FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2025

NIEUWS

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de ambulante sector in 2023

De totaalkost voor de top 25 neemt elk jaar toe. In 2023 staan drie DOAC's in de top 5. Enkele nieuwkomers waaronder dapagliflozine en de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe. Steeds meer geneesmiddelen in de top 25 worden voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist.

Cannabidiol in magistrale bereiding: wat wijzigt voor de apotheker?

Apothekers moeten zich voor magistrale bereidingen met cannabidiol sinds januari 2025 baseren op de specifieke monografie van de Europese Farmacopee: deze definieert nu de maximale hoeveelheid tetrahydrocannabinol (THC) die de grondstof mag bevatten. We geven enkele details in dit artikel.

VOOR U GELEZEN

Risico op ernstige bradycardie met antiaritmica bij voorkamerfibrillatie

Een onverklaarbare malaise bij een patiënt met voorkamerfibrillatie? Dat zou weleens een ongewenst effect kunnen zijn van de behandeling met antiaritmica, zoals blijkt uit de resultaten van een recente studie.

Hogere doses inhalatiecorticosteroïden niet zonder risico's?

Een studie vindt een dosis-afhankelijke toename van het risico op cardiovasculair events, aritmie, longembolie en pneumonie bij volwassen patiënten met astma die voor het eerst inhalatiecorticosteroïden in (middel)hoge doses voorgeschreven kregen. Wat betekenen deze resultaten?

Appendectomie vs antibiotica bij kinderen met een acute appendicitis

Een recente, gerandomiseerde studie bij kinderen met een acute, ongecompliceerde appendicitis liet zien dat één op de drie kinderen die met antibiotica werden behandeld, binnen een jaar alsnog een appendectomie onderging.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Medicatienazicht, aan de slag!

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- finasteride (Fynzur®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- crovalimab (Piasky®▼)

Nieuwe sterktes

- binimetinib (Mektovi®)

Nieuwe indicaties

- iptacopan (Fabhalta®▼)
- tenecteplase (Metalyse®)
- upadacitinib (Rinvoq®)
- ustekinumab (Stelara®)
- vaccin tegen chikungunya (Ixchiq®▼)
- vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Abrysvo®▼)

Terugbetalingen

- raloxifeen (Evista®)
- feneticilline (Broxil®)

Stopzettingen van commercialisatie

- paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeine®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotecan (Hycamtin®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Gabapentine en pregabaline: risico op heupfracturen

Volgens een recente studie kunnen pregabaline en gabapentine het risico op heupfracturen lichtjes verhogen, vooral bij ouderen met frailty en bij chronisch nierlijden. Wat toont deze studie ons?

Nieuws

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de ambulante sector in 2023

De totaalkost voor de top 25 neemt elk jaar toe. In 2023 staan drie DOAC's in de top 5. Enkele nieuwkomers waaronder dapagliflozine en de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe. Steeds meer geneesmiddelen in de top 25 worden voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist.

Het RIZIV publiceert jaarlijks de **top 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van het RIZIV** voor **terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken**. Hun laatste top 25 gaat over het jaar **2023**.[1]

- Totaal van de RIZIV-uitgaven voor deze top 25: ongeveer 1 142 400 000 euro. Deze totaalkost neemt elk jaar toe (bv. stijging met 11% t.o.v. 2022 (totaalkost toen: 1 030 000 000 euro) en met 19% t.o.v. 2021 (totaalkost toen: 959 000 0000 euro).
- De top 25 omvat 35% van de RIZIV-uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken, en ongeveer 18% van het behandelingsvolume (in DDD).
- Naast deze 25 actieve bestanddelen zijn er nog 697 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector.

Commentaren van het BCFI bij de top 25

- De top 25 laat niet toe om uitspraken te doen over de indicaties waarvoor de geneesmiddelen waren voorgeschreven. Wel geeft de top ons inzicht in het voorschrijfgedrag van artsen. Rationeel voorschrijven betekent dat men een behandeling kiest op basis van wetenschappelijk onderbouwde argumenten over werkzaamheid en veiligheid, maar dat men ook aandacht heeft voor de kostprijs: de aandacht gaat hierbij vanzelfsprekend op de eerste plaats naar de gezondheidswinst (die wordt afgewogen tegen de risico's) voor de patiënt, maar het kostenaspect voor patiënt en gemeenschap is ook belangrijk. De top 25 toont een toenemende kost in de RIZIV-uitgaven van (soms zeer dure) geneesmiddelen in de ambulante sector (exclusief de geneesmiddelen afgeleverd in ziekenhuisapotheek voor ambulant gebruik).
- **Apixaban behoudt de 1ste plaats.** Met **edoxaban** op de 4de plaats en **rivaroxaban** op de 5de plaats staan er in 2023 drie DOAC's bovenaan in de top 25. Samengeteld wordt voor ongeveer 243 miljoen euro terugbetaald aan de 3 DOAC's in de top 25, en dit voor ongeveer 344 300 patiënten (in 2023 dus stijging met 20 miljoen euro en met ongeveer 23 000 gebruikers ten opzichte van de top 25 van 2022). Volgens berekeningen van het RIZIV worden de DOAC's gebruikt in de meerderheid van de anticoagulerende behandelingen (77% in 2023, berekend volgens het aantal DDD) [ter vergelijking: de heparines in 17% van de behandelingen en de vitamine K-antagonisten in 6% van de behandelingen]. Nota: sinds 2024 zijn de eerste generieken van DOAC's beschikbaar gekomen (rivaroxaban, dabigatran; situatie op 20/02/2025), wat een invloed kan hebben op de uitgaven voor de DOAC's in de toekomst. Voor de plaatsbepaling van de DOAC's, zie Repertorium 2.1.2.
- **Zijn nieuw in de top 25:**
  - **Dapagliflozine (plaats 15).** Met empagliflozine dat in 2022 binnenkwam op plaats 25 en in 2023 stijgt naar plaats 10, staan er twee gliflozinen in de top 25. Beide gliflozinen hebben als indicaties in de SKP type 2-diabetes, alsook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Het zijn waarschijnlijk de uitbreidingen van indicatie (en terugbetaling) naar chronisch hartfalen en chronisch nierfalen die mede de oorzaak zijn van de stijging van deze geneesmiddelen in de top 25; deze dateren van 2022 en 2023. Voor de Plaatsbepaling en links naar Folia-artikels, zie Repertorium 5.1.8.
  - **Mepolizumab (plaats 20).** Mepolizumab was de eerste IL-5-inhibitor die gecommercialiseerd werd voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma dat niet reageert op de klassieke onderhoudsbehandeling in hoge dosis. Voor de Plaatsbepaling, zie Repertorium 12.3.2.2.3., Folia augustus 2022 (beoordeling 5 jaar na commercialisering) en Folia september 2020 (onderhoudsbehandeling van astma).
  - **De vaste associatie lamivudine + dolutegravir (plaats 21)**, gebruikt bij HIV-infectie.
  - **De vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe (plaats 23).** Deze associatie heeft als indicaties in de SKP de behandeling van hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, en de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten (zie Repertorium 1.12.9. voor details). Over het toevoegen van ezetimibe aan rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.
- **Zijn verdwenen uit de top 25**: de influenzavaccins, omeprazol, omalizumab en de associatie formoterol + beclometason.
- **Acht op de 25** geneesmiddelen in de top 25 betreffen antidiabetica (dulaglutide semaglutide, empagliflozine, dapagliflozine, metformine, insuline glargine) en hypoliemiërende middelen (atorvastatine en rosuvastatine + ezetimibe).
- **De top 25 bevat een aantal dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt.** Ze worden vooral of uitsluitend door specialisten voorgeschreven. Het gaat om de **TNF-remmers** adalimumab (plaats 2), etanercept, guselkumab en golimumab, de **interleukine-antagonisten** secukinumab en ustekinumab, het bij hemofilie gebruikte monoklonaal

antilichaam **emicizumab** (plaats 3), twee **combinaties van HIV-remmers** (waaronder lamivudine + dolutegravir, zie hoger), **mepolizumab** (zie hoger). In 2023 werden 11 actieve bestanddelen in de top 25 voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist (% van het aantal DDD): het gaat om de hier vermelde "dure" geneesmiddelen en om insuline glargine. Het aantal actieve bestanddelen in de top 25 dat voor meer dan 50% voorgeschreven wordt door een specialist neemt steeds toe: in 2007 waren het er slechts 4 en in 1997 ging het om slechts 1 geneesmiddel.

