FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2025

FOCUS

Negatieve impact van PPI's op de effectiviteit van bepaalde antitumorale behandelingen?

La Revue Prescrire wijst op een lagere overleving bij kankerpatiënten door gelijktijdig gebruik van PPI's en bepaalde antitumorale middelen. In deze tekst wordt hier dieper op ingegaan.

VOOR U GELEZEN

Prikkelbaredarmsyndroom: is amitriptyline een optie in de eerste lijn?

Een lage dosis amitriptyline lijkt een beperkt gunstig effect te hebben op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom en veroorzaakt talrijke – weliswaar lichte – ongewenste effecten. Dat toont ons de gerandomiseerde ATLANTIS-studie. Ontdek hier onze analyse.

WOREL publiceert een herziening van de richtlijn over Chlamydia trachomatis

De WOREL-richtlijn over *Chlamydia trachomatis*-infecties is herzien, met enkele aanpassingen ten opzichte van de versie van 2019.[1] Bij een bevestigde infectie is bij de meeste patiënten doxycycline nu de eerste keuze. Lees meer daarover in dit artikel.

NIEUWS

Het Repertorium "editie 2025": update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van de hoofdstukken **Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie** en **Anesthesie** van het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* is online geplaatst. Daarnaast ondergaat het Repertorium dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de oncologie

- capivasertib (Truqap®▼)

Terug op de markt

- varenicline (Champix®)

Nieuwe indicaties

- guselkumab (Tremfya®)
- mirikizumab (Omvoh®▼)

Terugbetalingen

- deferipron (Ferriprox®)
- ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)

Stopzettingen van commercialisatie

- chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

80+

Twee keer meer fracturen bij kwetsbare ouderen die nieuw antihypertensivum starten?

Een observationele studie vindt een hoger risico op fracturen bij bewoners van woonzorgcentra die een (nieuw) antihypertensivum startten. Wat leert deze studie ons? Lees meer in dit artikel.

GENEESMIDDELENBEWAKING

Finasteride: risico van zelfdodingsgedachten bevestigd

Zelfdodingsgedachten zijn een ongewenst effect van finasteride, maar de risicobatenverhouding blijft gunstig, zo stelt het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC. Waarom oordelen het FAGG en het BCFI dat voor finasteride 1 mg gebruikt bij alopecie de risico-batenverhouding toch ongunstig is?

Focus

Negatieve impact van PPI's op de effectiviteit van bepaalde antitumorale behandelingen?

Kernboodschappen

- Recent onderzoek, besproken in ons zusterblad *La Revue Prescrire*, toont dat gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) en verschillende orale en intraveneuze antitumorale middelen geassocieerd is met een verminderde overleving bij kankerpatiënten.
- Eén aannemelijke verklaring achter de lagere overleving bij orale antitumorale middelen zou een verminderde absorptie door verhoogde maag-pH kunnen zijn. Een potentieel mechanisme bij de onderzochte intraveneuze antitumorale behandelingen is minder duidelijk.
- PPI's zijn onmisbare geneesmiddelen maar systematisch en langdurig voorschrijven van PPI's zonder duidelijke medische indicatie wordt afgeraden, zeker bij kwetsbare patiënten zoals patiënten met gevorderde kanker.

Studies tonen kortere overleving bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antitumorale middelen en PPI's

Uit recente onderzoeken blijkt dat het gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) en**verschillende antitumorale middelen** geassocieerd is met een kortere overleving bij patiënten met kanker. Zowel chemotherapie, *targeted* therapie als immuuntherapie werden onderzocht. Dit Folia-artikel is gebaseerd op een artikel uit ons zusterblad *La Revue Prescrire*.[1]

In de verschillende analyses (meestal cohortstudies) ging het om een lagere overleving met vooral orale geneesmiddelen, maar in aantal studies ook om intraveneuze behandelingen:

- pazopanib bij sarcomen
- EGFR-inhibitoren (zoals afatinib, erlotinib, gefitinib of osimertinib) bij longkanker
- diverse orale of parenterale behandelingen bij gevorderde longkanker
- immuuncheckpoint-inhibitoren (zoals nivolumab en pembrolizumab die intraveneus toegediend worden) bij diverse gevorderde kankers
- chemotherapie bij diverse gevorderde kankers
- BRAF-inhibitoren en MEK-inhibitoren bij maligne melanoom
- CDK4/6-inhibitoren bij borstkanker.

In een aantal studies die dit onderzochten nam de overleving af met de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's en antitumorale middelen. Zie "meer info" voor een kort overzicht van de studieresultaten.

De volgende publicaties werden aangehaald in het originele artikel van *La Revue Prescrire*[1] die diverse antitumorale middelen onderzochten met of zonder PPI's. In dit Folia-artikel worden, waar mogelijk, alleen overlevingsuitkomsten vermeld. Er moet bij de interpretatie van de studies altijd rekening gehouden met de beperkingen inherent aan observationele studies.

- Studie met pazopanib en PPI's of H2-antihistaminica bij sarcomen (2019)[2]
  In een retrospectieve Europese studie (n=333) werd een kortere mediane totale overleving vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig PPI's of H2-antihistaminica gebruikten tijdens een behandeling met pazopanib: 8 maanden versus 12,6 maanden. De mediane overleving daalde naarmate de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's en pazopanib toenam.
- Studie met EGFR-inhibitoren bij longkanker (2024)[1]
  In een Franse cohortstudie (n=34 048) was er een grotere globale kans op overlijden bij patiënten met longkanker die tijdens meer dan 20% van hun antikankerbehandeling gelijktijdig blootgesteld waren aan een PPI. De *hazard ratio* (HR) voor het eindpunt totale overleving bedroeg 1,6 (95% BI: 1,57–1,64). Dit betekent dat deze patiënten op elk moment tijdens de studieperiode 60% meer kans hadden om te overlijden dan patiënten die tijdens hun behandeling geen PPI gebruikten.
  De kans op overlijden nam toe met de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's:
  - Bij 10% blootstelling: HR 1,45 (95%BI: 1,4-1,5)
  - Bij 80% blootstelling: HR 2,2 (95%BI: 2,1-2,3)
- Meta-analyse van diverse antitumorale behandelingen bij gevorderde longkanker (2022)[1,3]
  Deze meta-analyse omvatte 14 studies (n=13709), voornamelijk retrospectieve cohortstudies.
  De globale kans op overlijden was groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De bijhorende *hazard ratio* (HR) voor het eindpunt totale overleving was 1,35 (95%BI: 1,21-1,51).
  Subgroepanalyses:
  - **EGFR-inhibitoren**: HR 1,47 (95%BI: 1,20-1,80)
  - **Immuuncheckpoint-inhibitoren** (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab): HR 1,42 (95%BI: 1,22-1,65)
  - **Chemotherapie**: HR 1,13 (95%BI: 1,04-1,23)
- Netwerkmeta-analyse met diverse antitumorale behandelingen bij diverse gevorderde kankers (2023)[1,4]
  Totale overleving werd onderzocht bij diverse vormen van gevorderde kankers, behandeld met chemotherapie of immuuncheckpoint-inhibitoren, al dan niet in combinatie met gelijktijdig gebruik van PPI's. Subgroepanalyses en de resultaten van de netwerkmeta-analyse zijn terug te vinden in referentie 4.
- **Immuuncheckpoint-inhibitoren** (pairwise meta-analyse):
  Bij patiënten met gevorderde longkanker, urotheelkanker, melanoom, nierkanker, leverkanker, hoofdhalskanker en niet-gecategoriseerde kanker was de globale kans op overlijden groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De globale *hazard ratio* was 1,40 (95%BI: 1,30-1,49).
- **Chemotherapie** (pairwise meta-analyse):
  Bij patiënten met gevorderde longkanker, urotheelkanker, melanoom en gastro-intestinale kanker was de globale kans op overlijden groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De globale *hazard ratio* was 1,19 (95%BI: 1,09-1,30).
- BRAF-inhibitoren (vemurafenib, dabrafenib) ± MEK-inhibitoren (trametinib, cobimetinib) bij gemetastaseerde melanoom
  - Studie 1 (n=192): gelijktijdig gebruik van PPI's ging gepaard met een verhoogde kans op overlijden ten opzichte van geen PPI-gebruik, met een *hazard ratio* van 2,4 (95%BI: 1,6-3,6) (2024)[1].
  - Studie 2 (n=1 028): er was een hogere, maar niet statistisch significante, mortaliteit bij gelijktijdig PPI-gebruik vergeleken met geen PPI-gebruik. De *odds ratio* bedroeg 1,1 (95%BI: 0,9-1,4) (2023)[1].
- CDK4/6-inhibitoren (palbociclib, ribociclib) bij gemetastaseerde borstkanker
  In twee kleine studies bij patiënten die behandeld werden met palbociclib of ribociclib, was het gebruik van PPI's geassocieerd met een lagere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van patiënten zonder PPI-gebruik (2022/2023)[6,7]. In de groep zonder PPI-gebruik was het eindpunt PFS op het moment van de analyse nog niet bereikt.

Daarnaast wijzen sommige gegevens bij niet-kankerpatiënten op een hogere mortaliteit bij gebruik van PPI's in vergelijking met H2-antihistaminica, bij een behandelduur van meer dan één maand[1] (zie ook Folia mei 2022).

