

ARTIKELS

Leeftijdsgebonden hypogonadisme: welke zijn de effecten van een behandeling met testosteron?

Recent gepubliceerde studies bieden geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte.

GOED OM TE WETEN

De FOURIER-studie toont dat evolocumab (Repatha®), een PCSK9-inhibitor, een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire morbiditeit, maar een kritische analyse is belangrijk

De Hoge Gezondheidsraad heeft een advies inzake vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B gepubliceerd

Methylfenidaat bij ADHD en groeiachterstand

Nieuwe website van de diergeneeskundige afdeling van het BCFI over geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Wijzigingen in terugbetaling van orale PPI's en nasale corticosteroiden sinds 1 april 2017

RECENTE INFORMATIE: juni 2017



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde:

- eftrenonacog alfa
- hydroxycarbamide
- thiotepa



Nieuwigheden in de oncologie:

- trifluridine + tipiracil



Schrappingen:

- merbromine voor cutaan gebruik

Andere wijzigingen

- terugbetaling clopidogrel
- Truvada voor pre-exposure profylaxis

GENEESMIDDELENBEWAKING

5-Alfa-reductase-inhibitoren (finasteride en dutasteride) en risico van depressie

Deze maand in de Folia

Als men sommige reclameboodschappen zou geloven kan de oudere man de "eeuwige jeugd" wat langer vasthouden door het gebruik van testosteron. Analyse van recent betrouwbaar studiemateriaal toont dat er hooguit bescheiden effecten te verwachten zijn voor mannen ouder dan 65 jaar met leeftijdsggebonden hypogonadisme, en dat de klinische betekenis van deze effecten twijfelachtig is. Hierover meer in deze Folia.

PCSK9-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die een uitgesproken vermindering geven van de LDL-cholesterolwaarden. Met evolocumab, een van deze nieuwe hypolipemiërende middelen, gebeurde de FOURIER-studie. In tegenstelling tot de soms zeer enthousiaste besprekingen van deze studie komt het BCFI tot de conclusie dat de klinische betekenis van de cardiovasculaire winst met evolocumab te relativeren valt. Het hoe en waarom hiervan kan men lezen in deze Folia.

Bij de vergunning van een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B kon men in de Folia van juli 2013 al lezen dat er van dit vaccin minder impact te verwachten was dan bijvoorbeeld van de vaccins tegen meningokokken van serogroep C. In deze Folia kan men een samenvatting van de recente aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over dit vaccin tegen meningokokken van serogroep B vinden, samen met een commentaar van het BCFI.

Leeftijdsgebonden hypogonadisme: welke zijn de effecten van een behandeling met testosteron?

Een reeks van 7 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (*TTrials*) onderzocht de effecten van een behandeling met testosteron gedurende 12 maanden bij mannen van 65 jaar of ouder met een laag testosterongehalte (< 275 ng/dl). De resultaten tonen een bescheiden effect op de seksuele functie en op bepaalde intermediaire eindpunten (botdensiteit, hemoglobinegehalte), maar de klinische betekenis van deze effecten is twijfelachtig. Er was geen gunstig effect op de andere eindpunten zoals lichamelijk functioneren, vitaliteit, cognitieve functie en cardiovasculair risico. Daarenboven dient men rekening te houden met de onzekerheden in verband met een mogelijke verhoging van het risico van cardiovasculaire events met testosteron. Er zijn dus geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte.

Testosterongehaltes dalen met de leeftijd bij mannen, en een aantal symptomen en stoornissen die bij oudere mannen optreden, zoals vermindering van de seksuele functie, mobiliteit, vitaliteit, cognitieve stoornissen, worden vaak toegeschreven aan een laag testosterongehalte. De voordelen en risico's van testosteronsupplementen zijn echter onduidelijk.

Een reeks van 7 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (*Testosterone Trials of TTrials*) onderzocht in welke mate een behandeling met testosteron zou kunnen bijdragen tot verbetering van diverse verouderingsaspecten bij de man. Deze studies werden uitgevoerd bij mannen van 65 jaar of ouder, met een testosterongehalte < 275 ng/dl. De patiënten kregen gedurende 12 maanden placebo of testosteron onder vorm van transdermale gel; de testosterondosis werd aangepast om een testosterongehalte > 275 ng/dl te handhaven. De zeven studies werden uitgevoerd op een totaal van slechts 790 mannen, en sommige parameters werden onderzocht in subgroepen. De doeltreffendheid van de behandeling met testosteron werd onderzocht op de seksuele functie, het lichamelijk functioneren, de vitaliteit, de cognitieve functie, de botdensiteit, anemie en cardiovasculair risico.