- **De top 25 bevat ook een aantal minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt.** Deze geneesmiddelen worden vooral door huisartsen voorgeschreven. Daaronder zijn er een aantal "oude bekenden" van de top 25: **atorvastatine**, **metformine** en **pantoprazol**.
  - Pantoprazol (plaats 6) kende meer dan 1,7 miljoen gebruikers in 2023. Voor de Plaatsbepaling van de PPI's zieRepertorium 3.1. PPI's worden op grote schaal en steeds vaker gebruikt, vaak op lange termijn zonder dat het nog nodig is. Het RIZIV is daarom gestart met een **evaluatie** van het voorschrijven van PPI's bij huisartsen: zieFolia januari 2025 en RIZIV-website: klik hier en hier.
- **Semaglutide blijft op de 8ste plaats** (voor ongeveer 60 miljoen euro terugbetaald voor ongeveer 59 000 patiënten [ter vergelijking: 24 miljoen euro voor 28 000 patiënten in 2021, en 41 miljoen euro voor 45 000 gebruikers in 2022). De specialiteiten op basis van semaglutide hebben enkel diabetes type 2 als indicatie in de SKP. De gunstige studieresultaten van semaglutide injectie bij obesitas hebben geleid tot off-label gebruik van de specialiteit Ozempic® [zie Folia april 2023]. Deze specialiteit is al geruime tijd slechts beperkt beschikbaar, en er wordt opgeroepen om de specialiteit voor te behouden voor patiënten met type 2-diabetes.
- **Denosumab** staat al jaren in de top 25. Denosumab wordt gebruikt bij osteoporose en kankers (bv. gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken). In de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose kan denosumab een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden: zie Repertorium 9.5. Er moet rekening gehouden worden met soms ernstige ongewenste effecten [zie Folia juni 2024 en Repertorium 9.5.5.1.].

Specifieke bronnen

1 RIZIV. Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2023. November 2024. Zie website RIZIV. Zie ook PDF-versie.

Nieuws

Cannabidiol in magistrale bereiding: wat wijzigt voor de apotheker?

Context

Het medisch gebruik van cannabis, onder andere bij chronische neuropathische pijn en spasticiteit door multiple sclerose, blijft onderwerp van discussie: zie ons Folia-artikel van december 2019 over het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, alsook Repertorium 8.1. en Repertorium 10.8.

De actieve stoffen in de cannabisplant zijn cannabinoïden, waarvan **cannabidiol (CBD)** en **delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)** de belangrijkste zijn. CBD zou eerder pijnstillend en rustgevend zijn, terwijl THC het voor cannabis gekende psychoactief en verslavend effect kan geven.

Aangezien CBD uit de cannabisplant wordt geëxtraheerd, kunnen de grondstoffen een kleine hoeveelheid THC bevatten. In België mogen apothekers magistrale bereidingen op basis van CBD maken zolang de grondstof voldoet aan de geldende voorschriften.

Sinds januari 2025 zijn de aanbevelingen over de maximale hoeveelheid THC die een magistrale bereiding mag bevatten, gewijzigd. Dit artikel is dus een aanvulling op wat we schreven in Folia december 2019.

Wat wijzigt voor de magistrale bereiding met cannabidiol (CBD)?

- **Apothekers moeten zich voor magistrale bereidingen met cannabidiol sinds januari 2025 baseren op de specifieke monografie van de Europese Farmacopee*.** Deze monografie definieert nu de **maximale hoeveelheid tetrahydrocannabinol die de grondstof mag bevatten: maximum 0,1% Δ9-THC**.[1]
  [* De Europese Farmacopee is een naslagwerk over de kwaliteit van geneesmiddelen, waarin met name criteria voor de zuiverheid van grondstoffen zijn vastgelegd].
- De **monografie voor cannabidiol (07/2024: 3151)** is sinds juli 2024 opgenomen in de Europese Farmacopee. De omzendbrief 648 van het FAGG, die tevoren de maximale hoeveelheid THC in een magistrale bereiding met cannabidiol vastlegde (1µg THC/kg lichaamsgewicht/dag), is in januari 2025 ingetrokken en de aanbevelingen ervan zijn niet langer van toepassing.[2]

Ter herinnering: de apotheker moet aandacht hebben voor de grondstof gebruikt voor een magistrale of officinale bereiding:

- Grondstoffen met een **vergunningsnummer** mogen gebruikt worden in **officinale en magistrale bereidingen**.
- Grondstoffen met een **analysecertificaat, ondertekend door een laboratorium dat erkend is** door de Minister van Volksgezondheid (zie website FAGG), mogen alleen worden gebruikt voor **magistrale bereidingen**.[3]

Er zijn voor CBD meerdere grondstoffen met vergunningsnummer en grondstoffen met analysecertificaat.

Bronnen

1 Europese Farmacopee. Monografie 11.5. 07/2024 :3151. Cannabidiol. Geraadpleegd op 01/04/2025.

2 FAGG. Bericht aan apothekers: intrekking van omzendbrief 648 over de stof cannabidiol in magistrale bereidingen. Bericht van 16/01/2025.

3 FAGG. Grondstoffen. Website FAGG (geraadpleegd op 07/04/2025).

Voor u gelezen

Risico op ernstige bradycardie met antiaritmica bij voorkamerfibrillatie

Kernboodschap

- **Antiaritmica** zijn geneesmiddelen met een **nauwe therapeutische marge**. Er zijn **talloze interacties** mogelijk en ze kunnen **ernstige ongewenste effecten** veroorzaken.
- Deze studie toonde het volgende:
  - De antiaritmica die worden gebruikt bij voorkamerfibrillatie, kunnen in verband worden gebracht met gevallen van **ernstige bradycardie**. Die kunnen leiden tot **syncope** of zelfs de **implantatie van een pacemaker** noodzakelijk maken.
  - Dat verband was des te **sterker met sotalol** of dronedaron (niet beschikbaar in België) en, in mindere mate, met **amiodaron** dan met de antiaritmica van klasse Ic.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd** over de symptomen die wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies, enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatige controle** van de hartfrequentie worden uitgevoerd.

Opzet van de studie

- Het betreft een **retrospectieve cohortstudie** op basis van gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem[1].
- De studie bekeek het verband tussen het **voorschrijven van antiaritmica** in het kader van een "rhythm control"-benadering voor **de novo voorkamerfibrillatie** en het **risico op syncope of implantatie van een pacemaker**. Onderzoekers analyseerden de gegevens van 674 303 patiënten bij wie tussen 2013 en 2019 de diagnose de novo voorkamerfibrillatie werd gesteld.
- De in deze studie **gebruikte antiaritmica** waren: flecaïnide, propafenon, pilsicaïnide (niet beschikbaar in België), amiodaron, dronedaron (niet beschikbaar in België) en sotalol.
- De **exclusiecriteria** waren als volgt: leeftijd < 18 jaar, voorgeschiedenis van syncope of permanente implantatie van een pacemaker, voorgeschiedenis van tachycardie of ventrikelfibrillatie, eerder voorschrift van antiaritmica.
- Om de validiteit van de resultaten van de studie te vergroten, werden **twee soorten analyses** uitgevoerd:
  - Ten eerste werd het risico op syncope of pacemakerimplantatie vergeleken tussen patiënten die antiaritmica kregen binnen het jaar na hun diagnose van voorkamerfibrillatie (n = 142 141) en patiënten die deze medicatie niet hadden gebruikt (n = 532 162).
  - Ten tweede werd propensity score matching gebruikt om twee groepen te vormen met zo gelijk mogelijke kenmerken (leeftijd, geslacht, diabetes, hypertensie, roken, alcoholgebruik, enz.); de groepen bevatten elk 142 140 patiënten.
- De follow-upperiode was 1 jaar vanaf de diagnose van voorkamerfibrillatie voor de patiënten die geen antiaritmica gebruikten en 1 jaar vanaf het voorschrijven van antiaritmica voor de patiënten die wel medicatie namen. De antiaritmica werden voorgeschreven binnen het jaar na de diagnose van voorkamerfibrillatie.

