hepatotoxiciteit** en **kankers** werden beschreven in de studies.¹⁻³



Werkzaamheid

- Mirikizumab werd beoordeeld in 2 RCT's bij volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende reageerden op, of intolerant waren voor, andere behandelingen (conventionele, biologische, JAK-inhibitoren). De meeste patiënten kregen ook DMARD's (glucocorticoïden, immunomodulatoren of aminosalicylaten).
- Een inductiestudie (n=1281, LUCENT-1) evalueerde de werkzaamheid van mirikizumab 300 mg dat elke 4 weken intraveneus werd toegediend versus placebo gedurende 12 weken.
- Een onderhoudsstudie (n=544, LUCENT-2) omvatte de patiënten met een klinische respons. Deze werden gerandomiseerd en kregen elke 4 weken mirikizumab 100 mg subcutaan of een placebo gedurende 40 weken.
- Meer patiënten met mirikizumab bereikten klinische remissie (primaire eindpunt) na 12 weken (24,2% versus 13,3%, $p < 0,001$, NNT 9) en na 40 weken (49,9% versus 25,1%, $p < 0,001$, NNT 4).
- De levenskwaliteit werd niet beoordeeld in deze studies.²⁻³

Veiligheid

Het veiligheidsprofiel komt grotendeels overeen met dat van de IL-23-inhibitoren.

Ongewenste effecten

- Het vaakst (1-10%): infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn, rash, reacties op de injectieplaats.
- Gevallen van lichte tot matige hepatotoxiciteit en kankers werden beschreven in de studies?

Zwangerschap en borstvoeding

- Er moet effectieve anticonceptie worden gebruikt tot 10 weken na het stoppen van de behandeling.

Bijkomende bijzondere voorzorgen

- Leverenzymen en bilirubine moeten worden opgevolgd.¹

Dosering:

- Inductiebehandeling: 300 mg i.v. in week 0, 4 en 8
- Onderhoudsbehandeling: 200 mg s.c. elke 4 weken

Kostprijs: terugbetaald in b[†] op 1 juni 2024 (zie de voorwaarden en formulieren voor de inductie- en onderhoudsbehandeling)

- 915€ voor 1 flacon concentraat voor oplossing (300 mg/15 ml) voor infusie (behandeling voor 1 maand)

- 2847,14€ voor 6 voorgevulde pennen met oplossing (100 mg/1 ml) voor subcutane injectie (behandeling voor 3 maanden)

olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼)

Olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼, hoofdstuk 20.3, intraveneus) is een weesgeneesmiddel met als indicatie enzymvervangingstherapie voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties van **zure-sphingomyelinasedeficiëntie** (*Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*) type B en A/B bij pediatrische en volwassen patiënten (synthese van de SKP).¹
Van Xenpozyme® is aangetoond dat het de longfunctie verbetert en het volume van de milt verkleint bij volwassenen en kinderen.²

Kostprijs: € 636 voor 4 mg en € 3180 voor 20 mg, terugbetaald in categorie a¹ (zie voorwaarden en formulieren)

pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼)

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼, hoofdstuk 20.3, intraveneus, aflevering in het ziekenhuis) is een vervangingsenzym dat het tekort aan alfa-galactosidase-A opvangt. Het heeft als indicatie de **ziekte van Fabry**.
De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn overgevoeligheidsreacties (inclusief bronchospasmen), vermoeidheid en infusiegerelateerde reacties.^{1,2}

Kostprijs: € 1616, terugbetaald in a¹ op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

Nieuwigheden in de oncologie

niraparib + abirateron (Akeega®)

De associatie niraparib + abirateron (Akeega®, hoofdstuk 13.5.5, oraal, aflevering in het ziekenhuis) heeft als indicatie de behandeling in associatie van castratieresistente **gemetastaseerde prostaatkanker** met BRCA1/2-mutatie (synthese van de SKP).
Niraparib is een PARP-inhibitor die al bestond als monotherapie voor de behandeling van epitheliale eierstok-, eileider- of peritoneumkanker.
Abirateron is een anti-androgeen dat al bestond voor de behandeling in associatie met corticoïden voor de behandeling van gemetastaseerde prostaatkanker.
De associatie niraparib + abirateron in associatie met prednison lijkt **effectiever in het verlengen van de radiologische progressievrije overleving** (primaïr eindpunt), **maar niet de totale overleving** (secundair eindpunt) ten opzichte van abirateron + prednison.
In de studies waren de ongewenste effecten voornamelijk die van niraparib: hematologische toxiciteit, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, hypokaliëmie, insomnia, duizeligheid, dyspneu, rugpijn, artralgie, breuken, verhoogde leverenzymen. Abirateron heeft anti-androgene ongewenste effecten.