Studies op de seksuele functie, lichamelijk functioneren en vitaliteit^{1,2}

Er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de groepen wat betreft het lichamelijk functioneren en de vitaliteit. Een statistisch significant gunstig effect op de seksuele functie werd gezien bij de patiënten behandeld met testosteron maar de klinische significantie van het effect was weinig overtuigend (verschil van 0,58 punten op een schaal van 0 tot 12). Daarenboven hadden de meeste deelnemers obesitas of hypertensie, wat kan bijdragen tot de daling van het testosterongehalte maar wat ook

slaapstoornissen en vermindering van de libido en van de fysieke conditie kan veroorzaken. Bij deze patiënten is het zeer belangrijk om in eerste instantie de obesitas en hypertensie correct aan te pakken.

Studie op de cognitieve functie³

Een subgroepstudie bij 493 van de 790 patiënten met geheugenstoornissen toonde geen verbetering van het geheugen of andere cognitieve functies bij de patiënten behandeld met testosteron. Deze studie heeft echter een aantal beperkingen (gering aantal patiënten, variabiliteit van de testosterongehaltes aan de start van de studie, variabel cognitief niveau van de deelnemers), en de studieduur van 12 maanden is zeker te kort om de cognitieve functie te kunnen evalueren.

Studie op de botdensiteit⁴

Een subgroepstudie evalueerde het effect van een behandeling met testosteron op de botdensiteit bij 211 van de 790 patiënten. De resultaten tonen een verhoging van de botmineraaldichtheid bij de patiënten behandeld met testosteron, vooral ter hoogte van de lumbale wervels, maar er is geen bewijs dat een dergelijke behandeling het risico van fracturen vermindert.

Studie over anemie⁵

Een subgroepstudie bij 126 van de 790 patiënten met anemie (hemoglobinemie < 12,7 g/dl) evalueerde het effect van een behandeling met testosteron op het hemoglobinegehalte. De resultaten tonen een verhoging van het hemoglobinegehalte met meer dan 1 g/dl bij 54% van de patiënten met anemie van ongekende oorzaak (versus 15% met placebo) en bij 52% van de patiënten met anemie van bekende oorzaak (versus 19% met placebo). De klinische betekenis van dit effect is echter onduidelijk.

Studie op het cardiovasculaire risico⁶

De tot nu toe beschikbare gegevens in verband met de effecten van testosteron op het cardiovasculaire risico zijn tegenstrijdig: vroegere studies toonden een verhoging van het cardiovasculaire risico terwijl andere studies een beschermend effect toonden. In het kader van de *TTrials* toonde een subgroepstudie bij 211 van de 790 patiënten met hoog risico van atherosclerose (obesitas, hypertensie, tabaksmisbruik, type 2-diabetes) een significante verhoging van het volume van de niet-verkalkte coronaire plaque, gemeten aan de hand van digitale coronaire angiografie bij de patiënten behandeld met testosteron, waardoor zou kunnen vermoed worden dat er een verergering is van de atherosclerose en een verhoogd risico van ischemische cardiopathie. Er werden geen majeure cardiovasculaire events gerapporteerd, maar deze studie werd niet opgezet om dit risico te evalueren.

Commentaren van het BCFI

- De resultaten van de *TTrials* tonen een gering effect van testosteronsupplementen op de seksuele functie en op bepaalde intermediaire eindpunten (botdensiteit en hemoglobinegehalte), maar de klinische significantie van deze effecten is twijfelachtig. Er was geen gunstig effect op de andere eindpunten zoals fysieke functie, vitaliteit en cognitieve functie.
- De *TTrials* toonden geen verhoging van het risico van cardiovasculaire events bij patiënten behandeld met testosteron, maar er was wel een verhoging van het volume van de coronaire plaque.
- Het geringe aantal patiënten en de korte duur van deze studies (12 maanden) laten niet toe definitieve conclusies te trekken. Studies op grotere schaal en van langere duur met harde eindpunten zijn noodzakelijk, zeker in verband met cardiovasculaire veiligheid.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar bij jongere mannen of mannen met een testosterongehalte hoger dan 275ng/dl.