Resultaten in het kort

- De meerderheid van de geïncludeerde patiënten (61,1%) was ≥ 65 jaar (gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar), 53,2% was man, 18,4% had diabetes, 41,8% had hypertensie en de gemiddelde BMI was 24,4 kg/m^2. Slechts 4% leed aan hartfalen, 3,4% aan chronische nierinsufficiëntie en 2,9% had een schildklierfunctiestoornis. Bij 1,6% van de patiënten werd een voorgeschiedenis van myocardinfarct gevonden.
- Volgens de eerste analyse, na aanpassing van de covariabelen (leeftijd, geslacht, hypertensie, diabetes, dyslipidemie, chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, myocardinfarct en schildklierfunctiestoornissen), was het **risico bij de patiënten die antiaritmica gebruikten** vergeleken met de patiënten die geen antiaritmica gebruikten als volgt:
  - **3,5 keer zo groot** (HR 3,495 met 95% BI 3,291 tot 3,713, p<0,001) voor het optreden van **syncope of van de noodzaak van pacemakerimplantatie**.
  - **5,3 keer zo groot** (HR 5,263 met 95% BI 4,858 tot 5,702, p<0,001) voor de noodzaak van **pacemakerimplantatie**.
  - **2,1 keer zo groot** (HR 2,142 met 95% BI 1,951 tot 2,352, p<0,001) voor het optreden van **syncope**.
- De propensity score matching tijdens de tweede analyse toonde vergelijkbare resultaten. Bovendien bedroeg de incidentie van pacemakerimplantatie of syncope 4,5/1 000 patiëntjaren in de groep zonder antiaritmica, tegenover 16,3/1 000 patiëntjaren in de groep met antiaritmica.
- In vergelijking met de andere antiaritmica leken de **antiaritmica van klasse Ic** (flecaïnide, propafenon, pilsicaïnide) **minder risico** op het onderzochte eindpunt te geven. Vergeleken met de antiaritmica van klasse Ic vond men een groter risico op syncope of pacemakerimplantatie met amiodaron (HR 1,75 met 95% BI 1,52 tot 2,00, p<0,001) en met dronedaron of sotalol (HR 2,57 met 95% BI 2,20 tot 2,95).

- Na propensity score matching bleek uit subgroepanalyse een **significant groter risico** op syncope of pacemakerimplantatie bij **vrouwelijke** patiënten.

Sterktes en beperkingen van de studie

- Dit is een **observationele studie**. Bij deze studieopzet bestaat er een groter risico op **bias** (bv. door fouten of ontbreken van codering in de geanalyseerde patiëntendossiers) en op **confounders**, wat de resultaten kan beïnvloeden. Bovendien ontbraken er bepaalde gegevens in de studie, zoals de aan- of afwezigheid van andere bradycardiemedicatie in de behandeling van de patiënten.
- Toch was het door de **aanzienlijke grootte van de** geanalyseerde **cohort** mogelijk om ongewenste events te bestuderen die zich maar zelden voordoen (syncope, noodzaak voor pacemakerimplantatie).
- Door gebruik te maken van de medische gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem konden de onderzoekers bovendien gebeurtenissen analyseren die zich voordeden in de **eerste- en tweedelijnszorg** en die betrekking hadden op **de hele** Zuid-Koreaanse **bevolking**. Het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem is namelijk verplicht en verzamelt gegevens zoals de voorschrijfgeschiedenis, de bij de patiënten gestelde diagnoses maar ook gegevens uit (para)klinische onderzoeken van tweejaarlijkse screeningscampagnes die de bevolking aangeboden krijgt. Bovendien moet elke pacemakerimplantatie erin worden geregistreerd om te kunnen worden terugbetaald.
- De **twee analyseniveaus** lieten bovendien **gelijkluidende resultaten** zien. Dat versterkt de geldigheid van de resultaten van deze studie.
- Tot slot werden **enkel Aziatische patiënten geïncludeerd** in de studie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het generaliseren van de resultaten naar een Kaukasische populatie.

Commentaar van het BCFI

- Bij voorkamerfibrillatie is er vaak discussie over de keuze tussen een benadering waarbij de controle van de hartfrequentie centraal staat ("rate control") of een benadering gericht op het herstel/behoud van het sinusritme ("rhythm control"), hoewel de patiënten in het algemeen baat hebben bij een behandeling die beide benaderingen combineert.
- Meestal volstaat rate control om voorkamerfibrillatie-gerelateerde symptomen te verlichten. Studies over de voordelen van antiaritmica (rhythm control) laten tegenstrijdige resultaten zien wat de morbiditeit en mortaliteit betreft.
- Antiaritmica hebben nog hun plaats in de aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC)[3] en van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[4]. Ze kunnen zowel worden gebruikt voor cardioversie (intraveneus of oraal in geval van een "pill in the pocket approach") als in het kader van secundaire preventie op langere termijn bij patiënten met een hersteld sinusritme.
- Hoewel antiaritmica aangewezen kunnen zijn, mag niet worden vergeten dat dit **geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge zijn**, dat er **talloze interacties mogelijk** zijn en dat ze **ernstige ongewenste effecten** kunnen veroorzaken.
- In deze studie was het risico op ernstige bradycardie kleiner met de antiaritmica van klasse Ic. Toch is het belangrijk te onthouden dat in de praktijk de comorbiditeiten van de patiënt bepalend zijn voor de keuze van het antiaritmicum. Antiaritmica van klasse Ic zijn bijvoorbeeld gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische hartaandoeningen.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd over de symptomen** die hen ertoe moeten aanzetten hun huisarts te raadplegen, omdat ze kunnen wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies, enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatige controle van de hartfrequentie** worden uitgevoerd.

Specialiteitsnamen:

- Flecaïnide: Apocard®, Flecainide, Flecateva®, Tambocor® (zie Repertorium)
- Propafenon: Rytmonorm® (zie Repertorium)
- Amiodaron: Amiodaron(e), Cordarone® (zie Repertorium)
- Sotalol: Sotalex®, Sotalol (zie Repertorium)

Bronnen

1 Kim YG, Lee HS, Kim H, et al. Association of Antiarrhythmic Drug Therapy With Syncope and Pacemaker Implantation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(11):1027-1038. doi:10.1016/j.jacc.2024.01.013

2 Poelman T. Propensity Score Matching. Minerva 2013;12(8):103.

3 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176

4 Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 30, 2022.

Andere bronnen die werden geraadpleegd:

- BMJ Best Practice. New onset atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- BMJ Best Practice. Established atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- Antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire: poses de pacemakers et syncopes. La Revue Prescrire 2024;493:828.

Voor u gelezen

Hogere doses inhalatiecorticosteroïden niet zonder risico's?