Mechanisme

De verminderde effectiviteit van **orale** antitumorale middelen bij PPI-gebruikers kan mogelijk worden verklaard door een lagere absorptie ten gevolge van een verhoogde maag-pH. Bij **intraveneuze** antitumorale behandelingen is een potentieel mechanisme minder duidelijk. Voor de immuuncheckpoint-inhibitoren, die intraveneus worden toegediend, wordt verondersteld dat een PPI-geïnduceerde verstoring van het darmmicrobioom de immuunrespons negatief beïnvloedt, wat mogelijk bijdraagt aan een verminderde effectiviteit van deze vorm van immuuntherapie.

Onafhankelijk van een potentieel effect van PPI's op bepaalde antitumorale behandelingen stellen de auteurs van het artikel in *La Revue Prescrire* dat langdurig gebruik van PPI's kan leiden tot ernstige bijwerkingen zoals infecties, botfracturen en hyponatriëmie die mogelijk ook een verhoogd risico op mortaliteit met zich meebrengen.

Welke voorzorgsmaatregelen beveelt *Prescrire* aan?

- Het systematisch en langdurig voorschrijven van PPI's zonder duidelijke medische indicatie wordt afgeraden, ongeacht de patiëntengroep. Bij kwetsbare patiënten, zoals mensen met kanker, is **extra voorzichtigheid geboden**.
- Er moeten duidelijke medische indicaties zijn voor het opstarten van een PPI, zeker bij patiënten die een antitumorale behandeling krijgen.
- Wanneer een patiënt al langdurig een PPI gebruikt bij de start van een antitumorale therapie, is het aanbevolen een geleidelijke afbouw te overwegen om reboundeffecten te vermijden. Wanneer een oraal antitumoraal geneesmiddel wordt ingenomen waarvan de opname afhankelijk is van de maag-pH, is het volgens *Prescrire* ook aangewezen H2-antihistaminica te vermijden (niet meer verkrijgbaar in België, behalve cimetidine in magistrale bereiding).
- Indien maagzuurremming toch noodzakelijk is, kan een antacidum overwogen worden, met een inname-interval van minimaal 2 uur tussen het antacidum en andere medicatie.

Commentaar van het BCFI

De gegevens besproken in dit artikel suggereren een mogelijk verband tussen PPI-gebruik en verminderde overleving bij bepaalde kankerbehandelingen. Het gaat echter om een signaal, een observatie die niet noodzakelijk op causaliteit wijst. Zolang er een duidelijke indicatie is voor PPI's, blijft gebruik gerechtvaardigd. Bij het interpreteren van deze studies moet men rekening houden met methodologische beperkingen, zoals protopathische bias (zie Folia maart 2023) waarvoor niet gecorrigeerd werd. Deze vorm van bias ontstaat wanneer PPI's worden voorgeschreven bij vroege symptomen van een ernstige aandoening, die later zelf tot verhoogde sterfte blijkt te leiden. Hierdoor wordt ten onrechte een causaal verband gelegd met het geneesmiddel. In Folia maart 2023 bespraken we twee observationele studies (bij niet-oncologische patiënten), waarin geen verband meer werd gevonden tussen PPI's en mortaliteit nadat was gecorrigeerd voor protopathische bias.

Hoewel het signaal van verminderde overleving geen bewijs van causaliteit levert, is het voldoende relevant om mee te nemen in de klinische besluitvorming. Daarom is het nuttig om bij de opstart van antitumorale behandelingen systematisch het gebruik van PPI's te herevalueren, zeker bij langdurig gebruik zonder duidelijke, actuele indicatie.

Meer lezen over de PPI's:

- Informatie over PPI's vindt u ook in onze publicaties:
  - Ongewenste effecten op lange termijn, zie Folia mei 2022 en maart 2023.
  - Risico van ernstige infecties bij kinderen, zie Folia september 2024.
  - Plaatsbepaling van PPI's bij maag- en duodenumpathologie, zie Repertorium>Maag- en duodenumpathologie.
  - Lijst van de PPI's en veiligheidsprofiel, zie Protonpompinhibitoren (PPI's).
- Het BCFI biedt u ook 2 geaccrediteerde e-learnings over dit onderwerp:
  - Veiligheid van PPI's
  - Langdurig PPI-gebruik

Bronnen

1 La Revue Prescrire. Antitumoral + IPP : survie plus courte*La Revue Prescrire (2025 Jan 1)*

2 La Revue Prescrire. Pazopanib + PPI ou antihistaminique H2 : survie plus courte*La Revue Prescrire (Août 2019)*

3 Wei N, Zheng B, Que W, et al. The association between proton pump inhibitor use and systemic anti-tumour therapy on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(7):3052-3063.

4 Chang Y, Lin WY, Chang YC, et al. The Association between Baseline Proton Pump Inhibitors, Immune Checkpoint Inhibitors, and Chemotherapy: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):284. Published 2022 Dec 31.

5 Ramel E, Prey S, Dutriaux C, et al. Clinical impact of proton pump inhibitors and other co-medications on advanced melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors. *Eur J Cancer.* 2024;197:113477.

6 Eser K, Önder AH, Sezer E, et al. Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):516. Published 2022 May 7.

Voor u gelezen

Prikkelbaredarmsyndroom: is amitriptyline een optie in de eerste lijn?

Kernboodschap

- **ATLANTIS** is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (RCT) die verschenen is in het tijdschrift *The Lancet*. De studie onderzocht de werkzaamheid in de eerste lijn van een lage dosis amitriptyline (10 tot 30 mg per dag) bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende waren.[1]
- De resultaten tonen dat een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS na 6 maanden licht verbeterde. Amitriptylinegebruik ging gepaard met talrijke, meestal lichte, ongewenste effecten, vooral anticholinerg van aard.
- Hoewel de studie correct werd uitgevoerd en opgezet, lijkt de verkregen therapeutische winst ten opzichte van de placebo beperkt en is de klinische relevantie van het effect van amitriptyline onduidelijk.[2,3]

Waarom is deze studie belangrijk?

- PDS is een chronische aandoening die gekenmerkt wordt door buikpijn en maag-darmstoornissen zoals opgeblazen gevoel en diarree en/of obstipatie. De ziekte heeft een impact op de levenskwaliteit en de dagelijkse activiteit van de patiënten. Aanpassingen van de voeding en de symptomatische behandelingen van eerste keuze (tegen de obstipatie/diarree en buikkrampen) volstaan vaak niet.
- De richtlijn van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) over PDS beveelt amitriptyline - op basis van studies in de tweedelijnszorg - aan als tweedekeuzebehandeling bij patiënten bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn (zie “Opzet van de studie”).[4]
- Het gaat hier om de eerste studie uitgevoerd in de eerste lijn over het gebruik van een tricyclisch antidepressivum bij PDS.
- De duur van 6 maanden is langer dan die van de meeste andere studies naar PDS.

Opzet van de studie

- ATLANTIS was een **dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie**.[1]
- Deze studie werd gefinancierd door het *National Institute for Health and Care Research* en werd dus niet gesponsord door de farmaceutische industrie.
- Er werden 463 volwassen deelnemers in de studie opgenomen. Ze vertoonden een PDS dat niet reageerde op de eerstekeuzebehandelingen die aanbevolen worden door het NICE (aanpassing van de voeding en van de levensstijl, oplosbare vezels, spasmolytica, laxeermiddelen en middelen tegen diarree).
- In het begin van de studie kregen de deelnemers in de amitriptylinegroep 10 mg amitriptyline per dag. Die dosis mocht verhoogd worden tot 20 of 30 mg per dag, afhankelijk van de tolerantie en de symptomen die de deelnemers vertoonden.
- Alle deelnemers kregen bij de start van de studie een fiche met uitleg over de mogelijkheid van dosisaanpassing. Verder kregen ze allemaal voedingsadvies en er was een verpleegkundige beschikbaar die voor een telefonische follow-up zorgde.
- De deelnemers werden gedurende 6 maanden opgenomen in de studie. Ze kregen de mogelijkheid om nogmaals 6 maanden door te gaan met de behandeling, maar als gevolg van de COVID-19-pandemie kon de mogelijke winst na 12 maanden niet onderzocht worden.
- Het primaire eindpunt was de **verbetering van de symptomen van PDS, gemeten met de IBS-SSS-score** (*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*), na 6 maanden. Een daling van 35 punten (op een score van 500) werd vooraf gedefinieerd als klinisch relevant.

  - Een score tussen 75 en 174 punten wijst op lichte symptomen,
  - een score tussen 175 en 299 punten wijst op matige symptomen,
  - een score tussen 300 en 500 punten wijst op ernstige symptomen.

- Een van de belangrijke secundaire eindpunten was symptoomverlichting na 6 maanden, gemeten met een algemene subjectieve evaluatie (*Subjective Global Assessment, SGA*). Deelnemers werden als responders beschouwd als ze minstens ”enige verlichting van hun symptomen” rapporteerden.
- De resultaten werden geanalyseerd volgens de intention to treat.

Resultaten in het kort

- Bij aanvang van de studie:
  - Hadden de deelnemers (gemiddelde leeftijd van 48 jaar) een gemiddelde score op de IBS-SSS van 272,8 punten. De meesten van hen hadden een matige (score tussen 175 en 299 punten) of ernstige (score tussen 300 en 500 punten) vorm van PDS.