Besluit

Op basis van de beschikbare gegevens zijn er geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar, ook niet met een testosterongehalte < 275 ng/dl. Men moet daarenboven

rekening houden met de onzekerheden in verband met een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico met testosteron.

Specifieke bronnen

- 1 P.J. Snyders, S. Bhasin, G.R. Cunningham et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 611-24 (doi : [10.1045/NEJMoa1506119](https://doi.org/10.1045/NEJMoa1506119))
- 2 E.S. Orwoll. Establishing a framework- Does testosterone supplementation help older men ? *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 682-3 (doi : [10.1056/NEJMe1600196](https://doi.org/10.1056/NEJMe1600196))
- 3 S.M. Resnock, A.M. Matsumoto, A.J. Stephens-Shields et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017 ; 317 : 717-27 (doi : [10.1001/jama.2016.21044](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044))
- 4 P.J. Snyder, D.L. Kopperdahl, A.J. Stephens-Shields et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539))
- 5 C.N. Roy, P.J. Snyder, A.J. Stephens-Shields et al. Association of testosterone levels with anemia in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9540](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9540))
- 6 M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017 ; 317 : 708-716 (doi : [10.1001/jama.2016.21043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043))
- 7 E. Orwoll. Further elucidation of the potential benefits of testosterone therapy in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017
- 8 D.J. Handelsman. Testosterone and male aging. *JAMA* 2017 ; 317 : 699-701

De FOURIER-studie toont dat evolocumab (Repatha®), een PCSK9-inhibitor, een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire morbiditeit, maar een kritische analyse is belangrijk

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 31/03/17]

De resultaten van de FOURIER-studie tonen bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, β -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van de PCSK9-inhibitor evolocumab. Een kritische analyse van de FOURIER-resultaten is evenwel belangrijk.

- De klinische betekenis van de cardiovasculaire winst is te relativiseren want ze is beperkt in absolute cijfers; de cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed, en er was geen 'trend' voor een dergelijk effect.
- De studieduur van iets meer dan 2 jaar is te kort om de winst en de veiligheid te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.

De FOURIER-studie^{1,2} is de eerste gepubliceerde grootschalige studie met cardiovasculaire eindpunten met een PCSK9-inhibitor, met name evolocumab (Repatha®). De PCSK9-inhibitoren zijn een nieuwe klasse van hypolipemiërende middelen; op dit ogenblik zijn twee vertegenwoordigers van deze klasse in België gecommmercialiseerd: alirocumab (Praluent®) en evolocumab (Repatha®) [zie Repertorium hoofdstuk 1.12.7. en Folia oktober 2016].

Enkele methodologische gegevens over de FOURIER-studie

De FOURIER-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde studie bij 27.564 patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico: meer dan 80% had reeds een myocardinfarct doorgemaakt. Zo goed als alle patiënten werden behandeld met een statine: $\pm 70%$ intensieve statinebehandeling; $\pm 30%$ matig intensieve statinebehandeling. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van "cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hospitalisatie omwille van instabiele angor of coronaire revascularisatie". Het belangrijkste secundaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van "cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en cerebrovasculair accident". De dosering evolocumab bedroeg ofwel 140 mg s.c. om de twee weken ofwel 420 mg s.c. om de maand, naargelang de voorkeur van de patiënt. De mediane follow-upduur bedroeg 2,2 jaar.

- De gemiddelde leeftijd bedroeg 62,5 jaar ($\pm 75%$ mannen; $\pm 85%$ personen van het blanke ras).
- "Intensieve" statinebehandeling werd gedefinieerd als

dagdoses van ≥ 40 mg atorvastatine; ≥ 20 mg rosuvastatine of 80 mg simvastatine.

- "Matig intensieve" statinebehandeling werd gedefinieerd als dagdoses van 10 tot < 40 mg atorvastatine ; 5 tot < 20 mg rosuvastatine ; 20 tot < 80 mg simvastatine ; ≥ 40 mg pravastatine ; ≥ 40 mg lovastatine , 80 mg fluvastatine of ≥ 2 mg pitavastatine.
- Ongeveer 5% van de patiënten werd ook behandeld met ezetimibe.
- Het merendeel van de patiënten werd ook behandeld met een antiaggregans (92,3%), een β -blokker (75,6%) en/of een ACE-inhibitor/sartaan/aldosteronantagonist (78,2%).