Kernboodschappen

- Een retrospectieve cohortstudie[1] vindt een verhoogd risico op majeure cardiovasculaire events, aritmie, longembolie en pneumonie bij volwassenen met astma die voor het eerst een behandeling met inhalatiecorticosteroïden (ICS) voorgeschreven kregen in een dosering boven 200 µg per dag (beclomethason-equivalent). Het absolute risico was zeer klein. Met lage doses (tot 200 µg per dag) was het risico niet verhoogd.
- Bevestiging van de resultaten in bijkomend onderzoek is noodzakelijk. Deze studie wijzigt de plaats van ICS als basisbehandeling voor astma niet.
- De studie onderstreept wel het belang om te streven naar de laagst effectieve dosis, conform de huidige richtlijnen.

Waarom is deze studie belangrijk?

- De huidige richtlijnen benadrukken het belang van ICS als basisbehandeling voor astma[2,3,4] ICS verminderen symptomen, exacerbaties, ziekenhuisopnames en sterfte.
- Toch is het gebruik van ICS niet zonder risico's. De meest gekende ongewenste effecten zijn oropharyngeale candidose en heesheid, al kunnen deze vaak voorkomen worden door het gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water. Daarnaast zijn ook systemische ongewenste effecten beschreven, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses: zie Repertorium 4.1.4. Inhalatiecorticosteroïden (ICS). Bij gebruik bij COPD is een verhoogd risico van pneumonie beschreven. Het risico bij astmapatiënten is niet duidelijk.
- Deze studie onderzocht de risico's van kortdurend gebruik (tot 1 jaar) van inhalatiecorticosteroïden (ICS) bij astmapatiënten. De focus lag op ernstige cardiovasculaire events, aritmieën, longembolieën en pneumonieën.

Opzet van de studie

- De studie gebruikte gegevens van twee nationale databases in het Verenigd Koninkrijk. De hoofdanalyse betrof een **retrospectieve cohortstudie**. Nota: de secundaire analyse (een *nested case-control* studie en een *self-controlled case series*) worden hier niet besproken.
- De hoofdanalyse was gebaseerd op gegevens van 162 000 volwassenen met astma. Personen die in het jaar na hun inclusie in de studiecohort ICS voorgeschreven kregen (de blootgestelde groep) werden vergeleken met personen die pas vanaf het tweede jaar na hun inclusie ICS voorgeschreven kregen (de controlegroep).
- Personen die tijdens de studie een behandeling met orale corticosteroïden kregen, werden geëxcludeerd.
- Het **gebruik van ICS** werd ingedeeld op basis van de gemiddelde dagelijkse dosis: laag (tot 200 µg beclomethason-equivalent per dag), medium (201-599 µg per dag) en hoog (vanaf 600 µg per dag). Hierbij is het belangrijk op te merken dat de huidige GINA-richtlijnen 100-200 µg beclomethason-equivalent als een lage dosis beschouwen, 200-400 µg als middelmatig en >400 µg als hoog.
- De **primaire eindpunten** waren het optreden van majeure cardiovasculaire events (acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident of cardiovasculair overlijden), aritmieën, pneumonieën met hospitalisatie en longembolieën. De analyse gebeurde over een periode van maximum
  1 jaar.
- De onderzoekers hadden geen gegevens over de ernst van astma, maar probeerden het **risico op confounding** te minimaliseren, o.a. door een propensity score te berekenen op basis van factoren zoals leeftijd, BMI, roken, comoborbiditeit, gebruik van kortwerkende (SABA) en langwerkende (LABA) β2-agonisten… en door personen die geen ICS gebruikten in de twee jaar na inclusie, uit te sluiten uit de analyse.

Resultaten in het kort

- Bij lage doses ICS (tot 200 µg beclomethason-equivalent per dag) werd géén verhoogd risico vastgesteld.
- Bij doseringen hoger dan 200 µg beclomethason-equivalent per dag was er een **dosisafhankelijke stijging van het risico op alle primaire eindpunten**. De absolute incidentie was laag: zie de onderstaande *number needed to harm* (NNH) over een periode van 12 maanden; dit is het aantal patiënten dat een ICS moeten gebruiken voordat bij één van hen een ongewenst effect optreedt (zie Minerva).
- Bij een dagelijkse dosis van 201-599 µg beclomethason-equivalent werden de volgende hazard ratio's vastgesteld:
  - **Pneumonie:** 2,25 (95% BI 1,77-2,85); NNH 230,

  - **Majeur cardiovasculair event:** 2,63 (95% BI 1,66-4,15); NNH 473,
  - **Aritmie:** 2,21 (95% BI 1,60-3,04); NNH 567,
  - **Longembolie:** 2,10 (95% BI 1,37-3,22); NNH 1 221.
- Bij een dagelijkse dosis van 600 µg beclomethason-equivalent of meer liepen deze risico's verder op:
  - **Pneumonie:** 4,09 (95% BI 2,98-5,60); NNH 93,
  - **Majeur cardiovasculair event:** 4,63 (95% BI 2,62-8,17); NNH 224,
  - **Aritmie:** 2,91 (95% BI 1,72-4,91); NNH 396,
  - **Longembolie:** 3,32 (95% BI 1,69-6,50); NNH 577.

Enkele commentaren

- Astma is een vaak voorkomende chronische ziekte gelinkt aan een belangrijke morbiditeit, mortaliteit en verminderde kwaliteit van leven. ICS verminderen symptomen, exacerbaties, ziekenhuisopnames en sterfte en vormen de basis van de onderhoudsbehandeling.
- Een lage dosis (<200 µg beclomethason-equivalent per dag) leidt niet tot een verhoogd risico op ernstige complicaties. Voor veel patiënten is een lage dosis ICS voldoende als onderhoudstherapie en leidt een hogere dosis niet tot bijkomende gezondheidswinst.
- Deze studie bij volwassenen met astma vindt bij doses hoger dan 200 µg beclomethason-equivalent per dag een dosis-afhankelijke toename van het risico op majeure cardiovasculaire events, aritmieën, pneumonieën met hospitalisatie en longembolieën in het eerste jaar na starten van ICS. Toch blijft het risico op een exacerbatie tot 20x hoger dan op een ernstige complicatie.
- Het gaat om een observationele studie, met de gekende beperkingen van bias en mogelijk residuele confounding.[1,5] Bevestiging van de resultaten in bijkomend onderzoek is dan ook noodzakelijk.
- Deze studie wijzigt de plaats van ICS als basisbehandeling voor astma niet. De studie toont dat ICS, hoewel globaal veilig, toch bij hogere doses mogelijk aanleiding kunnen geven tot zeldzame maar ernstige events. Dit onderstreept het belang van het vinden van de laagst effectieve dosering, conform de huidige richtlijnen. Die bevelen aan om bij patiënten met astma die gedurende 2 tot 3 maanden een goede controle vertonen van symptomen en exacerbaties, de ICS-dosis met 25% tot 50% te verlagen, totdat de laagst effectieve dosis is bereikt.
- Voor meer informatie omtrent de plaats van ICS binnen de behandeling van astma, verwijzen we naar het Repertorium > 4.1. Astma en COPD > Plaatsbepaling.
- Meer informatie omtrent de correcte toediening en dosering van ICS is beschikbaar in het Repertorium > 4.1.4. Inhalatiecorticosteroïden (ICS) > Toediening en Dosering.
- Bij onvoldoende astma controle dient steeds eerst een goede therapietrouw en correct gebruik van de inhalator nagegaan te worden alvorens de medicatie wordt aangepast. Hierbij kan een begeleidingsgesprek voor Goed Gebruik van Geneesmiddelen ingezet worden, zie ook Folia september 2024.