  - Meer dan 80% vertoonde een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd'.
  - De deelnemers hadden sinds gemiddeld 10 jaar een PDS.
- Na 6 maanden:
  - had 73% van de deelnemers de studie voltooid. 23% van de deelnemers stopte de studie voortijdig, meestal wegens ongewenste effecten (13% in de groep met amitriptyline versus 9% in de placebogroep).
  - had 43% van de deelnemers in de groep met amitriptyline hun dosis verhoogd tot 30 mg, versus 57% in de placebogroep.
  - **Primair eindpunt**: in de groep met amitriptyline **daalde de IBS-SSS-score** (-27 punten ten opzichte van placebo; 95%BI: -46,9 tot -7,1). Het verschil van 27 punten is kleiner dat de vooraf gespecifieerde drempelwaarde van 35 punten om een klinisch relevant effect te bekomen, **en is dus niet klinisch relevant**.
  - **Secundair eindpunt**: 61% van de deelnemers in de groep met amitriptyline rapporteerde minstens "**enige verlichting van hun symptomen"**, versus 45% van de deelnemers in de placebogroep (OR=1,78; 95%BI: 1,19 tot 2,66). De berekende NNT (number needed to treat) bedraagt 6,3. Dit wil zeggen dat 6 tot 7 patiënten gedurende 6 maanden moesten worden behandeld om bij 1 van hen symptoomverlichting te zien.
- Wat de veiligheid van amitriptyline betreft, werden er in de groep met amitriptyline vaker **ongewenste effecten** gemeld, en die waren vooral **anticholinerg** (droge mond, sufheid, wazig zicht en urinaire stoornissen). Zie **"+ meer info".**
  De meeste ongewenste effecten werden echter als licht beschouwd, hoewel 13% van de deelnemers met de studie gestopt is wegens ongewenste effecten. Zie **"+ meer info".**

  - Droge mond: 54% versus 37% in de placebogroep. De berekende NNH (number needed to harm) was 5,8.
  - Sufheid: 53% versus 34% in de placebogroep. De berekende NNH was 5,2.
  - Wazig zicht: 17% versus 9% in de placebogroep. De berekende NNH was 12,5.
  - Urinaire stoornissen: 22% versus 13% in de placebogroep. De berekende NNH was 11,11.

Beperkingen van de studie

- Meer dan 80% van de deelnemers hadden een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd', en de resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar de subtypes 'obstipatie' of 'ongeclassificeerd'.
- Op de fiche die de deelnemers kregen, werd obstipatie vermeld als ongewenst effect van amitriptyline. Mogelijk heeft dat deelnemers met het subtype 'obstipatie' ervan weerhouden om aan de studie deel te nemen.
- Het effect kan in de 2 groepen versterkt zijn door de gestructureerde follow-up in de studie (telefoongesprekken, dieetadvies enz.). Het placebo-effect dat waargenomen werd bij de deelnemers, die gemiddeld al 10 jaar een PDS hadden, lijkt hoog. Zo ervaarde bijna de helft (45%) van de deelnemers die een placebo kregen een verlichting van hun symptomen.

Commentaar van het BCFI

- In vergelijking met placebo lijkt een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS licht te verbeteren bij patiënten die niet reageren op de eerstekeuzemaatregelen. Een lage dosis amitriptyline zou dan ook een optie kunnen zijn bij patiënten met PDS bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn. Het vooropgestelde minimum verschil in daling van de IBS-SSS-score te opzichte van placebo werd echter niet bereikt, en de klinische relevantie van het effect van amitriptyline is dus onduidelijk. Daarenboven waren zowel het percentage deelnemers dat de studie verliet als het placebo-effect vrij hoog. Wij sluiten ons aan bij de analyse van ons zusterblad Minerva: "*Verder onderzoek met subgroepanalyses en kosten-effectiviteitsanalyses is nodig vooraleer deze behandeling in de eerste lijn breder te implementeren.*"[3]
- Amitriptyline kan anticholinerge ongewenste effecten veroorzaken, net zoals andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij PDS. Amitriptyline werd door de meeste deelnemers goed verdragen, maar die waren jong (gemiddelde leeftijd 48 jaar). Verhoging van de dosis van amitriptyline verhoogt het risico op anticholinerge ongewenste effecten.
- PDS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van de specialiteit op basis van amitriptyline (offlabel gebruik). Voor meer informatie over offlabel voorschrijven, zie Folia december 2021.
- De NICE-richtlijn beveelt een tricyclisch antidepressivum aan wanneer de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende effect hebben.[4] De aanbevolen dosering is 5 tot 10 mg amitriptyline per dag in 1 inname 's avonds, eventueel te verhogen tot 30 mg per dag.
- In België is amitriptyline beschikbaar in de vorm van tabletten van 10 en 25 mg. Een inname van 5 mg per dag is niet mogelijk met de specialiteit op basis van amitriptyline, maar een magistrale bereiding is mogelijk.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Amitriptyline: Redomex® 10 en 25 mg (zie Repertorium).

Bronnen

1 Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL et al.; ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Nov 11;402(10414):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37858323.

2 de Wit N and Keszthelyi. Comment: Low-dose amitriptyline in irritable bowel syndrome: ready for primary care? Lancet 2023;402:1727-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(23)01725-7)

3 Samyn J, Lemmens O en Poelman T. Amitriptyline voor prikkelbaredarmsyndroom? Minerva. Published 19 march 2025. Klik hier.

4 Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG61]. Nice. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.

Voor u gelezen

WOREL publiceert een herziening van de richtlijn over Chlamydia trachomatis

Kernboodschappen

- De meeste infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT) verlopen asymptomatisch en zijn zelflimiterend. De kans op ernstige complicaties bij asymptomatische infecties is klein.
- Azithromycine heeft een lagere werkzaamheid (vooral voor anale CT-infecties) en een sterk verhoogd risico op het ontstaan van antibioticaresistentie (ook bij andere kiemen dan CT) in vergelijking met doxycycline. Om deze reden wordt azithromycine niet meer aanbevolen als eerste keuze en is doxycycline nu de eerste keuze bij urogenitale, faryngeale en anorectale CT-infecties bij mannen en niet-zwangere vrouwen.
- Bij zwangere vrouwen blijft azithromycine wél de eerstekeuzetherapie.
- De aanbevelingen uit deze richtlijn worden opgenomen in de volgende revisie van de BAPCOC-gids.

Inleiding

In februari werd de herziene WOREL-richtlijn gepubliceerd met betrekking tot de diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT).[1] Het gaat om een partiële herziening van de richtlijn van 2019.
De aanleiding voor deze herziening is de toenemende consensus over het **zelflimiterende karakter** van de infectie en de **lage kans op ernstige complicaties bij asymptomatische personen**. Daarnaast blijkt **anorectale** aanwezigheid van *Chlamydia* trachomatis vaker voor te komen dan gedacht en is er geen correlatie met anale seks. Dit leidt tot wijzigingen in het test- en behandelbeleid.
Chlamydia trachomatis blijft de **meest voorkomende seksueel overdraagbare infectie** (soi) in België. De incidentie is gestegen (+24%) naar 218/100 000 inwoners in 2023 ten opzichte van 176/100 000 inwoners in 2021. De stijging is zeker te wijten aan een werkelijke toename van CT-infecties door verhoogd risicogedrag, maar ook aan betere testpraktijken en een grotere bewustwording bij de risicogroepen.
De infectie verloopt dikwijls asymptomatisch (bij 70% van de vrouwen en 50% van de mannen). Voor een overzicht van het klinisch beeld verwijzen we naar de richtlijn (zie 2.Samenvatting van de kernboodschappen).
Daarnaast is er ook een stijging van het aantal Lymfogranuloma venereum (LGV) infecties. Ten opzichte van 2015 is het aantal diagnoses van LGV in 2021 licht toegenomen tot iets minder dan 100 per jaar, aanvankelijk vooral bij hiv-positieve personen, maar recent ook in toenemende mate bij hiv-negatieve personen.

> Lymfogranuloma venereum (LGV) wordt veroorzaakt door een specifiek serotype van CT, namelijk de L. serovar. Dit serotype is invasiever, heeft een ernstiger klinisch beeld en leidt tot meer sequelae. Meestal uit de aandoening zich als een proctitis, maar het verloopt in 25% van de gevallen asymptomatisch.

Het risico op complicaties en sequelae bij een CT-infectie is hoger bij herhaalde en bij ernstige infecties. Mogelijke **complicaties** bij vrouwen zijn *Pelvic Inflammatory Disease* (PID), wat kan leiden tot chronische bekkenpijn, verminderde vruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen. Bij zwangere vrouwen verhoogt een CT-infectie het risico op vroegtijdige weeën, vroeggeboorte en neonatale complicaties zoals conjunctivitis en pneumonie. Bij mannen kan een opstijgende infectie resulteren in chronische prostatitis of epididymitis.
We vatten in dit artikel de voornaamste punten rond behandeling samen. Voor meer informatie verwijzen we naar de WOREL-richtlijn[1] en de SOA-tool van het KCE[2].

Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de richtlijn van 2019

- Azithromycine 1 g 'single dose' wordt niet meer aanbevolen als eerste keuze bij urogenitale en faryngeale CT-infecties bij mannen en niet-zwangere vrouwen. De reden hiervoor is de lagere werkzaamheid (vooral voor anale CT) en het sterk verhoogd risico op het ontstaan van antibioticaresistentie in vergelijking met doxycycline. Azithromycine blijft wel een goede keuze voor patiënten met een contra-indicatie of intolerantie voor doxycycline, onder andere zwangere en vrouwen die borstvoeding geven.
- Bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) met een positieve anorectale CT-test en een ongekende Lymfogranuloma Venereum (LGV)-status wordt doxycycline gedurende 20 dagen gegeven, ongeacht de HIV-status. Voorheen werd enkel bij een positieve HIV-status een verlengde kuur gegeven.
- Een LGV-infectie wordt gedurende 20 dagen behandeld in plaats van 21 dagen. Deze aanbeveling is veranderd om pragmatische redenen, zijnde dat een doosje doxycycline 10 tabletten bevat. De richtlijnontwikkelingsgroep gaat ervan uit dat een behandeling van 20 dagen even effectief is als 21 dagen.
- Een controletest ter bevestiging van genezing (test of cure) hoeft niet meer routinematig uitgevoerd te worden bij patiënten met een rectale CT-infectie.

Behandeling

De onderstaande aanbevelingen uit de WOREL-richtlijn zijn van toepassing op bevestigde CT-infecties.
Voor empirische behandeling verwijzen we naar de aanbevelingen van BAPCOC: zie BAPCOC-pdf of Repertorium 11.5.4.7. Urethritis.
De WOREL-richtlijn heeft betrekking op de behandeling van een CT-infectie en niet op de behandeling van mogelijke complicaties zoals epididymo-orchitis of PID.

- **Urogenitale, anorectale of ongecompliceerde faryngeale infectie (niet-LGV): mannen en niet-zwangere vrouwen:**
  - Doxycycline 100 mg 2x p.d. dag gedurende 7 dagen.
  - Indien contra-indicatie of intolerantie: Azithromycine 1 g per os (eenmalig).

  Azithromycine is dus geen eerste keuze meer. De voorkeur voor doxycycline bij urogenitale en faryngeale CT-infecties is gebaseerd op de betere werkzaamheid en het lagere risico op het ontstaan van antibioticaresistentie (ook voor andere kiemen dan *Chlamydia trachomatis*).
  Het gebruik van doxycycline bij urogenitale infecties behandelt eventuele anorectale aanwezigheid van *Chlamydia trachomatis* zonder nood aan een bijkomende test. Dit laatste is belangrijk aangezien rectale CT vaker voorkomt bij vrouwen dan oorspronkelijk gedacht en er geen correlatie is met anale seks.
  De richtlijnontwikkelingsgroep gaat ervan uit dat de kuur gedurende 7 dagen geen verminderde therapietrouw zal geven in vergelijking met de eenmalige dosis azithromycine.
- **Lymfogranuloma venereum (LGV) infectie:**
  - Doxycycline 100 mg 2x/dag gedurende 20 dagen.
  - Indien contra-indicatie of intolerantie: men kan kiezen voor azithromycine 1 g oraal single dose of 1 g oraal eenmaal per week gedurende 3 weken.

  Azithromycine is dus geen eerste keuze meer. De voorkeur voor doxycycline is gebaseerd op de betere werkzaamheid en het lagere risico op het ontstaan van antibioticaresistentie (ook voor andere kiemen dan *Chlamydia trachomatis*).
  De behandelingsduur is in de herziene richtlijn aangepast naar 20 dagen in plaats van 21. Dit gebeurde om pragmatische redenen: een verpakking bevat 10 tabletten doxycycline. De richtlijnontwikkelingsgroep gaat ervan uit dat een behandeling van 20 dagen even effectief is als 21 dagen.
- **Mannen die seks hebben met mannen (MSM) met een positieve anorectale test:**
  - **LGV-negatief**: standaardbehandeling (7 dagen doxycycline).
  - **LGV-positief of onbekend**: verlengde behandeling (20 dagen doxycycline).
  - Indien contra-indicatie of intolerantie: men kan kiezen voor azithromycine 1 g oraal eenmalige dosis of 1 g oraal eenmaal per week gedurende 3 weken.

  Lymfogranuloma venereum (LGV) komt meer voor bij MSM, ongeacht de HIV status. Het is belangrijk om bij elke positieve anorectale CT-test een bepaling van LGV aan te vragen. Bij positieve anorectale CT-test wordt aangeraden verder te behandelen gedurende 20 dagen. Bij een negatieve LGV-test mag de behandeling worden stopgezet na 7 dagen. Bij ongekende status wordt gedurende 20 dagen behandeld.
- **Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven**:
  - Azithromycine 1 g per os (eenmalig) blijft de eerste keuze bij de behandeling van urogenitale CT-infectie bij zwangere en vrouwen die borstvoeding geven.
  - Indien contra-indicatie of intoleratie aan azithromycine zijn amoxicilline (500 mg 3x/d 7 dagen) of clindamycine (600 mg 2x/dag gedurende 10 dagen) alternatieven, maar deze worden best in samenspraak met de gynaecoloog opgestart.

  Doxycycline is tegenaangewezen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap wegens het nadelige effect op de osteogenese en tandontwikkeling van de foetus en een verhoogde kans op hepatotoxiciteit bij de moeder. De veiligheid tijdens het eerste trimester en tijdens de borstvoedingsperiode is onzeker.
  Tijdens de zwangerschap is een *test of cure* aangewezen minstens 4 weken na het beëindigen van de behandeling.
  In geval van therapiefalen of anorectale klachten is overleg met de gynaecoloog wenselijk.
  Breng bij zwangere vrouwen met een diagnose van CT-infectie de gynaecoloog op de hoogte i.v.m. de verdere opvolging en de te nemen preventieve maatregelen.

Nota:
Patiënten wordt geadviseerd om seksueel contact te vermijden zolang er symptomen aanwezig zijn en tot ten minste 7 dagen na de start van de behandeling.
Andere seksueel overdraagbare aandoeningen dienen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s).

Voor meer informatie rond het beleid bij partners, zie ook de SOA-tool van het KCE.[1]

Specifieke bronnen

1 WOREL: Van Royen P., Van Thienen K., Mokrane, R. Et al. (2025, February 13). Richtlijn Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn: Herziening (2025) Zie https://ebpnet.be/nl/ebsources/10468

2 KCE. Aanpak van SOA's door de eerste lijn. Viahttps://www.soa.kce.be/nl/index.html

Nieuws

Het Repertorium "editie 2025": update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. Een tweede reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie** en **Anesthesie**. In de zomer 2025 zullen de laatste hoofdstukken volgen.

Daarnaast ondergaat het Repertorium dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen.

Belangrijke wijzigingen in het hele Repertorium

1. Herevaluatie en herformulering van de rubriek *Plaatsbepaling* in alle hoofdstukken:
   Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) geaccrediteerd als "Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen" (zie https://www.cebam.be/validatie). Het BCFI heeft als doel *evidence-based* informatie te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, maar is geen richtlijnontwikkelaar. Daarom hebben we de voorbije jaren in het hele Repertorium de rubriek "*Plaatsbepaling"* geëvalueerd en waar nodig geherformuleerd zodat de huidige beschikbare evidentie weergegeven wordt zonder aanbevelingen te formuleren.

2. Toevoegen van referenties in alle hoofdstukken:
   Eveneens in het kader van de accreditatie door CEBAM werden in het hele Repertorium, vooral in de rubriek "*Plaatsbepaling"*, referenties uit CEBAM-gecertifieerde EBP-bronnen en wetenschappelijke publicaties toegevoegd om deze duidelijker te onderbouwen.

3. Geleidelijke integratie Formularium Ouderenzorg in het Repertorium:
   Om de informatie over farmacotherapie bij ouderen uit het Formularium Ouderenzorg meer onder de aandacht te brengen, wordt deze stap voor stap geïntegreerd in het Repertorium. Deze informatie wordt voortaan gebundeld in een nieuwe rubriek "*Oudere patiënten"* (zie Inl.2.7. De rubriek "Oudere patiënten"). U vindt deze rubriek in alle hoofdstukken van deze update en ook reeds in de hoofdstukken *Urogenitaal stelsel*, *Vitaminen en mineralen*, *Dermatologie*; de komende maanden zal u deze rubriek ook zien verschijnen in de andere hoofdstukken.