De belangrijkste resultaten van de FOURIER-studie

- Evolocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van het **primaire eindpunt**: 9,8% (evolocumab) versus 11,3% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,78 tot 0,92]; *Number Needed to Treat* (NNT) van 63 over 2,2 jaar (mediane follow-up), d.w.z. dat 63 patiënten gedurende 2,2 jaar (mediane follow-up) moesten worden behandeld met evolocumab om één extra event te vermijden. De daling van het primaire eindpunt was te wijten aan een effect op niet-fatale events (zie hieronder).
- Evolocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van het **belangrijkste secundaire eindpunt**: 5,9% (evolocumab) versus 7,4% (placebo); relatief risico van 0,80 [95%-BI 0,73 tot 0,88]; NNT van 70 over 2,2 jaar (mediane follow-up).
- Analyse van de andere secundaire eindpunten toont een gunstig effect van evolocumab op de incidentie van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en coronaire revascularisatie. Er was geen effect op de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit of hospitalisatie omwille van instabiele angor.
- Evolocumab verminderde het LDL-cholesterol met gemiddeld 59% ten opzichte van placebo: van 92 mg/dl (mediaanwaarde) bij de start van de studie naar 30 mg/dl (mediaanwaarde) na 48 weken.
 - Deze procentuele daling komt overeen met wat in eerdere studies met evolocumab werd gezien (Osler-studies).
 - Bij 42% van de patiënten op evolocumab werden LDL-waarden van 25 mg/dl of lager bereikt (tegenover 0,1% in de placebogroep).
- Qua ongewenste effecten traden enkel reacties ter hoogte van de injectieplaats frequenter op met evolocumab dan met placebo : 2,1% versus 1,6%. Er werd geen verschil gezien in de incidentie van allergische reacties, spierproblemen, cataract, diabetes of neurocognitieve events. Bij 0,3% van de patiënten ontwikkelden zich antilichamen, maar het ging niet om neutraliserende antilichamen.

Commentaar van het BCFI

De resultaten van de FOURIER-studie tonen bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, β -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van de PCSK9-inhibitor evolocumab. Een kritische analyse van de FOURIER-resultaten is evenwel belangrijk.

- De cardiovasculaire winst van evolocumab is statistisch significant, maar in absolute cijfers beperkt. De daling van het primaire eindpunt is daarenboven te wijten aan een daling van de incidentie van niet-fatale events. Cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed door evolocumab, en er was geen sprake van een 'trend' voor een dergelijk effect. Dit relativeert dan ook de klinische betekenis van deze winst.
- De mediane follow-up bedroeg 2,2 jaar, wat kort is om de winst te evalueren van een behandeling die in de realiteit over vele jaren loopt. Het blijft daarenboven de vraag wat de langetermijnveiligheid zal zijn van blootstelling aan een monokonaal antilichaam of aan zeer lage LDL-cholesterolwaarden gedurende vele jaren (een negatief effect op de neurocognitieve functies wordt bijvoorbeeld gevreesd). De FOURIER-studie toont een gunstig veiligheidsprofiel, maar het is zeer belangrijk om meer gegevens te verzamelen over een langere behandelingsperiode.
- Deze studie met evolocumab laat niet toe een uitspraak te doen over de werkzaamheid op cardiovasculaire eindpunten of de veiligheid van andere PCSK9-inhibitoren. Recent werd de ontwikkeling van bococizumab, een PCSK9-inhibitor die niet vergund is, stopgezet omwille van de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen bij een belangrijk deel van de patiënten^{3,4}. De gegevens wijzen niet op de ontwikkeling van dergelijke neutraliserende antilichamen voor evolocumab⁴ of alirocumab⁵.

De significante vorming van neutraliserende antilichamen door bococizumab is mogelijk te verklaren door het feit dat bococizumab een gehumaniseerd (maar niet volledig humaan) antilichaam is. Alirocumab en evolocumab zijn volledig humane antilichamen.