Dosering: 200 mg/1000 mg (2 tabl.) 1 x/dag.

Kotprijs: € 4876 voor 56 tabletten, terugbetaald in a¹ op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

Nieuwe sterktes

apalutamide (Erleada®)

Apalutamide (Erleada®, hoofdstuk 13.5.4, oraal, aflevering in het ziekenhuis), gebruikt bij de behandeling van **prostaatkanker**, bestaat nu ook in een sterkte van **240 mg**, naast de reeds bestaande sterkte van 60 mg.

Aangezien de dagelijkse aanbevolen dosis 240 mg is, heeft de nieuwe vorm als voordeel dat **een enkele tablet per dag** volstaat, in plaats van de 4 tabletten die voordien nodig waren.

Kostprijs: € 3101 voor een behandeling van een maand, terugbetaald in ^a! (zie voorwaarden en formulieren).

Nieuwe indicaties

sacubitril + valsartan in de pediatrie (Entresto®)

- Deze associatie heeft als indicatie de behandeling van **kinderen vanaf 1 jaar en adolescenten met chronisch hartfalen** (synthese van de SKP).
- Een studie (PANORAMA-HF) werd uitgevoerd bij 360 kinderen tussen 1 maand en 18 jaar oud met hartfalen door linkerventrikeldysfunctie, om te bepalen of een behandeling met sacubitril + valsartan beter was dan een behandeling met alleen enalapril).
- Na 52 weken **bleek de associatie niet superieur te zijn aan enalapril** op een samengesteld eindpunt van klinische eindpunten (waaronder overlijden, verslechtering van het hartfalen en levenskwaliteit).
- Deze associatie geeft een **risico op hypotensie en angio-oedeem** (zie 1.3.2. Sacubitril/valsartan complex).

Kostprijs: Afhankelijk van de sterkte tussen € 20,54 en € 40,81 voor 60 capsules, terugbetaald in ^b! op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren).

Terugbetalingen

bimekizumab (Bimzelx®)

Bimekizumab (Bimzelx®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.7, subcutaan) wordt nu **terugbetaald in ^b! voor de behandeling van psoriatische artritis, axiale spondylartritis en spondylitis ankylosans**. Het werd al terugbetaald voor de behandeling van psoriasis.

Daarnaast heeft bimekizumab een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van matige tot ernstige **hidradenitis suppurativa** bij volwassenen met een ontoereikende respons op conventionele systemische therapie (synthese van de SKP).¹ Het wordt niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 juni 2024).

Kostprijs: € 1750,73 voor 2 flacons van 160 mg (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulieren).

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

brivudine (Zerpex®)

Brivudine, gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van **zona**, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Volgens BAPCOC is in geval van zona een systemische behandeling met **valaciclovir** of **aciclovir** enkel nodig bij immuungedeprimeerde personen of in geval van zona ophtalmica.

erythromycine + benzoylperoxide cutaan (Benzadermine®)

De associatie van erythromycine en benzoylperoxide, gecommmercialiseerd onder de naam Benzadermine®, is niet meer beschikbaar. Ze had als indicatie in de SKP de behandeling van acne. Andere associaties zijn beschikbaar (zie 15.6.5. Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne). Wanneer een lokaal antibioticum noodzakelijk is bij de **aanpak van acne**, is de eerste keuze volgens BAPCOC een behandeling met clindamycine 1%. De commercialisatie ervan werd onderbroken, maar **erythromycine 2% als magistrale bereiding** (zie TMF) is een alternatief (zie 15.6. Acne).

piroxicam cutaan (Piromed®)

De enige vorm van piroxicam voor cutaan gebruik (Piromed®), een lokaal anti-inflammatoir middel, is niet meer beschikbaar. Volgens de SKP was piroxicam geïndiceerd bij de behandeling van diverse pijn- en ontstekingsstoestanden. Andere anti-inflammatoire middelen voor cutaan gebruik zijn beschikbaar als alternatief (zie 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik).

quinagolide (Norprolac®)

Quinagolide, gebruikt voor de behandeling van **hyperprolactinemie**, is niet meer beschikbaar. Het was het enige niet-ergotderivaat voor die indicatie. Cabergoline is een alternatief (zie ook Hyperprolactinemie-Plaatsbepaling).

susoctocog alfa (Obizur®)

Susoctocog alfa, de enige recombinante factor VIII met als indicatie de behandeling van bloedingen bij **verworven hemofilie A** (met factor VIII-deficiëntie), is niet meer beschikbaar. *Factor VIII bypassing agents* worden in deze indicatie verkozen.