Jaarlijkse update van een tweede reeks hoofdstukken

De teksten van de tweede reeks hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experten. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- De nieuwe rubriek "*Oudere patiënten*" werd in alle hoofdstukken van deze update toegevoegd.
- **Ademhalingsstelsel**
  - 4.1. Astma en COPD
    - Toevoeging van het RSV-vaccin aan de lijst met te overwegen vaccinaties bij patiënten met astma of COPD volgens de HGR.
    - Toevoeging van de plaatsbepaling van kortwerkende β_2-mimetica (SABA) in de richtlijnen.
    - Revisie van de rubrieken "*Zwangerschap en borstvoeding*" van alle geneesmiddelen voor inhalatie.
  - 4.1.8. Theofylline
    - Toevoeging van het risico op overdosering tijdens de zwangerschap.
  - 4.2.2. Mucolytica en expectorantia
    - Toevoeging van de aanbevelingen van het FAGG over het gebruik van mucolytica en expectorantia bij kinderen.
- **Hormonaal stelsel**
  - 5.1. Diabetes
    - In de rubriek "*Plaatsbepaling*" werd informatie toegevoegd in verband met de aanpak van diabetische nefropathie.
  - 5.2.1. Thyroïdhormonen
    - De rubriek "*Plaatsbepaling*" werd herwerkt, meer bepaald voor wat betreft subklinische hypothyreoïdie, biologische opvolging en de aanpak van multinodulair niet-toxisch struma.
  - 5.2.3. Thyreostatica

    - Niet-medicamenteuze opties werden toegevoegd in de rubriek *"Plaatsbepaling*".
  - 5.3.4. Androgenen en anabole steroïden
    - Risico van leverschade door anabole steroïden (gebruikt bij *bodybuilding*).
    - Geruststellende gegevens op vlak van cardiovasculair risico voor de transdermale vormen.
  - 5.3.6. Gonadoreline-analogen en 5.3.7. Gonadoreline-antagonisten
    - We vermelden een signaal van verhoogd risico van cognitieve stoornissen bij langdurig gebruik voor de behandeling van prostaatkanker.
  - 5.4. Corticosteroïden
    - Meer gedetailleerde info over de progressieve afbouw na langdurig gebruik werd toegevoegd in de rubrieken "*Plaatsbepaling*", "*Bijzondere voorzorgen*" en "*Dosering*".
    - We vermelden een toegenomen risico van ernstige infecties tijdens het eerste jaar na de geboorte bij premature pasgeborenen van wie de moeder corticoïden kreeg toegediend.
  - 5.5.3. Groeihormonen
    - Vermelding van geruststellende epidemiologische gegevens over het risico van kanker.
- **Osteo-articulaire aandoeningen**
  - 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's
    - Verduidelijking van de dosering van ibuprofen met onderscheid tussen trauma en ontsteking.
  - 9.2.2. Hydroxychloroquine
    - Aanpassing van de rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*".
  - 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget
    - Verduidelijkingen over valpreventie.
- **Infecties**
  - 11.1.1.1.2. Flucloxacilline
    - "*Ongewenste effecten*": toevoeging van hypokaliëmie (vooral bij gebruik van hoge doses), die levensbedreigend kan zijn en resistent kan zijn aan kaliumsuppletie.
    - "*Interacties*": toevoeging van het risico van metabole acidose bij behandeling gedurende langer dan 2 weken met flucloxacilline in combinatie met hoge doses paracetamol.
  - 11.1.1.1.3. Amoxicilline
    - "*Ongewenste effecten*": toevoeging van kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses).
  - 11.1.3. Tetracyclines
    - "*Bijzondere voorzorgen*": details over de correcte inname van tetracyclines (om irritatie en ulceratie van de slokdarm te vermijden) zijn toegevoegd.
    - Dosering doxycycline: de dosis bij rosacea is gespecificeerd.
  - 11.2.4. Terbinafine
    - "*Bijzondere voorzorgen*": details over de controle van de leverfunctie werden toegevoegd.
  - 11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen
    - "*Bijzondere voorzorgen*": aciclovir en valaciclovir: voorzorgen bij gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn toegevoegd.
- **Antitumorale middelen**
  - 13.2.2. Antilichaam-geneesmiddelconjugaten
    - Antilichaam-geneesmiddelconjugaten worden voortaan als aparte klasse besproken. Vroeger werden deze middelen opgenomen onder 13.2.1. Monoklonale antilichamen, maar door hun specifieke werkingsmechanisme kregen ze nu een eigen sub-hoofdstuk binnen het repertorium.
  - 13.3.2. Cel therapie
    - Het sub-hoofdstuk 13.3.2. heette vroeger CAR-T celtherapie, maar is nu hernoemd naar Cel therapie om beter te passen bij de bredere inhoud. CAR-T celtherapie werd ondergebracht in sub-hoofdstuk 13.3.2.1., en andere celtherapieën (tabelecleucel en methoxsaleen) staan nu in een nieuw sub-hoofdstuk 13.3.2.2. Diverse celtherapieën.
  - 13.3.3. Bispecifieke T-cel engagers
    - Bispecifieke T-cel engagers worden nu als aparte klasse behandeld. Voorheen vielen deze middelen onder 13.3.3. Diverse immunotherapeutische middelen, maar vanwege hun specifiek werkingsmechanisme en het toenemend aantal beschikbare producten kregen ze een eigen sub-hoofdstuk in het repertorium.
  - 13.5.4. Anti-androgenen
    - "*Ongewenste* effecten": een signaal van cognitieve stoornissen werd toegevoegd.
- **Oftalmologie**
  - 16.1.2. Antibiotica
    - Verduidelijking van de dosering van fusidinezuur.

  - 16.1.3. Corticosteroïden + antibiotica
    - Creatie van een nieuw sub-hoofdstuk voor de associaties van corticosteroïden met antibiotica (voorheen 16.2.4.).
  - 16.1.4. Antivirale middelen
    - Verduidelijking van de dosering van aciclovir en ganciclovir.
- **Anesthesie**
  - Toevoeging van een rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*" in de meeste subhoofdstukken.
  - De rubrieken "*Ongewenste effecten*" en "*Interacties*" werden uitgebreider uitgewerkt met nadruk op de belangrijkste zaken voor de eerste lijn.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2025

Nieuwigheden in de oncologie
- capivasertib (Truqap®▼) : borstkanker

Terug op de markt
- varenicline (Champix®): stoppen met roken

Nieuwe indicaties
- guselkumab (Tremfya®): colitis ulcerosa en ziekte van Crohn
- mirikizumab (Omvoh®▼): ziekte van Crohn

Terugbetalingen
- deferipron (Ferriprox®)
- ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)

Stopzettingen van commercialisatie
- chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

▼: 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 27 mei 2025 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 20 juni 2025 aangepast.

Nieuwigheden in de oncologie

capivasertib (Truqap®▼)

Capivasertib (Truqap®, hoofdstuk 13.2.3.11, oraal) is een inhibitor van de serine/threonine kinasen AKT1, 2 en 3, een nieuwe klasse van proteïnekinase-inhibitoren. Capivasertib heeft als indicatie, in combinatie met fulvestrant, de behandeling van bepaalde lokaal gevorderde of gemetastaseerde **borstkankers** (synthese van de SKP).
Patiënten moeten worden geïnformeerd in verband met de volgende zeer frequente ongewenste effecten die ernstig kunnen zijn: hyperglykemie (ook bij personen zonder diabetes), diarree en huidreacties.

Veiligheid
Ongewenste effecten

- De vaakst gemelde ongewenste effecten (>15%) zijn: diarree (72%), huiduitslag (40%), misselijkheid en braken, vermoeidheid, stomatitis, hyperglykemie (17%), hoofdpijn, verminderde eetlust.
- Er werden gevallen van duizeligheid en syncope beschreven die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Er moet effectieve anticonceptie worden gebruikt: tot 1 maand na het stopzetten van de behandeling voor vrouwen en tot 4 maanden voor mannen.
- Wegens onvoldoende gegevens wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling.

Interacties

- Capivasertib wordt vooral gemetaboliseerd door de enzymen CYP3A4 en UGTB7. Het is een zwakke CYP3A4-inhibitor (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3.).

Dosering: 400 mg 2x/dag gedurende 4 dagen, gevolgd door 3 dagen zonder behandeling.
Kostprijs: € 6890 voor 64 tabletten (behandeling voor 1 maand), niet terugbetaald op 1 juni 2025.

Terug op de markt

varenicline (Champix®)

Varenicline (Champix®), gebruikt bij het **stoppen met roken**, is **terug op de markt**. Het middel werd van de markt gehaald in 2021 nadat in bepaalde loten sporen van onzuiverheden (nitrosamines) werden aangetroffen (zie Folia augustus 2021). In februari 2025 gaf het Committee for Medical Products for Human Use van het EMA een positief advies over de wijziging van het productieproces om te zorgen dat de nitrosamineconcentratie onder de aanvaardbare drempelwaarde blijft (zie CHMP-februari 2025-Champix).
Varenicline is effectiever om te stoppen met roken dan bupropion of nicotinesubstitutie (zie 10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid).
Voor het veiligheidsprofiel, zie 10.5.2.3. Varenicline.
De terugbetalingsvoorwaarden veranderen niet: terugbetaling in voor een volledige behandelcyclus (1 startverpakking en 1 onderhoudsverpakking) bij volwassenen, in combinatie met ondersteunende gedragstherapie. De terugbetaling wordt toegestaan voor maximaal 3 rookstoppogingen over een periode van 5 jaar (zie formulier en voorwaarden).
Dosering: 0,5 mg 1x/dag gedurende 3 dagen, nadien 0,5 mg 2x/dag gedurende de volgende 4 dagen, nadien 1 mg 2x/dag.
Kostprijs :

- Startbehandeling 25 (11 + 14) tabletten: € 33,23
- Onderhoudsbehandeling 140 tabletten: € 150,93

Nieuwe indicaties

guselkumab (Tremfya®)

Guselkumab (Tremfya®) heeft twee nieuwe indicaties gekregen: de **ziekte van Crohn** en **colitis ulcerosa** (synthese van de SKP).
Guselkumab had reeds als indicaties bepaalde vormen van psoriasis en gewrichtslijden.[1]
Mirikizumab (zie hieronder) en risankizumab, twee andere IL-23-inhibitoren, hebben ook als indicaties de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Colitis ulcerosa
Guselkumab werd vergeleken met placebo bij 700 patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa, van wie de helft niet reageerde op conventionele behandelingen (43% kreeg minstens een TNF-blokker) of op andere biologische behandelingen (22% kreeg een biologisch middel of een JAK-inhibitor) of deze behandelingen niet verdroeg (QUASAR-studies). In deze studies werd guselkumab tijdens de inductiefase intraveneus toegediend.
Guselkumab was effectiever dan placebo voor het bereiken van klinische remissie na 12 en 44 weken (co-primaire eindpunten).