- De PCSK9-inhibitoren werden niet direct vergeleken met statines. Een indirecte vergelijking van de FOURIER-resultaten met de resultaten van de in 2010 verschenen meta-analyse over statines [zie [Folia februari 2011](#)] toont het volgende.
 - Met statines aan hun standaarddosis wordt ten opzichte van placebo een daling met ongeveer 20% gezien van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Bij patiënten met hoog cardiovasculair risico wordt met een hoge dosis van een statine, ten opzichte van het gebruik van de standaarddosis, een daling met 15% gezien van de cardiovasculaire

morbiditeit, zonder effect evenwel op de (cardiovasculaire) mortaliteit. Deze daling van de cardiovasculaire morbiditeit met een hoge dosis van een statine is te vergelijken met de daling bekomen met evolocumab in de FOURIER-studie.

- Het intensief verlagen van de LDL-cholesterolwaarden met een hoge dosis van een statine of met evolocumab bij een populatie met zeer hoog cardiovasculair risico vertaalt zich dus wel in een bijkomende winst op de cardiovasculaire morbiditeit maar er is tot op heden geen evidentie van een bijkomende winst op de (cardiovasculaire) mortaliteit. Dit is een belangrijk gegeven, gezien de onzekerheden op lange termijn van zeer lage cholesterolwaarden en de grote meerkost van een behandeling met evolocumab.

Ter vergelijking: de dagelijkse kostprijs van een behandeling met evolocumab bedraagt 13,8 euro of 20,6 euro (afhankelijk van de dosering), terwijl de dagelijkse kostprijs van een generisch statine ongeveer 25 eurocent bedraagt.

- Ten slotte moet benadrukt worden dat de geneesmiddelen gebruikt in de cardiovasculaire preventie moeten beschouwd worden als één element binnen een globaal cardiovasculair preventiebeleid, en dat een wijziging van de levensstijl, zoals stoppen met roken, meer lichaamsbeweging en gezonde voeding daarbij voorrang zouden moeten krijgen. Gegevens uit bv. de EUROASPIRE-studies tonen aan dat ook na myocardinfarct nog zeer veel patiënten deze doelstellingen niet halen.
- Evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) worden terugbetaald onder specifieke voorwaarden (alleen bepaalde patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie). De FOURIER-studie met evolocumab gaat over een veel bredere patiëntenpopulatie dan louter patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Specifieke bronnen

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#))

2 Dullaart RPF. Editoriaal. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMe1703138](#))

3 Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ et al. LipidReduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1614062](#))

4 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1701488](#))

5 Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD et al. Correspondence. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMc1616623](#))

De Hoge Gezondheidsraad heeft een advies inzake vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B gepubliceerd

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 09/04/17]

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een [advies inzake vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B](#) gepubliceerd.¹ Dit advies werd verwacht, zeker omdat een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) gecommmercialiseerd is in België sinds maart 2017: zie [Recente informatie maart 2017](#).

De aanbevelingen van de HGR inzake de vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B kunnen als volgt samengevat worden

- Er wordt op dit ogenblik bij geen enkele leeftijdsgroep een systematische vaccinatie aanbevolen (dus noch bij de zuigelingen, noch bij de adolescenten).
- Vaccinatie wordt wel aanbevolen bij personen met hoog risico van invasieve meningokokkeninfectie, ongeacht hun leeftijd.

Personen met hoog risico van invasieve meningokokkeninfectie worden in het Advies als volgt gedefinieerd: "personen met een anatomische of functionele asplenie (met inbegrip van sikkelcelziekte), een aangeboren of verworven (waaronder een behandeling met eculizumab) complement deficiëntie of patiënten met een humoraal immuniteitstekort".

- De HGR stelt dat op individuele basis kan beslist worden om een persoon (vanaf de leeftijd van 2 maanden) te vaccineren, met als prioritaire doelgroepen de twee leeftijdsgroepen met de hoogste incidentie van invasieve meningokokken B-infecties (0 tot 5 jaar, en 15 tot 19 jaar).