Specialiteitsnamen

- ICS: zie Repertorium
- LABA + ICS: zie Repertorium
- LABA + LAMA + ICS: zie Repertorium

Bronnen

1 Bloom, C. I., Yang, F., Hubbard, R., Majeed, A., & Wedzicha, J. A. (2025). Association of dose of inhaled corticosteroids and frequency of adverse events. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *211*(1), 54-63 (doi: 10.1164/rccm.202402-0368OC). Met editoriaal: Sin DD en Busse WW: What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 211(1), 4-6 (doi: 10.1164/rccm.202407-1428ED)

2 Global Initiative for Asthma - GINA. (2024, November 14). 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA https://ginasthma.org/2024-report/

3 Astma bij volwassenen. (n.d.). NHG-Richtlijnen. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen. Geraadpleegd op 11/03/2025

4 NICE (2024, November 27). Recommendations | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) | Guidance | NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/chapter/Recommendations#principles-of-pharmacological-treatment. Geraadpleegd op 11/03/2025

5 Sin, D. D., & Busse, W. W. (2025). What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids?. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 211(1), 4-6.

Voor u gelezen

Appendectomie vs antibiotica bij kinderen met een acute appendicitis

Kernboodschap

- Een recente gerandomiseerde studie bij 936 kinderen van 5 tot 16 jaar met acute, ongecompliceerde appendicitis vergeleek een niet-operatieve behandeling met intraveneuze antibiotica met een directe appendectomie[1]. Uit de studie bleek dat 34% van de kinderen die met antibiotica werden behandeld, binnen een jaar alsnog een appendectomie nodig had. De groep die geen operatie onderging, had een sneller herstel en minder nood aan pijnstilling.
- Hoewel antibiotica in veel gevallen een operatie kunnen voorkomen, is er door het reëel risico op een latere ingreep een zorgvuldige afweging van de pro's en contra's nodig. De behandelkeuze dient daarom in overleg te worden gemaakt tussen zorgverleners, de patiënt en diens familie.

Inleiding

- Appendicitis is bij kinderen de meest voorkomende oorzaak van acute buikpijn die leidt tot ziekenhuisopname. Hoewel een appendectomie momenteel de standaardbehandeling is, wordt deze aanpak de laatste jaren steeds vaker ter discussie gesteld.[2,3] Tot voor kort ontbraken grootschalige, gerandomiseerde studies bij kinderen. In 2020 werd wel al een grootschalige observationele studie uitgevoerd waar bij 67% van de kinderen die intraveneuze antibiotica kregen een operatie kon vermeden worden.[4]
- Bij volwassenen zijn er eerder al gerandomiseerde studies gebeurd. Een Cochrane review (13 RCT's) vond dat na een behandeling met antibiotica binnen het eerste jaar in ongeveer 70% van de gevallen geen operatie nodig was, maar de graad van zekerheid van het bewijs is zeer laag.[5]

Studieopzet

- De studie werd uitgevoerd bij **936 kinderen tussen 5 en 16 jaar**, afkomstig uit 11 ziekenhuizen in Canada, de Verenigde Staten, Finland, Zweden en Singapore. De kinderen werden gedurende een jaar opgevolgd. Het betrof een **open, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie**, waarbij kinderen met een vermoeden van een **niet-geperforeerde appendicitis** op basis van een klinische diagnose – al dan niet ondersteund door beeldvorming – werden geïncludeerd.
- De kinderen werden at random verdeeld in een groep die antibiotica kreeg en een groep die een appendectomie onderging. De antibiotica werd intraveneus in het ziekenhuis toegediend en na ontslag verder per os gegeven gedurende 10 dagen. De keuze van het antibioticum was afhankelijk van de lokale richtlijnen.
- Het **primair eindpunt** was **therapiefalen** binnen het jaar na randomisering. Voor de **antibioticagroep** betekende dit dat binnen een jaar na de eerste presentatie alsnog een appendectomie of gerelateerde ingreep nodig was. Voor de **groep die een appendectomie onderging**, werd therapiefalen gedefinieerd als het aantreffen van een normale appendix tijdens de operatie of de noodzaak voor een bijkomende ingreep. Secundaire eindpunten waren optreden van complicaties en hospitalisatieduur.
- Er werd vooropgesteld dat een verschil van 20% tussen de 2 groepen in het optreden van therapiefalen "klinisch significant" is.

Resultaten in het kort

- Primair eindpunt:
  - Therapiefalen trad op bij 34% van de kinderen in de antibioticumgroep (153 van 452 kinderen) versus 7% bij de kinderen in de appendectomiegroep (28 van 394 kinderen). Dit betekent een verschil van 26,7% (90%-BI van 22,4-30,9). Aangezien het verschil groter was dan de vooropgestelde marge van 20%, betekent dit dus ook dat antibiotische behandeling "**inferieur**" was aan appendectomie.
- Secundaire eindpunten:
  - In beide behandelingsgroepen deden zich geen ernstige complicaties voor.
  - Bij de kinderen die een initiële behandeling met antibiotica kregen, werd een sneller herstel waargenomen. In vergelijking met kinderen die een appendectomie ondergingen, keerden zij sneller terug naar hun normale activiteiten (gemiddeld na 1 dag versus 4 dagen), gingen zij sneller opnieuw naar school (2 dagen versus 3 dagen) en hadden zij minder vaak nood aan pijnstilling (0 dagen versus 3 dagen). Daartegenover staat dat zij gemiddeld 0,25 dagen langer in het ziekenhuis verbleven.

Conclusie en commentaren

- De hier besproken studie over een periode van 1 jaar vindt dat een niet-operatief beleid met intraveneuze antibiotica bij kinderen met een acute, ongecompliceerde appendicitis bij 66% van de kinderen een operatie kan vermijden en bovendien leidt

tot een sneller herstel. Bij één op de drie zal echter alsnog een ingreep nodig zijn. Antibioticumbehandeling werd **inferieur** bevonden aan appendectomie voor wat het primair eindpunt betreft. Volgens de auteur van de bijbehorende Comment in de Lancet is de conclusie dat in hoge-inkomenslanden antibiotica inferieur zijn aan appendectomie bij kinderen met niet-gecompliceerde appendicitis. De auteur stelt evenwel dat deze conclusie niet per se geldt voor kinderen in lage-inkomenslanden.

- De keuze voor de meest geschikte behandeling dient steeds zorgvuldig te worden besproken tussen zorgverleners, de patiënt en diens familie. Zo kan bij twijfel over de diagnose of angst voor een ingreep gekozen worden voor een behandeling met antibiotica.
- Deze studie heeft als voornaamste voordelen het grote aantal patiënten en de randomisatie met stratificatie voor geslacht, ziekenhuis en duur van symptomen. Een blindering is in deze setting onmogelijk.
- Op dit moment verschillen de **evidence-based decision-support bronnen** in beleid: sommige geven de voorkeur aan een appendectomie (DynaMed)[2], terwijl andere ook ruimte zien voor een behandeling met antibiotica. Zo kan volgens BMJ Best Practice in overleg met een pediatrisch chirurg een behandeling met intraveneuze antibiotica gestart worden bij kinderen met een ongecompliceerde, acute appendicitis.[3]

Bronnen

1 St Peter SD, Noel-MacDonnell JR, Hall NJ, et al. Appendicectomy versus antibiotics for acute uncomplicated appendicitis in children: an open-label, international, multicentre, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 2025;405(10474):233-240. Met Comment in Lancet 2024,405:176-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(25)00096-0)

2 Appendicitis in Children - DynaMed. (n.d.). https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/appendicitis-in-children. Geraadpleegd op 04/03/2025.

3 Acute appendicitis - Treatment algorithm | BMJ Best Practice. (n.d.).https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000094/treatment-algorithm. Geraadpleegd op 04/03/2025.

4 Minneci PC, Hade EM, Lawrence, AE, et al. Pediatric Surgery Consortium (2020). Association of nonoperative management using antibiotic therapy vs laparoscopic appendectomy with treatment success and disability days in children with uncomplicated appendicitis. Jama 2020;324(6):581-593.

5 Doleman, B., Fonnes, S., Lund, J. N., Boyd-Carson, H., Javanmard-Emamghissi, H., Moug, S., ... & Williams, J. P. (2024). Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024, Issue 4. Art. No.: CD015038.
DOI: 10.1002/14651858.CD015038.pub2.