Bronnen

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

Specifieke bronnen

olipudase alfa

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Xenpozyme®. Geraadpleegd op 17 mei 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenpozyme> Geraadpleegd op 21 mei 2024.

pegunigalsidase alfa

1. Elfabrio®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>

niraparib +abirateron

1. Akeega®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
2. TML Med Lett Drugs Ther. 2023 Sep 4;65(1684):e1467 doi10.58347/tml.2023.1684c.

fezolinetant

1. Fezolinetant (Veoza) for menopausal vasomotor symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2023;65(1679):97-99.

doi:10.58347/tml.2023.1679a.

2. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
3. Prague JK. Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. *Lancet*. 2023;401(10382):1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7
4. Veoza®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
5. Veoza®-EPAR_EMA/528775/2023
6. Do Not Use Fezolinetant (Veoza®) for the Treatment of Hot Flashes (Vasomotor Symptoms). *Worts Pills Best Pills*, May 2024.

eptinezumab

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Vyepi®. Geraadpleegd op 14 mei 2024.
2. Eptinezumab for migraine. *Aust Prescr* 2022;45:97-8. First published 29 April 2022.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.030>.
3. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-54. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>
4. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain* 2020;21:120. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01186-3>
5. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta JR, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology* 2021;21:126. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>

mirikizumab

1. Omvoh®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024.
2. *N Engl J Med* 2023;388:2444-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940.
3. *Med Lett Drugs Ther.* 2024 Mar 18;66(1698):46-7doi:10.58347/tml.2024.1698c

sacubitril + valsartan in de pediatrie

1. Entresto®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
2. Entresto®- Assessment Report Variation-EMA/172209/2023

bimekizumab

1. Bimzelx®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Denosumab (Prolia®): risico op ernstige hypocalciëmie

In januari 2024 waarschuwde het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap (FDA) voor een verhoogd risico op ernstige hypocalciëmie bij gebruik van denosumab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, inclusief dialysepatiënten. Dit risico is verder verhoogd in geval van chronische nierschade met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme.

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat in een sterkte van 60 mg/1ml wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose (dosering: 60 mg in 1 subcutane injectie om de 6 maanden). De werking bestaat uit het verminderen van botresorptie in corticaal en trabeculair bot.

Hypocalciëmie is al lange tijd bekend als contra-indicatie en ongewenst effect van denosumab. Om het risico op hypocalciëmie te verminderen, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) meerdere jaren geleden reeds risicobeperkende maatregelen genomen: zie Folia januari 2017.

Waarschuwing van de FDA

In januari 2024 publiceerde het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap (FDA) een waarschuwing (in de Verenigde Staten een "black box warning" genoemd) met betrekking tot een verhoogd risico op **ernstige hypocalciëmie bij het gebruik van denosumab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie** (eGFR<30ml/min/1,73m²), inclusief **dialysepatiënten**^{1,2}. Dit risico is verder verhoogd in geval van **chronische nierschade met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme**. In de Verenigde Staten is de "black box warning" het hoogste waarschuwingsniveau voor een ongewenst effect in de bijsluiters van geneesmiddelen.

De waarschuwing betreft Prolia®, en niet Xgeva (120 mg denosumab/1,7 ml) dat wordt gebruikt in hogere dosering en bij andere therapeutische indicaties.

In verband met het door de FDA aangekaarte risico op ernstige hypocalciëmie heeft het EMA tot nu toe nog geen nieuwe voorzorgsmaatregelen gepubliceerd (situatie op 21/05/2024).

De waarschuwing van de FDA is gebaseerd op twee studies waarbij Prolia® werd gebruikt.