Vaccinatieschema

Leeftijdsgroep (1ste dosis)	Primo-vaccinatie	Interval tussen de injecties	Booster
2-5 maanden	3 injecties	min. 1 maand	1 injectie op de leeftijd van 12 à 15 maanden
6-11 maanden	2 injecties	min. 2 maanden	1 injectie tijdens het 2de levensjaar, minstens 2 maanden na de primovaccinatie

12-23 maanden	2 injecties	min. 2 maanden	1 injectie minstens 12 tot 23 maanden na de primo-vaccinatie
2-5 jaar	2 injecties	min. 2 maanden	Noodzaak niet vastgesteld
Adolescenten (11-19 jaar)	2 injecties	min. 1 maand	Noodzaak niet vastgesteld

De HGR benadrukt dat de gegevens die geleid hebben tot deze aanbevelingen (epidemiologische gegevens, gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van het vaccin) regelmatig zullen worden herzien.

Commentaar van het BCFI

- De conclusies in het advies van de HGR en deze van het BCFI (zie [Folia juli 2013](#) en [Recente informatie maart 2017](#)) inzake de plaats van het vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) komen goed overeen. Het voordeel van vaccineren is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen: Bexsero® induceert een goede immuunrespons, maar de winst in termen van preventie van invasieve infecties is nog onduidelijk, en er zijn nog onzekerheden in verband met de dekkingsgraad, de beschermingsduur, het effect op dragerschap en het induceren van groepsbescherming (*herd immunity*).
- Het vaccin wordt niet terugbetaald; de kostprijs bedraagt € 86,52 per injectie (situatie op 01/04/17).
- Een tweede vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Trumemba®), voor gebruik bij personen vanaf de leeftijd van 10 jaar, werd recent (maart 2017) vergund op Europees niveau.² Dit vaccin is nog niet gecommmercialiseerd in België (situatie op 01/04/17).

Specifieke bronnen

¹ Advies HGR 9125. Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B. Via www.health.belgium.be/nl/advies-9125-meningokokken (publicatiedatum: 4 april 2017)

² www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004051/smops/Positive/human_smpo_001109.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

Methylfenidaat bij ADHD en groeiachterstand

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 21/04/17]

Groeivertraging is een bekend ongewenst effect van methylfenidaat. Recente gegevens die wijzen op een groeiachterstand met reductie van de lichaamslengte op volwassen leeftijd, wijzigen de plaats van methylfenidaat bij de aanpak van ADHD niet.

Groeivertraging is een bekend ongewenst effect van methylfenidaat; groeiachterstand werd reeds gerapporteerd bij langdurige behandeling met methylfenidaat, maar gegevens over de invloed op de lichaamslengte op volwassen leeftijd waren nog niet beschikbaar [zie [hoofdstuk 10.4. in het Repertorium](#) en de [Transparantiefiche "Aanpak van ADHD"](#)]. Recent verschenen in de media artikels die de aandacht vestigen op groeiachterstand bij kinderen met ADHD behandeld met methylfenidaat, met reductie van de lichaamslengte op volwassen leeftijd. Deze beweringen in de media berusten op de resultaten van de follow-upstudie van de *Multimodal Treatment Study (MTA)*¹, een gerandomiseerde gecontroleerde studie over een periode van 14 maanden, die opgestart werd in 1994, waarbij diverse (medicamenteuze of niet-medicamenteuze) therapeutische strategieën werden geëvalueerd bij kinderen tussen 7 en 10 jaar met ADHD. Aan het einde van de gerandomiseerde fase werd de MTA-studie voortgezet als een observationele studie met langetermijn-follow-up. Deze follow-upstudie maakte het mogelijk de gevolgen te evalueren bij volwassenen van een langdurige behandeling (gedurende 10 jaar of tot de leeftijd van 18 jaar) met centrale stimulantia. Methylfenidaat was het meest gebruikte centraal stimulantia. De resultaten wijzen op een beperkte reductie van de lichaamslengte op volwassen leeftijd (van - 2 tot - 2,5 cm) in de groepen die behandeld werden met centrale


stimulantia, en deze reductie was meer uitgesproken naarmate de cumulatieve totale dosis methylfenidaat hoger was. Er werd geen vermindering vastgesteld van de ernst van de symptomen op volwassen leeftijd bij de patiënten die behandeld waren met methylfenidaat ten opzichte van de niet-behandelde patiënten.