Auditorium

Nieuwe e-learning: Medicatienazicht, aan de slag!

Wist je dat **33%** van de Belgische volwassenen een **laag niveau van gezondheidsvaardigheden** heeft (kennis over gezondheid)? En dat tot **30%** van de **ziekenhuisopnames** van **ouderen met polyfarmacie** te maken heeft met ongepast gebruik van **geneesmiddelen** ?

En als een **medicatienazicht** nu eens deze ziekenhuisopnames en andere gezondheidsproblemen zou kunnen helpen voorkomen? En de gezondheidsvaardigheden van patiënten vergroten?
Het medicatienazicht, een dienst die de huisapotheker kan aanbieden sinds april 2023, heeft als doel de veiligheid en de doeltreffendheid van behandelingen te verbeteren.

In onze nieuwe e-learning **Medicatienazicht: aan de slag!** doorlopen we de verschillende stappen van een medicatienazicht vanuit het standpunt van de apotheker. Aan de hand van een casus uit de praktijk beantwoorden we de volgende vragen :

- **Waarom?** Wat zijn de mogelijke voordelen voor je patiënten?
- **Hoe?** Wat zijn de verschillende stappen? Welke hulpmiddelen kun je gebruiken in je praktijk?
- **Wie?** Wat kan de **apotheker** doen? Wat is de rol van de **arts**?

Een van de doelen van het medicatienazicht is om **de patiënt weer centraal te stellen in zijn of haar behandeling**, ook dat komt hier aan bod.

Ben je arts? Deze e-learning houdt ook rekening met de sleutelrol die jij speelt als arts. Je komt te weten wat deze dienstverlening juist inhoudt en wat de apotheker wel (of niet) kan doen.

Aan de slag! Volg deze e-learning en help je patiënten om hun geneesmiddelengebruik te verbeteren!

Totale duur: 1 uur

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2025

Nieuwigheden in de eerste lijn
- finasteride (Fynzur®): androgenetische alopecia

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- crovalimab (Piasky®▼): paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie

Nieuwe sterktes
- binimetinib (Mektovi®)

Nieuwe indicaties
- iptacopan (Fabhalta®▼): C3-glomerulopathie
- tenecteplase (Metalyse®): acuut ischemisch cerebrovasculair accident
- upadacitinib (Rinvoq®): reuscelarteriitis
- ustekinumab (Stelara®): ziekte van Crohn
- vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®▼): preventie van chikungunya
- vaccin contre le virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼): preventie van RSV

Terugbetalingen
- raloxifeen (Evista®)
- feneticilline (Broxil®)

Stopzettingen van commercialisatie
- paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeine®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotecan (Hycamtin®)

▼: 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 m^2).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m^2 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 25 april 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 mei 2025 aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

finasteride (Fynzur®)

Vanaf nu wordt finasteride ook gecommercialiseerd in de vorm van een huidspray (**Fynzur®**, hoofdstuk 15.13.) Deze heeft als indicatie de topische behandeling van volwassen mannen van 18 tot 41 jaar met lichte tot matige **androgenetische alopecia**, om de haargroei te bevorderen en verdere haaruitval te voorkomen (synthese van de SKP).[1]

Commentaar van het BCFI

De werkzaamheid van orale finasteride is beperkt (zie Folia februari 2023), aangezien het effect verdwijnt binnen de maanden na het stoppen van de behandeling.

Hetzelfde geldt voor cutaan gebruik.

Hoewel het risico op ongewenste effecten kleiner is dan bij oraal gebruik, is dat risico niet onbestaand. Onlangs nog waarschuwde de FDA (*Food and Drug Administration*) professionele zorgverleners in verband met het mogelijke risico op

systemische ongewenste effecten bij topisch gebruik, zoals seksuele problemen, zelfdodingsgedachten, depressie en angst.[2]

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van finasteride voor cutaan gebruik werd beoordeeld in een gerandomiseerde gecontroleerde fase 3-studie met dubbel placebo.[3] De deelnemers waren volwassen mannen met androgenetische alopecia. Ze werden ingedeeld in één van drie groepen: "cutane finasteride + oraal placebo", "topisch placebo + oraal placebo" of "topisch placebo + orale finasteride 1 mg".
- De werkzaamheid van cutane finasteride werd beoordeeld na 24 weken.
- Het belangrijkste eindpunt was het aantal haren dat werd geteld op een kaal wordende plek van 1 cm^2.
- 323 deelnemers (met een gemiddelde leeftijd van 32 jaar en gemiddeld 201 haren/cm^2) werkten de studie volledig af en bij slechts 250 van hen kon het aantal haren worden beoordeeld.
- Finasteride voor cutaan gebruik toonde een statistisch significante werkzaamheid ten opzichte van placebo (gecorrigeerde gemiddelde verandering 20,2 haren tegenover 6,7 haren; p<0,001), maar klinisch gezien was de werkzaamheid matig. Het aantal getelde haren is vergelijkbaar met dat bij orale finasteride.

Veiligheid

- Contra-indicaties: cutane finasteride is bedoeld voor gebruik door mannen. Het middel werd niet bestudeerd voor een vrouwelijke populatie. Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden, mogen niet in contact komen met dit geneesmiddel.
- Ongewenste effecten: de vaakst gemelde ongewenste effecten in de studie waren pruritus en erytheem van de hoofdhuid. Systemische ongewenste effecten zijn waarschijnlijk: seksuele problemen, zelfdodingsgedachten, depressie en angst. De FDA heeft professionele zorgverleners hiervoor gewaarschuwd, aangezien er 32 gevallen werden gemeld tussen 2019 en 2024.
- Zwangerschap en borstvoeding: finasteride is teratogeen. Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden, moeten contact met dit geneesmiddel vermijden.

Dosering: 1 applicatie 1x/dag op de kale plekken van de hoofdhuid (max. 4 verstuivingen.
Kostprijs: € 51,54 voor 1 flacon met 180 verstuivingen, niet terugbetaald (situatie op 25 april 2025.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

crovalimab (Piasky®▼)

Crovalimab (**Piasky®▼** , hoofdstuk 12.3.2.6.1.), intraveneus en subcutaan, voor gebruik in het ziekenhuis) is een C5-inhibitor en heeft als indicatie **in monotherapie de behandeling van volwassenen en kinderen (≥ 12 jaar en ≥ 40 kg) met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie** (synthese van de SKP).[1]
Er zijn andere C5-inhibitoren beschikbaar voor dezelfde indicatie, zie 12.3.2.6.1. Inhibitoren van C5.
De eerste dosis moet intraveneus worden toegediend en de volgende doses subcutaan. Na het volgen van een training over de techniek van subcutane injectie mag de patiënt crovalimab bij zichzelf injecteren, alleen of met de hulp van een verzorger.
De vaakst gemelde ongewenste effecten waren infecties van de bovenste luchtwegen, koorts, hoofdpijn en infusiegerelateerde reacties die ernstig konden zijn.
Bij patiënten die van een behandeling met een andere C5-inhibitor overstappen op crovalimab (en omgekeerd) kan een immuuncomplexgemedieerde reactie type III optreden. Dit zijn overgevoeligheidsreacties in de vorm van artralgie, musculoskeletale aandoeningen en bindweefselaandoeningen, huidproblemen, koorts, vermoeidheid en ook hoofdpijn en gastro-intestinale aandoeningen.
Net als de andere C5-inhibitoren kan ook crovalimab patiënten gevoeliger maken voor meningokokkeninfecties. Daarom is crovalimab gecontra-indiceerd bij patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria Meningitidis* (tenzij ze tot 2 weken na vaccinatie tegen de serogroepen A, C, Y, W en B een profylactische behandeling met antibiotica krijgen) en bij patiënten met een actieve *Neisseria Meningitidis*-infectie.
Er is RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities*) beschikbaar voor professionele zorgverleners en patiënten.