- 12 weken: 23% versus 8%, NNT 6 tot 7
- 44 weken: 45 en 50% voor de 2 toedieningsschema's versus 19%

De werkzaamheid was ook groter bij patiënten bij wie de behandeling faalde of die een biologisch geneesmiddel of een JAK-inhibitor niet verdroegen (vooraf bepaalde subgroepanalyses).

- 12 weken: 12% versus 4%, NNT 12
- 44 weken: 40% voor de 2 toedieningsschema's versus 8%

Guselkumab werd niet rechtstreeks vergeleken met andere behandelingen van colitis ulcerosa.[1-3]

Ziekte van Crohn
Guselkumab werd vergeleken met placebo en ustekinumab (een IL-12/23-inhibitor) bij ongeveer 1300 volwassenen met matig tot

ernstig actieve ziekte van Crohn, van wie de helft niet reageerde op een eerdere biologische behandeling met TNF-blokkers (de studies GALAXI 2 en 3 en GRAVITI).
In deze studies werden tijdens de inductiefase verschillende toedieningswegen onderzocht.
In de studies GALAXI 2 en GALAXI 3 met een vergelijkbare opzet waren de **inductieschema's van guselkumab intraveneus**.

- Guselkumab was effectiever dan placebo voor het bereiken van klinische remissie na 12 weken: 47% versus 15 tot 22% (primair eindpunt).
- Bij patiënten bij wie de behandeling faalde of die een biologisch geneesmiddel niet verdroegen, waren de resultaten gelijkaardig: 45 en 47% versus 23 en 15%
- De resultaten na 48 weken versus placebo (secundair eindpunt) waren, afhankelijk van het schema, tussen 44 en 51% klinische remissie voor guselkumab versus 12 tot 14% voor placebo.
- De resultaten na 48 weken versus ustekinumab (secundair eindpunt) waren 41 tot 49% klinische remissie voor guselkumab versus 28 tot 39% voor ustekinumab.

De GRAVITI-studie beoordeelde de werkzaamheid van guselkumab met een **subcutaan inductieschema** versus placebo.

- Na 12 weken was guselkumab effectiever dan placebo voor het bereiken van klinische remissie: 56% versus 21%, NNT 3 (primair eindpunt).
- Bij patiënten bij wie de behandeling faalde of die een biologisch geneesmiddel niet verdroegen, waren de resultaten gelijkaardig: 60% klinische remissie versus 17%, NNT 2 (subgroepanalyse).
- Na 24 weken bleef guselkumab in onderhoudsdosis (2 verschillende schema's) even effectief versus placebo: 61 en 58% versus 21%.[1]

Voor het veiligheidsprofiel, zie 12.3.2.2.8. IL-23 inhibitoren.

Zowel voor de behandeling van colitis ulcerosa als van de ziekte van Crohn wordt in de voorgestelde inductieschema's (en in sommige gevallen ook voor de onderhoudsbehandeling) gebruik gemaakt van de sterkte van 200 mg, in oplossing voor intraveneuze toediening en als voorgevulde spuit of pen voor subcutane toediening. Momenteel is enkel de sterkte van 100 mg voor subcutane toediening gecommercialiseerd (situatie op 1 juni 2025).

Kostprijs: € 1989,63 voor 1 voorgevulde spuit van 100 mg/ml, niet terugbetaald bij deze aandoeningen op 1 juni 2025. Tremfya wordt terugbetaald in bij plaque psoriasis en psoriatische artritis (zie formulier en voorwaarden).

mirikizumab (Omvoh®▼)

Mirikizumab (Omvoh®) heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor de behandeling van de**ziekte van Crohn** (synthese van de SKP).
Mirikizumab had reeds als indicatie colitis ulcerosa.[1]
Andere IL-23-inhibitoren hebben ook de ziekte van Crohn als indicatie: guselkumab (zie hierboven) en risankizumab.
Mirikizumab werd vergeleken met placebo en met ustekinumab (een IL-12/23-inhibitor) bij 1065 volwassenen met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, van wie de helft te maken had met het falen van ten minste een biologisch geneesmiddel en een TNF-blokker (VIVID-studie).
Resultaten voor de twee primaire samengestelde eindpunten :

- Percentage patiënten met een klinische respons in week 12 en klinische remissie in week 52: 45% met mirikizumab versus 20% met placebo (NNT 4). Voor de subgroep van patiënten bij wie de biologische behandeling niet aansloeg, waren de resultaten vergelijkbaar: 43% versus 12%
- Percentage patiënten met een klinische respons in week 12 en een endoscopische respons in week 52: 38% met mirikizumab versus 9% met placebo (NNT 5). Ook hier waren de resultaten vergelijkbaar voor patiënten bij wie de biologische behandeling niet aansloeg: 37% versus 6%.

Mirikizumab bleek niet inferieur aan ustekinumab wat betreft klinische remissie na 52 weken, maar was niet superieur wat betreft endoscopische respons na 52 weken (secundaire eindpunten).[2,3]

Voor het veiligheidsprofiel, zie 12.3.2.2.8. IL-23 inhibitoren.

De dosering voorziet in een inductiebehandeling met 300 mg intraveneus en een onderhoudsschema van 300 mg subcutaan (200 mg + 100 mg). Momenteel wordt de sterkte van 200 mg niet gecommercialiseerd, noch subcutaan, noch intraveneus (situatie op 1 juni

2025)

Kostprijs: € 915 voor een flacon van 300 mg intraveneus en € 2847,29 voor 6 x 100 mg subcutaan, niet terugbetaald bij deze indicatie op 1 juni 2025, terugbetaald in bij colitis ulcerosa (zie voorwaarden en formulier).

Terugbetalingen

deferipron (Ferriprox®)

Deferipron, een ijzerchelator, wordt nu **zonder voorwaarden terugbetaald in a** bij de behandeling van thalassemie major.
Voordien was de goedkeuring van de adviserend arts nodig voor terugbetaling bij thalassemie major met contra-indicatie voor deferoxamine.
De SKP verduidelijkt in de indicaties dat deferipron kan worden toegediend bij thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of ongeschikt is, of in combinatie met de huidige behandeling in dringende gevallen als de ijzerstapeling levensbedreigend is.[1]

Kostprijs: € 186,08 en € 193,37, terugbetaald in a (situatie op 1 juni 2025)

ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)

De specialiteit **Ivermectin Substipharm® voor oraal gebruik bij de behandeling van scabiës wordt nu terugbetaald in** gedurende 1 maand bij patiënten met gewone scabiës of *crusted scabies*, of bij personen die nauw contact hebben met iemand bij wie scabiës werd vastgesteld. De terugbetaling kan één keer worden vernieuwd.
Voor de huidige plaatsbepaling van de verschillende behandelingen bij scabiës, zie 15.1.6. Middelen tegen scabies (schurft).[1]
Het advies van BAPCOC over de behandeling van scabiës wordt momenteel herzien, en de richtlijn van WOREL is gewijzigd. Daarover zal zeer binnenkort een Folia-artikel verschijnen.
Dosering: zie Ivermectine oraal.

Kostprijs: € 28,01 voor 4 tabletten, terugbetaald in op 1 juni 2025 (zie formulier en voorwaarden)

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.

chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

Chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik wordt niet meer gecommercialiseerd. Er is geen bewijs van de werkzaamheid van lokale antiseptische of antibiotische behandelingen bij orofaryngale aandoeningen.

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

capivasertib

1. Truqap®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 26 mei 2025
2. Med Lett Drugs Ther. 2024 Feb 19;66(1696):e32-3 doi:10.58347/tml.2025.1724d

guselkumab

1. Tremfya®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 26 mei 2025
2. Med Lett Drugs Ther. 2025 Mar 17;67(1724):46-8 doi:10.58347/tml.2025.1724d
3. Lancet 2025; 405: 33–49

mirikizumab

1. Omvoh®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 2 juni 2025
2. Med Lett Drugs Ther. 2025 May 12;67(1728):78-80 doi:10.58347/tml.2025.1728d
3. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. Ferrante, MarcTron, Emiliano et al. The Lancet, Volume 404, Issue 10470, 2423 – 2436. doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01762-8

deferipron

1. Ferriprox®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 27 mei 2025

80+

Twee keer meer fracturen bij kwetsbare ouderen die nieuw antihypertensivum starten?