- De eerste studie³ omvatte een populatie van vrouwelijke dialysepatiënten: 1 523 van hen werden behandeld met denosumab en 1 281 met orale bisfosfonaten. Er werd een duidelijk hogere incidentie van ernstige hypocalciëmie vastgesteld bij de dialysepatiënten die werden behandeld met Prolia® in vergelijking met orale bisfosfonaten (41% met denosumab versus 2% met orale bisfosfonaten, na 12 weken).
- De tweede studie⁴ onderzocht het risico op ernstige hypocalciëmie waarvoor een spoedbehandeling nodig was. De bestudeerde populatie bestond uit vrouwen die werden behandeld met ofwel Prolia®, ofwel orale bisfosfonaten, ofwel intraveneuze bisfosfonaten. De populatie werd ingedeeld op basis van het stadium van de chronische nierschade en de aan- of afwezigheid van stoornissen van het fosforcalciummetabolisme secundair aan chronische nierschade. Achteruitgang van de chronische nierinsufficiëntie was geassocieerd met een toename van het aantal episodes van ernstige hypocalciëmie door Prolia®. Combinatie met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme verhoogde het risico op ernstige hypocalciëmie door Prolia®.



Over de tweede studie: De studiepopulatie omvatte 495 269 vrouwen die werden behandeld met denosumab, 899 331 vrouwen die werden behandeld met orale bisfosfonaten en 212 430 vrouwen die werden behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Ernstige hypocalciëmie waarvoor een spoedbehandeling nodig was, werd waargenomen bij 242 vrouwen behandeld met denosumab (218,9/100 000 persoonjaren), 57 vrouwen behandeld met intraveneuze bisfosfonaten (52,1/100 000 persoonjaren) en 20 vrouwen behandeld met orale bisfosfonaten (19,4/100 000 persoonjaren). De toename van het risico op ernstige hypocalciëmie met Prolia® bereikte een piek in week 2 na de toediening en bleef hoog tot week 10 in vergelijking met orale bisfosfonaten. Binnen 30 dagen na het optreden van ernstige hypocalciëmie met Prolia® ontwikkelden 21 patiënten (8,7%) met dit resultaat epileptische aanvallen of hartaritmieën en 8 patiënten (3,3 %) overleden.

Ernstige hypocalciëmie treedt over het algemeen op tussen de tweede en de tiende week na de injectie van denosumab. De hypocalciëmie kan asymptomatisch zijn of zich manifesteren als spierspasmen en krampen, paresthesieën (ter hoogte van de vingers, tenen of rond de mond), verwardheid, epileptische aanvallen, hartaritmieën en ook het overlijden van de patiënt.

Aanbevelingen van de FDA om het risico op ernstige hypocalciëmie te verminderen

- **Voor alle patiënten, inclusief patiënten met ernstige nierinsufficiëntie:**
 - *evalueer de nierfunctie* voordat een behandeling wordt gestart,
 - *informeer patiënten* over het risico op hypocalciëmie en leg uit wat de symptomen zijn,
 - *controleer de calciëmie* tussen de 2^e en 10^e week na de injectie en dien indien nodig snel calcium toe,
 - *behoud een adequate inname* van calcium en vitamine D gedurende heel de behandeling.
- **Enkel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie:**

In overleg met de nefroloog:

 - *selecteer de patiënt zorgvuldig door de geschiktheid van de behandeling te bepalen* op basis van de risicofactoren voor hypocalciëmie: beoordeel de nierfunctie, onderzoek op symptomen van stoornissen van het fosforcalciummetabolisme, en controleer de calciëmie,
 - *controleer en corrigeer* de stoornissen van het fosforcalciummetabolisme, inclusief ook hypocalciëmie, vóór en tijdens de behandeling.

Commentaar van het BCFI

Denosumab wordt veel gebruikt in België en behoort al verschillende jaren tot de top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven (zie Folia februari 2024). Denosumab heeft echter, naast hypocalciëmie, nog een aantal andere ongewenste effecten die niet verwaarloosbaar zijn: een *ernstig "reboundeffect" wanneer met denosumab wordt gestopt* (met een snelle daling van de botdensiteitswaarden en een risico op spontane wervelfracturen), een verhoogd risico op *ernstige infecties* (met name endocarditis of cellulitis), *zeer vaak musculoskeletale pijn, kaakbeenecrose* (of zeldzamer necrose van de uitwendige gehoorgang) en *atypische stressfracturen*.

Op basis van de aanbevelingen van de FDA dient de toediening van denosumab aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie te gebeuren in overleg met de nefroloog, na zorgvuldige selectie van de patiënten en met frequente monitoring.