Veiligheid

- Contra-indicaties: patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria Meningitidis*, patiënten met een actieve *Neisseria Meningitidis*-infectie.

- De vaakst gemelde ongewenste effecten: infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn, koorts en infusiegerelateerde reacties.
- Zwangerschap en borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (onvoldoende gegevens).

Dosering: toediening volgens een aanbevolen doseringsschema, zie SKP.

Kostprijs: € 11 886, terugbetaald in categorie zie voorwaarden en terugbetaling.

Nieuwe sterktes

binimetinib (Mektovi®)

Binimetinib (Mektovi®), een inhibitor van het proteïnekinase MEK, is nu ook beschikbaar in een sterkte van 45 mg. Het heeft dezelfde indicaties in de SKP als de tabletten van 15 mg, namelijk :

- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie ;
- de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom met een BRAF V600E-mutatie.

De terugbetalingsvoorwaarden zijn dezelfde als voor de tabletten van 15 mg.
Kostprijs: € 2268 voor een doosje met 28 tabletten, terugbetaald in categorie , zie voorwaarden en terugbetaling.

Nieuwe indicaties

iptacopan (Fabhalta®▼)

Iptacopan (Fabhalta®▼) heeft nu als indicatie in de SKP de **behandeling van volwassenen met C3-glomerulopathie** (weesziekte), in combinatie met een inhibitor van het renine-angiotensinesysteem (RAS-inhibitor) of bij patiënten die een RAS-inhibitor niet verdragen of bij wie een RAS-inhibitor gecontra-indiceerd is (synthese van de SKP).[1]
Iptacopan had reeds de behandeling van volwassenen met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie als indicatie in de SKP, zie 12.3.2.6.3. Inhibitoren van factor B.
Kostprijs: € 26 712 voor 56 harde caps., niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 mei 2025).

tenecteplase (Metalyse®)

Er is nu een nieuwe sterkte van tenecteplase (Metalyse®) beschikbaar met 5000 E. In deze sterkte heeft tenecteplase als indicatie **acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)** (synthese van de SKP).[1]
De behandeling moet worden ingesteld uiterlijk 4,5 uur nadat de patiënt voor het laatst in goede gezondheid werd gezien en na uitsluiting van een intracraniële bloeding.
Kostprijs: € 903 voor 1 flacon. Terugbetaald in categorie , zie voorwaarden en terugbetaling.

upadacitinib (Rinvoq®)

Upadacitinib (Rinvoq®) heeft nu als indicatie de behandeling van **reuscelarteriitis bij volwassenen** (synthese van de SKP). Na 52 weken moet het voortzetten van de behandeling worden geëvalueerd op basis van het advies van de arts, de keuze van de patiënt en de activiteit van de ziekte).[1]
Upadacitinib heeft ook andere indicaties in de SKP, zie 12.3.2.5.1.1. Inhibitoren van JAK 1/2/3.

Kostprijs: € 822,50 tot € 3401,81, afhankelijk van de sterkte, niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 30 april 2025).

ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab (Stelara®) heeft nu als indicatie de behandeling van **kinderen ≥ 40 kg met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn** die onvoldoende reageren op conventionele of biologische therapie of deze behandelingen niet verdragen (synthese van de SKP).[1]

Vroeger had ustekinumab enkel de behandeling van volwassenen met deze pathologie als indicatie. Ustekinumab heeft ook andere indicaties in de SKP, zie 12.3.2.2.5. IL-12/IL-23 inhibitoren.

Kostprijs: € 1406,06, niet terugbetaald voor deze indicatie op 30 april 2025.

vaccin tegen chikungunya (Ixchiq®▼)

In ons overzicht van de nieuwigheden geneesmiddelen april 2025 hebben we reeds de commercialisatie van het vaccin tegen chikungunya (Ixchiq®▼) aangekondigd. Het vaccin was aanvankelijk geïndiceerd bij volwassenen (vanaf de leeftijd van 18 jaar), maar heeft nu een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor kinderen en adolescenten van 12 tot 17 jaar. De klinische werkzaamheid bij kinderen en adolescenten van 12 tot 17 jaar werd gemeten aan de hand van de **immuunrespons**: bij 99% van de gevaccineerde personen werden na één dosis van het vaccin niveaus van antilichamen vastgesteld die geacht worden bescherming te bieden tegen chikungunya. Die niveaus blijven behouden tot minstens 6 maanden na de vaccinatie. Post-marketing studies bij kinderen en adolescenten en volwassenen zullen informatie geven over de klinische bescherming. Het Ixchiq®-vaccin heeft nu dus als indicatie de preventie van de ziekte veroorzaakt door het chikungunyavirus bij **personen van 12 jaar en ouder** (synthese van de SKP).[1]

Kostprijs: € 137,40 voor een dosis, niet terugbetaald op 30 april 2025.

vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Abrysvo®▼)

Sinds zijn commercialisatie in juni 2024 heeft het Abrysvo®▼ vaccin als indicatie de preventie van aandoeningen van de onderste luchtwegen die worden veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV), door de actieve immunisatie van personen van minstens 60 jaar en de passieve bescherming van zuigelingen tot de leeftijd van 6 maanden na vaccinatie van de moeder tussen week 24 en week 36 van de zwangerschap. Nu heeft het vaccin een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor personen van **18 jaar en ouder** voor de preventie van aandoeningen van de onderste luchtwegen die worden veroorzaakt door RSV (synthese van de SKP).[1]
Bij personen tussen 18 en 59 jaar met verhoogd risico op RSV-ziekte (chronische aandoening van longen, hart, lever of nieren, of diabetes type 1 of 2) was de immuunrespons na toediening van Abrysvo® "niet-inferieur" aan de immuunrespons bij de personen ≥ 60 jaar.[1,2] Er zijn geen studies met klinische eindpunten bij hoogrisicopersonen van 18 tot 59 jaar[1]. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft nog geen advies gegeven over de vaccinatie tegen RSV van jongvolwassenen (situatie op 28/04/2025). Bij de oudere volwassenen beveelt de HGR vaccinatie tegen RSV aan bij: personen ≥ 60 jaar met risicofactoren voor ernstige RSV-ziekte, patiënten met immuundeficiëntie, bewoners van woonzorgcentra, alle personen ≥ 75 jaar (zeker de kwetsbare 75-plussers) (situatie op 28/04/2025) [zie ook Folia april 2025].

Kostprijs: € 186,26, niet terugbetaald voor deze indicatie op 30 april 2025 (zie voorwaarden en terugbetaling).

Terugbetalingen

raloxifeen (Evista®)

Raloxifeen (Evista® , hoofdstuk 9.5.3.), met als indicatie de behandeling van postmenopauzale osteoporose (in associatie met calcium en vitamine D) wordt nu terugbetaald in categorie b zonder voorwaarden. Voordien gold de terugbetaling in categorie , en was ze dus onderworpen aan het akkoord van de adviserend arts. Voor de terugbetalingscategorieën, zie Inleiding 2.11.16.4. De vermelding van de terugbetalingscategorieën en terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium.
Raloxifeen heeft een beperkte plaats in de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Er werd een daling vastgesteld van het aantal wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar, zonder effect op heupfracturen. Raloxifeen verhoogt het risico op trombo-embolische problemen, zie 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget.

feneticilline (Broxil®)

Feneticilline in de **vorm van siroop** (Broxil® , hoofdstuk 11.1.1.1.1.) wordt nu terugbetaald in categorie of C (zie voorwaarden en terugbetaling).
Feneticilline harde capsules werden al terugbetaald in categorie C.