Kernboodschappen

- Een retrospectieve cohortstudie bij voornamelijk mannelijke bewoners van woonzorgcentra stelt vast dat het starten van een nieuw antihypertensivum gepaard gaat met een verhoogd risico op fracturen, ernstige valincidenten en syncope.[1]
- Subgroepanalyse suggereert dat het risico van fracturen mogelijk nog hoger is bij bewoners met dementie, bij bewoners met hogere bloeddrukwaarden (≥ 140/80), en bij bewoners die in de weken voordien nog geen antihypertensiva namen.
- Behandeling van hoge bloeddruk bij ouderen in woonzorgcentra vraagt een individuele aanpak, rekening houdend met de gezondheidstoestand en levensverwachting van de patiënt, waarbij het risico op vallen en fracturen zorgvuldig moet worden afgewogen tegen de voordelen van bloeddrukverlaging.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Bloeddrukverlagers behoren tot de meest gebruikte geneesmiddelen bij ouderen. Een veel voorkomende complicatie van deze medicatie is orthostatische hypotensie, vooral kort na de start van de behandeling. Ouderen in woonzorgcentra hebben vaak te maken met multimorbiditeit, polyfarmacie, kwetsbaarheid (*frailty*), beperkte mobiliteit en cognitieve problemen. Deze factoren maken hen extra vatbaar voor valincidenten en bijgevolg ook voor fracturen.
- Eerder onderzoek naar het verband tussen starten van antihypertensiva en risico op fracturen richtte zich voornamelijk op zelfstandig wonende ouderen. Deze studie legt specifiek de nadruk op de kwetsbare populatie van ouderen in woonzorgcentra.

Opzet van de studie

- Het gaat om een retrospectieve cohort onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, volgens de methode van**target trial emulation**.

> **Target trial emulation** is een benadering in epidemiologisch en klinisch onderzoek waarbij men probeert een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) na te bootsen met behulp van observationele gegevens. Deze aanpak heeft als doel om de beperkingen van observationele studies, zoals selectiebias en confounding, te overwinnen door zoveel mogelijk de methodologische principes van een RCT te volgen, zoals het definiëren van een interventie- en controlegroep en het minimaliseren van bias. In tegenstelling tot bij een echte RCT vindt echter geen randomisatie plaats.

- De studie baseerde zich op gegevens verzameld tussen 2006 en 2019 bij 29 648 ouderen (gemiddeld 78 jaar, 98% mannen) die verbleven in een woonzorgcentrum voor veteranen.
- De studie definieerde **blootstelling** als het starten van een nieuwe antihypertensieve medicatieklasse. Zowel bewoners bij wie een antihypertensivum nieuw gestart werd (geen enkel antihypertensivum gekregen in de voorbije 4 weken) als bewoners bij wie een nieuw antihypertensivum uit een andere medicatieklasse toegevoegd werd, werden tot de exposure groep gerekend. Bewoners die een antihypertensivum opstartten dat tot dezelfde klasse behoorde, werden niet in de studie opgenomen.
- De **controlegroep** bestond uit gematchte bewoners bij wie geen nieuw antihypertensivum opgestart werd.
- Er werd propensity score (PS)-matching toegepast om te corrigeren voor verschillen tussen de twee groepen. Er werd rekening gehouden met meer dan 50 basisvariabelen, zoals leeftijd en geslacht, bloeddrukwaarden, medicatiegebruik en diverse andere risicofactoren voor vallen en fracturen.
- **Primair eindpunt** was het optreden van fracturen (zoals heup-, bekken-, of armfracturen) binnen 30 dagen na het starten van een (bijkomende) antihypertensieve medicatieklasse. **Andere val-gerelateerde uitkomsten** waren: ernstige valincidenten die ziekenhuisopname vereisten en syncope.
- Er gebeurden ook analyses voor bepaalde **subgroepen**, zoals bewoners met dementie, bij verschillende grenswaarden van bloeddrukwaarden (systolisch < en ≥ 140 mm Hg, diastolisch < en ≥ 80 mm Hg), en al dan niet behandeling met antihypertensiva in de 4 weken voorafgaand aan de blootstelling.

Resultaten in het kort

- De incidentie van **fracturen** binnen 30 dagen na het starten van een (bijkomende) antihypertensieve medicatieklasse (blootgestelde groep) bedroeg 5,4 per 100 persoonsjaren, tegenover 2,2 in de controlegroep. Dit komt overeen met een statistisch significante **hazard ratio** (HR) van **2,42** (95%-BI van 1,43 tot 4,08).
- In de blootgestelde groep was er eveneens een statistisch significant hoger risico op**ernstige valincidenten die ziekenhuisopname of spoedeisende hulp vereisten** (HR = 1,80) en op **syncope** (HR = 1,69) dan in de controlegroep.
- **Subgroepanalyses** vonden een hogere hazard ratio voor fracturen bij bewoners met dementie, bij een systolische bloeddruk van

≥140 mm Hg, bij een diastolische bloeddruk van ≥80 mm Hg, en bij bewoners die geen antihypertensiva namen in de 4 weken voorafgaand aan de datum van blootstelling. De verschillen tussen de subgroepen (wel versus geen dementie; bloeddruk ≥ 140/80 versus < 140/80 ; wel of geen antihypertensiva in de weken voorafgaand aan blootstelling) waren niet statistisch significant, zodat de bevindingen gewoon toeval kunnen zijn.

Beperkingen van de studie

- De studiepopulatie bestaat bijna uitsluitend uit mannelijke veteranen. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten naar andere populaties, vooral omdat de incidentie van bepaalde fracturen, zoals heupfracturen, verschilt tussen mannen en vrouwen. Vrouwen lopen bijvoorbeeld een groter risico op heupfracturen, wat de hypothese doet rijzen dat de hazard ratio (HR) in een onderzoek specifiek onder vrouwen mogelijk nog hoger zou uitvallen.
- De studie had onvoldoende power om te onderzoeken of het risico op fracturen verschilt naargelang het type antihypertensivum. Evenmin onderzocht ze de impact van dosisverhoging op het fractuurrisco.
- Het betreft een retrospectieve studie op basis van gegevens die niet specifiek werden verzameld met het oog op de onderzoeksvraag. Daarnaast weerspiegelen voorschrijfgegevens niet altijd het daadwerkelijke gebruik van de medicatie.

Commentaar van het BCFI

- De studie vond een **meer dan tweevoudige toename van het risico van fracturen bij bewoners van woonzorgcentra die een (nieuw) antihypertensivum startten**. Bij **bewoners met hogere bloeddrukwaarden** en bij **bewoners met dementie** is dit risico mogelijk nog hoger: de onderzoekers verklaren dit als volgt.
  - Het mogelijke (op eerste zicht tegenstrijdige) **verband tussen een hoger fractuurrisico en een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk** kan worden verklaard door twee factoren. Ten eerste wijst eerder onderzoek erop dat orthostatische hypotensie vaker voorkomt bij personen met een verhoogde bloeddruk. Ten tweede spelen bij mensen met hypertensie bijkomende factoren, zoals een verhoogde weerstand in de bloedvaten of verstoringen in het autonome zenuwstelsel, een rol bij het minder goed aanpassen van het lichaam aan veranderingen in houding.
  - Patiënten met **dementie** hebben een verhoogd risico op vallen en fracturen door een combinatie van factoren, zoals cognitieve stoornissen, loopafwijkingen en het gebruik van andere geneesmiddelen die het valrisico vergroten (bijvoorbeeld benzodiazepines). Dat risico kan in deze populatie nog verder worden versterkt tijdens de start van antihypertensiva, omdat patiënten met dementie symptomen zoals duizeligheid, die verband houden met orthostatische hypotensie en vallen, minder goed kunnen rapporteren.
- De onderzoekers stellen dat het nut van behandeling van hoge bloeddruk bij ouderen in woonzorgcentra **individueel** moet worden beoordeeld, rekening houdend met hun gezondheidstoestand en levensverwachting, **waarbij de risico's van vallen en fracturen zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de cardiovasculaire winst**. Bij starten van antihypertensieve medicatie in deze kwetsbare populatie is voorzichtigheid en bijkomende monitoring aangeraden.[1] Fracturen, zoals heupfracturen, kunnen leiden tot ernstige complicaties, ziekenhuisopnames, langdurige revalidatie en een verhoogde mortaliteit bij ouderen.[3] De financiële impact van fracturen op het zorgsysteem kan aanzienlijk zijn, vooral bij een vergrijzende bevolking.[3]
- Ons zusterblad Minerva[2] besprak recent een prospectieve cohortstudie die de bevindingen van de hier besproken studie versterkt. Minerva's besluit over de studie is: "*Deze methodologisch goed uitgevoerde prospectieve cohortstudie toont een significante toename van acuut nierfalen en valaccidenten gedurende de eerste 30 dagen na het opstarten van antihypertensiva bij 65-plussers met hoge zorgnood. Bovendien tonen de resultaten ook een significante toename in aantal fracturen na vallen bij kwetsbare oudere personen in dezelfde periode.*"
- In de **Belgische richtlijn 'Hypertensie'**[4] wordt aanbevolen om bij ouderen voorzichtig te zijn met antihypertensieve medicatie. De voordelen van medicatie moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's, zoals valincidenten. De richtlijn benadrukt ook dat bepaalde medicijnen zoals diuretica en bètablokkers orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.
- De **Belgische richtlijn 'Valpreventie bij thuiswonende ouderen'**[3] benadrukt het belang van medicatiebeheer als een strategie om valrisico's te verminderen. Er worden adviezen gegeven om orthostatische hypotensie te verminderen of vermijden (bv. de tijd nemen vooraleer recht op te staan vanuit liggende of zittende houding).
- De **BCFI-e-learning "Geneesmiddelen en valrisico"** leert de geneesmiddelen (onder andere antihypertensiva) en ongewenste effecten (onder andere orthostatische hypotensie) herkennen die een val kunnen veroorzaken. Zie ook de samenvatting in onze toolbox.