Specialiteitsnamen

- Denosumab: Prolia® (60mg/1 ml), Xgeva® (120 mg/1 ml) (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 In Brief: Severe Hypocalcemia with Denosumab (Prolia) in Chronic Kidney Disease. The Medical Letter® on Drugs and Therapeutics Volume 66 March 4, 2024, Volume 56 ISSUE No. 1697 p 40

2 Worst Pills, Best Pills 2/01/2024 FDA REQUIRES BOXED WARNING FOR DENOSUMAB (PROLIA) BECAUSE OF AN INCREASED

RISK OF SEVERE HYPOCALCEMIA FOR SOME PATIENTS

3 Bird ST, Smith ER, Gelperin K, et al. Severe hypocalcemia with denosumab among older female dialysis-dependent patients. JAMA. Published online January 19, 2024.

4 Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine prolia (denosumab). January 19, 2024. <https://bit.ly/3l7zGjb>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Hyperseksualiteit door mianserine en andere antidepressiva

Bij optreden van hyperseksualiteit bij een patiënt behandeld met mianserine of een ander antidepressivum dat direct werkt op de neuroreceptoren, kan het nuttig zijn de dosis te verminderen of de behandeling te stoppen. Zo kan worden nagegaan of de hyperseksualiteit verdwijnt.

Mianserine is een **antidepressivum dat direct werkt op de neuroreceptoren**. In *La Revue Prescrire*¹ werden recent 7 gevallen van **hyperseksualiteit** besproken bij patiënten behandeld met mianserine. Het ging om meldingen in Frankrijk. De mediane leeftijd van de patiënten bedroeg 83 jaar. De **symptomen** waren de volgende: spontaan orgasme, toegenomen libido, ongepaste uitspraken, frequenter masturberen, exhibitionisme, verkrachtingspoging en poging om iemand te kussen. De symptomen verschenen 2 dagen tot 7 maanden na starten van mianserine of verhogen van de dosis. Bij alle 7 patiënten verbeterden de symptomen bij stoppen van mianserine of verminderen van de dosis. Vijf patiënten namen andere geneesmiddelen die hyperseksualiteit kunnen uitlokken of hadden andere aandoeningen zoals dementie.

Het is niet duidelijk via welk mechanisme mianserine hyperseksualiteit kan uitlokken. Een zelfde risico is niet uit te sluiten met **de andere antidepressiva die direct werken op de neuroreceptoren: agomelatine, mirtazapine en trazodon**. Voor **trazodon** wordt in de Belgische SKP melding gemaakt van proseksuele eigenschappen (versterking van libido en erectiele potentie), en in de Amerikaanse SKP wordt voor **mirtazapine** een risico van toegenomen libido vermeld. Trazodon en mianserine zijn ook in verband gebracht met priapisme, een medische urgentie [zie Folia oktober 2021].

NB. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving geen meldingen van hyperseksualiteit met mianserine, mirtazapine, trazodon en andere antidepressiva (situatie januari 2024).

Commentaar van het BCFI

- Hoewel het gaat om een zeer zelden gerapporteerd ongewenst effect (en vooral gerapporteerd bij ouderen) dient bij optreden van symptomen van hyperseksualiteit bij een patiënt behandeld met mianserine of een ander antidepressivum dat direct werkt op de neuroreceptoren, het geneesmiddel als oorzaak te worden overwogen. Het kan nuttig zijn de dosis te verminderen of de behandeling te stoppen.
Waarschijnlijk is er een belangrijke onderrapportering: bij ouderen zal hyperseksueel gedrag zelden gelinkt worden aan een geneesmiddel maar eerder aan cognitieve achteruitgang, en wanneer het gaat om mineure effecten zal niet gerapporteerd worden bij een farmacovigilantiedienst.
- Compulsieve gedragsstoornissen, met inbegrip van hyperseksualiteit, zijn ook beschreven met andere geneesmiddelen die inwerken op de hersenfunctie, zoals de antiparkinsonmiddelen (vooral de dopamine-agonisten) [zie ook Folia maart 2019] en aripiprazol [zie ook Folia mei 2017].

Specifieke bron:

1 Miansérine, mirtazapine : hypersexualités La Revue Prescrire 2023;43:910

Specialiteitsnamen:

- Mianserine: Lerivon® (zie Repertorium)

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.