Feneticilline is een penicilline met een smal spectrum dat volgens BAPCOC de eerste keuze is voor kinderen en volwassenen bij de behandeling van acute keelpijn wanneer een antibioticum geïndiceerd is.

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.

paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeine®)

De vaste associatie van paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeine®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze had als indicatie de behandeling van pijn. Deze associatie ging gepaard met een risico op ongewenste effecten en een risico op chronisch gebruik en misbruik door de aanwezigheid van codeïne. Bij de behandeling van pijn zijn bereidingen op basis van slechts één actief bestanddeel te verkiezen, omdat met vaste associaties de mogelijkheid voor individuele aanpassing beperkt is, zie 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding.

Papaver somniferum (Dropizole®)

Dropizole®, een geneesmiddel op basis van tinctuur van *Papaver somniferum* (opium), wordt niet meer gecommercialiseerd. Dit geneesmiddel, dat tot de verdovende middelen behoort, had als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige en therapieresistente diarree bij volwassenen.[1] Die indicatie werd niet onderbouwd door specifieke studies en bij het gebruik waren er risico's op de ongewenste effecten van opioïden, zoals afhankelijkheid. Alternatieven zijn mogelijk, zie 3.6. Antidiarreïca.

Update 23/06/2025: Dropizole® (papaver somniferum tinctuur) is tijdelijk onbeschikbaar. De commercialisering is niet stopgezet zoals we eerder meldden.

topotecan (Hycamtin®)

Oraal topotecan (Hycamtin®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van volwassenen met recidiverende kleincellige longkanker. Topotecan wordt nog gecommercialiseerd in de vorm van concentraat voor een oplossing voor infusie, zie 13.1.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren.

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

finasteride

1. Fynzur® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

2. FDA. FDA alerts health care providers, compounders and consumers of potential risks associated with compounded topical finasteride products. Consulté le 25 avril 2025. https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-alerts-health-care-providers-compounders-and-consumers-potential-risks-associated-compounded

3. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, Jansat JM, Falqués M, Otero R, Tamarit ML, Galván J, Tebbs V, Massana E; Topical Finasteride Study Group. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb;36(2):286-294. doi: 10.1111/jdv.17738. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Feb;37(2):452. doi: 10.1111/jdv.18750. PMID: 34634163; PMCID: PMC9297965

iptacopan

1. Fabhalta® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

crovalimab

1. Piasky® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

tenecteplase

1. Metalyse® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

upadacitinib

1. Rinvoq® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

ustekinumab

1. Stelara® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

vaccin tegen *chikungunya*

1. Ixchiq® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

vaccin tegen RSV

1. Abrysvo® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025
2. European Medicines Agency. CHMP. Assessment Report Abrysvo®. EMA/109450/2025. 27 February 2025. Abrysvo, INN-Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). Consulté le 28 avril 2025

Papaver somniferum

1. Dropizole® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 22 april 2025

Geneesmiddelenbewaking

Gabapentine en pregabaline: risico op heupfracturen

Kernboodschappen

- Een observationele studie toont een toename van het risico van heupfracturen met pregabaline en gabapentine.
- De risicotoename bedroeg 30%, maar was hoger bij ouderen met frailty en bij patiënten met chronisch nierlijden.
- Een bijkomende reden om deze geneesmiddelen bij oudere patiënten voorzichtig te gebruiken.

Inleiding

Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **offlabel** gebruikt bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is [zie ook Folia februari 2018].

Pregabaline en gabapentine hebben **centrale ongewenste effecten** zoals duizeligheid, slaperigheid en ataxie, wat allemaal risicofactoren zijn voor vallen, en dus voor fracturen.

Verhoogd risico van heupfracturen in een recente studie

In een onlangs gepubliceerd studie[1], besproken in *La Revue Prescrire*, was gebruik van gabapentine en pregabaline geassocieerd met een **30% hoger risico op heupfracturen**. **Hier volgen enkele details.**

- De studie is gebaseerd op gegevens uit Australische gezondheids- en sociale-zekerheids-databases. Er werd een cohort opgezet met 28 293 patiënten van 50 jaar of ouder die tussen 2013 en 2018 in het ziekenhuis werden opgenomen voor een heupfractuur. Van deze patiënten waren er 2 946 blootgesteld aan een gabapentine of pregabaline, meestal pregabaline. Ongeveer 60% van deze blootgestelde patiënten was 80 jaar of ouder en 71% was vrouw. Elke patiënt was zijn of haar eigen controle, met een vergelijking van de blootstelling aan pregabaline of gabapentine in de 60 dagen voorafgaand aan de heupfractuur (indexperiode) versus de blootstelling in een verder gelegen tijdsperiode (referentieperiode).
- **Na correctie voor het gebruik van andere psychotrope geneesmiddelen die tot vallen kunnen leiden (antidepressiva, neuroleptica, benzodiazepinen, opioïden), bleek de blootstelling aan gabapentine of pregabaline groter te zijn in de 60 dagen voorafgaand aan de heupfractuur (indexperiode) dan in een verder gelegen tijdsperiode (referentieperiode)**: odds-verhouding van **1,30** [95%-BI: 1,07 tot 1,57].
- De risicotoename was het sterkst bij **ouderen met frailty** (HFRS ≥ 5, zie "+ meer info") (odds-verhouding van 1,75 met 95%-BI van 1,31 tot 2,33) en **patiënten met chronisch nierlijden** (odds-verhouding van 2,4 met 95%-BI van 1,65 tot 3,52).

Commentaren van het BCFI

- Deze studie heeft een aantal **beperkingen**: observationele gegevens gebaseerd op administatieve database; blootstelling gebaseerd op gegevens van aflevering van het geneesmiddel, wat niet noodzakelijkerwijs overeenkomt met de werkelijk ingenomen doses; te gering aantal patiënten om het risico van gabapentine en pregabaline apart te analyseren.[1]
- Deze studie keek enkel naar het effect van pregabaline en gabapentine bij **kortdurend gebruik**. Het is vooral in de eerste weken dat ongewenste effecten zoals duizeligheid optreden, die het risico op vallen en dus op fractuur verhogen. Het risico op fracturen dat in deze studie is gevonden, is volgens de onderzoekers mogelijk een onderschatting van het globale risico: bij **langdurig gebruik** spelen mogelijk nog andere potentieel negatieve effecten van pregabaline en gabapetine mee, zoals een gedaalde botmineraaldichtheid door interferentie met de calciumhomeostase.[1]
- Deze gegevens bevestigen onze vermelding in het Repertorium dat **gabapentine en pregabaline voorzichtig moeten worden gebruikt bij ouderen** (zie 10.7.2.2. Gabapentine en 10.7.2.3. Pregabaline). Pregabaline en gabapentine worden vooral onveranderd langs de nieren uitgescheiden, en de dosis moet worden verminderd in geval van nierinsufficiëntie (cf. het symbool ter hoogte van de specialiteiten), wat bij oudere patiënten vaak het geval is.
- Wegens de toename van hun gebruik verschijnen de laatste jaren meer gegevens over de risico's van pregabaline en gabapentine. Zie onder andere in onze **Folia**:
  - Folia november 2024: Onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen van pregabaline
  - Folia oktober 2024: Gabapentine en pregabaline: risico van ernstige COPD-exacerbaties
  - Folia juli 2023: Opioïden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?
- Onze **e-learning "Geneesmiddelen en valrisico"** leert de geneesmiddelen en ongewenste effecten herkennen die een val kunnen

veroorzaken. Anti-epileptica in het algemeen worden genoemd, maar gabapentine of pregabaline worden niet specifiek genoemd. Zie ook de samenvatting in onze toolbox.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin® (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Specifieke bron

1 Miriam T. Y. Leung et al. Gabapentinoids and risk of hip fracture. JAMA Network Open 2024 ;7(11):e2444488 (doi10.1001/jamanetworkopen.2024.44488). Discussie in La Revue Prescrire [2025;45 :190].

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.