Bronnen

1 Dave CV, Li Y, Steinman MA, et al. Antihypertensive Medication and Fracture Risk in Older Veterans Health Administration Nursing Home Residents*JAMA Intern Med.* 2024;184(6):661–669. doi:10.1001/jamainternmed.2024.0507.

2 Minerva (P. De Cort). Meer ongewenste effecten te verwachten na het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden? Minerva 2024;23(6) 131-4. Via website Minerva [Bespreking van : Jodicke AM, Tan EH, Robinson DE, et al. Risk of adverse events following the initiation of antihypertensives in older people with complex health needs: a self-controlled case series in the UK. Age Aging 2023;52:afad177. doi: 10.1093/ageing/afad177]

3 Milisen K, Leysen G et al. (Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen), gepubliceerd door WOREL. Valpreventie bij thuiswonende ouderen. Via ebpracticenet: https://ebpnet.be/nl/ebsources/1240 (Bijgewerkt door producent: 08/09/2017).

4 Domus Medica/SSMG. Hypertensie. Via ebpracticenet:https://ebpnet.be/nl/ebsources/447 (Bijgewerkt door producent: 17/09/2009).

Geneesmiddelenbewaking

Finasteride: risico van zelfdodingsgedachten bevestigd

Kernboodschappen

- Het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* of PRAC) **bevestigt het risico van zelfdodingsgedachten met finasteride**, zowel in 1 mg-tabletten (indicatie: alopecie, niet vergund/beschikbaar in België, offlabel gebruikt in magistrale bereiding) als in 5 mg-tabletten (indicatie: benigne prostaathypertrofie). Volgens het PRAC blijft de risicobatenverhouding van finasteride (1 mg en 5 mg) gunstig wanneer de risicobeperkende maatregelen worden opgevolgd.
- Volgens het **Belgisch geneesmiddelenagentschap FAGG** wegen **bij alopecie** de risico's van **finasteride 1 mg niet** op tegen de voordelen. Ook het **BCFI** komt tot een ongunstige risicobatenverhouding voor finasteride 1 mg. Voor finasteride 5 mg blijft de risico-batenverhouding gunstig.
- Voor **finasteride in huidspray** vindt het PRAC geen evidentie dat er een risico is van zelfdodingsgedachten. Maar de Amerikaanse FDA berichtte recent over enkele meldingen na lokaal gebruik.

Inleiding

Finasteride, een 5-alfa-reductase-inhibitor, is in België beschikbaar in tabletten van 5 mg met als indicatie de behandeling van **benigne prostaathyperplasie**.
Finasteride wordt in lage dosis ook gebruikt voor de behandeling van **androgenetische alopecia** bij mannen van 18-41 jaar: het gaat om finasteride in tabletten van 1 mg (niet vergund/beschikbaar in België, offlabel gebruikt in magistrale bereiding) en om finasteride in huidspray (in België beschikbaar sinds mei 2025).

PRAC bevestigt risico van zelfdodingsgedachten met finasteride 1 mg en 5 mg

Na analyse van de beschikbare gegevens bevestigt het Europese geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) het risico van zelfdodingsgedachten met finasteride in 1 mg en 5 mg tabletten.[1]
De Europese geneesmiddelenbewakingsdatabank Eudravigilance bevat 313 meldingen van zelfdodingsgedachten waarvan de causaliteit werd beoordeeld als "mogelijk" of "waarschijnlijk". In de meeste meldingen ging het om gebruik van finasteride 1 mg omwille van alopecie.
De gegevens laten niet toe de incidentie in te schatten.
Volgens het PRAC zouden seksuele stoornissen (o.a. verminderde libido) uitgelokt door finasteride, kunnen bijdragen tot het optreden van stemmingsstoornissen.

PRAC vond geen evidentie dat finasteride in huidspray zelfdodingsgedachten kan uitlokken

Het PRAC vond geen evidentie dat finasteride in huidspray zelfdodingsgedachten kan uitlokken.
Nochtans waarschuwt de **Amerikaanse FDA** (*Food and Drug Administration*) over mogelijke systemische ongewenste effecten bij topisch gebruik van finasteride. De FDA ontving in de periode 2019- 2024 een aantal meldingen van onder andere seksuele problemen, zelfdodingsgedachten, depressie en angst [Zie bericht FDA van 22/04/2025].

PRAC beslist bijkomende risicobeperkende maatregelen voor finasteride 1 mg

Volgens het PRAC blijft de risico-batenverhouding van finasteride 1 mg- en 5 mg-tabletten gunstig op voorwaarde dat rekening gehouden worden met de risico's. In de SKP's van de 5 mg-tabletten worden reeds duidelijke waarschuwingen vermeld. **Voor de finasteride 1 mg-tabletten beslist het PRAC een aantal bijkomende risicobeperkende maatregelen**.

- Zo bijvoorbeeld zal in de **bijsluiter** van **finasteride 1 mg-tabletten** worden toegevoegd dat de patiënt medisch advies moet zoeken wanneer seksuele stoornissen of depressie/zelfdodingsgedachten optreden, en dat finasteride moet worden **gestopt** als depressie of zelfdodingsgedachten optreden. In de verpakking van de finasteride 1 mg-tabletten zal een **patiëntenkaart** worden toegevoegd om de aandacht te vestigen op het risico van zelfdodingsgedachten en seksuele stoornissen.
- **In België zijn er geen specialiteiten op basis van 1 mg finasteride, en er zal dus geen patiëntenkaart zijn.**

Nota:

- Het PRAC evalueerde ook de gegevens over zelfdodingsgedachten voor **dutasteride**, een andere 5-alfa-reductase-inhibitor. Een causaal verband kon niet worden bevestigd. Maar omdat een klasse-effect wordt vermoed, zal toch bijkomende informatie over een mogelijk risico van zelfdodingsgedachten worden toegevoegd aan de SKP en de bijsluiter.
- Een ***Direct Healthcare Professional Communication*** **(DHPC)** met betrekking tot finasteride (1 mg- en 5 mg-tabletten/ huidspray) en

dutasteride en het risico van zelfdodingsgedachten zal worden rondgestuurd aan de gezondheidswerkers.

Volgens Belgische geneesmiddelenagentschap (FAGG) heeft finasteride 1 mg ongunstige risico-batenverhouding

Het Belgisch geneesmiddelenagentschap FAGG is niet akkoord met het besluit van het PRAC over de**finasteride 1 mg-tabletten**. Volgens het FAGG wegen de risico's van finasteride 1 mg bij alopecie **niet** op tegen de voordelen, en volstaan de risicobeperkende maatregelen niet. Het FAGG stelt dat de risico-batenverhouding van finasteride in 1 mg-tabletten bij androgenetische alopecie ongunstig is.[2]

Commentaren van het BCFI

- Zoals reeds vermeld in de Folia van februari 2023, is het **bewijs van werkzaamheid van finasteride 1 mg bij alopecie beperkt**, en moet rekening gehouden worden met de **potentieel ernstige ongewenste effecten**. Naast het risico van zelfdodingsgedachten, moet rekening gehouden worden met frequente seksuele stoornissen. Ook gynaecomastie en verminderde zaadkwaliteit (reversibel na stoppen) worden in de SKP en bijsluiter vermeld als mogelijke ongewenste effecten, en een link tussen finasteride en risico van borstkanker bij de man is niet uit te sluiten [zie Folia november 2010]. Aan **zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden,** wordt aanbevolen **geen geneesmiddelen op basis van finasteride te nemen of te manipuleren** (teratogeen effect bij proefdieren vastgesteld).
- Nu het risico van zelfdodingsgedachten is bevestigd, oordeelt het BCFI – zoals het FAGG - **dat de risico-batenverhouding van finasteride 1 mg bij alopecie ongunstig is**.
- Voor **finasteride in huidspray** dat recent in België is beschikbaar gekomen (zie Folia mei 2025), is het belangrijk de veiligheid op te volgen. Vermoede ongewenste effecten kunnen online gemeld worden. Omdat resorptie via de huid mogelijk is, moeten zwangere vrouwen en kinderen/adolescenten contact met de behandelde hoofdhuid mijden (SKP).
- In de **indicatie prostaathypertrofie** blijft de risico-batenverhouding van finasteride (en dutasteride) gunstig: zie Repertorium 7.2.2. > 5-alfa-reductase-inhibitoren.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Finasteride 5 mg-tabletten : Finasteride, Proscar® (zie Repertorium)
- Finasteride huidspray : Fynzur® (zie Repertorium)
- Dutasteride : Avodart®, Dutasteride (zie Repertorium)

Specifieke bronnen:

1 EMA. News. Measures to minimise risk of suicidal thoughts with finasteride and dutasteride medicines. Publié le 08/05/2025 Disponible via https://www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-suicidal-thoughts-finasteride-dutasteride-medicines

2 FAGG. PRAC mei 2025 - Nieuwe risicobeperkende maatregelen voor finasteride en dutasteride en start van een herziening van het Ixchiq-vaccin. (Bericht van 12/05/2025). Beschikbaar via https://www.fagg.be/nl/news/prac_mei_2025_nieuwe_risicobeperkende_maatregelen_voor_finasteride_en_dutasteride_en_start_van

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.