Commentaren van het BCFI

- Deze resultaten hebben enkel betrekking op de ADHD-patiënten die gedurende ongeveer 10 jaar behandeld werden met centrale stimulantia; het gaat om < 10% van de patiënten met ADHD. Deze resultaten kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar de ADHD-patiënten die gedurende kortere periodes behandeld werden met centrale stimulantia.
- Deze follow-upstudie is een observationele studie, met alle methodologische beperkingen vandien (o.a. selectiebias, *confounding factors*), en maakt geen definitief besluit mogelijk.
- Deze gegevens wijzigen dus de risico-batenverhouding en de plaats van methylfenidaat bij de aanpak van kinderen met ADHD niet [zie o.a. [Folia mei 2008](#), [Folia april 2012](#) en [Folia februari 2016](#) alsook de [Transparantiefiche "Aanpak van ADHD"](#)].
- Bij patiënten met de juiste indicatie (formele diagnose van ADHD door een gespecialiseerd team), is methylfenidaat doeltreffend op korte termijn. Bijkomende studies zijn echter nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van methylfenidaat op lange termijn te evalueren.

Specifieke bron

¹ JM Swanson, LE Arnold, BSG Molina et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attentiondeficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Mar 10. doi: [10.1111/jcpp.12684](https://doi.org/10.1111/jcpp.12684).



Nieuwe website van de diergeneeskundige afdeling van het BCFI over geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 01/06/17]

De diergeneeskundige afdeling van het BCFI heeft een nieuwe website met een nieuwe URL: www.vetcompendium.be. Bij het invoeren van de URL van de oude site (www.bcfi-vet.be) wordt men automatisch naar de nieuwe doorverwezen. Op de nieuwe website vindt men alle vertrouwde

informatie over de diergeneesmiddelen die beschikbaar zijn in België.

Een belangrijk voordeel van de nieuwe site is dat deze ook vlot consulteerbaar is op smartphone en tablet.

Vragen of opmerkingen zijn welkom via info@vetcompendium.be.

Zie ook het bericht "[Welkom op www.vetcompendium.be](#)" van 22 mei 2017.

Wijzigingen in terugbetaling van orale PPI's en nasale corticosteroiden sinds 1 april 2017

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 07/04/17]

Sinds 1 april 2017 worden de meeste **grote verpakkingen** (> 60 eenheden) van protonpompinhibitoren (PPI's) met **hoge sterkte** niet meer terugbetaald voor de symptomatische behandeling van klassieke gastro-duodenale pathologie (ulcera en reflux); ze worden sinds 1 april daarentegen volledig terugbetaald voor uitzonderlijke indicaties. De meeste grote verpakkingen van PPI's met **lage sterkte** blijven wel terugbetaalbaar in alle indicaties. Het BCFI vestigt de aandacht op een uitzondering voor lansoprazol.

Sinds 1 april 2017 is het remgeld voor **neussprays op basis van corticosteroiden** gestegen omdat ze overgeheveld zijn van **categorie B naar Cx**. De remgelden in categorie Cx worden voor deze neussprays opgenomen in de maximumfactuur (MAF). Alle gecommmercialiseerde neusspray's op basis van corticosteroiden blijven op dit ogenblik nog voorschriftplichtig, maar kunnen in de loop van 2017 een dubbel statuut krijgen (af te leveren zonder voorschrift, maar terugbetaalbaar op voorschrift).

Orale protonpompinhibitoren (PPI's)

- Alle verpakkingen van orale PPI's tot 60 eenheden die overeenstemmen met een behandelduur van maximum 8 weken blijven terugbetaalbaar (a posteriori controle, hoofdstuk II).
- Grote verpakkingen (> 60 eenheden) van orale PPI's met hoge sterkte (met uitzondering van lansoprazol 30 mg, zie verder) worden niet meer terugbetaald voor de symptomatische behandeling van klassieke gastro-duodenale pathologie (ulcera en reflux).
- Voor patiënten met het syndroom van Zollinger-Ellison of Barrett-slokdarm ("nabehandeling van een radiofrequentie-ablatie van de slokdarmmucosa voor Barrett-mucosa") worden deze grote verpakkingen daarentegen gratis mits machtiging (a priori controle, hoofdstuk IV).
- Voor de momenteel beschikbare verpakkingen van esomeprazol en rabeprazol veranderen deze maatregelen niets.
- Een uitzondering op deze maatregelen is te signaleren voor de grote verpakkingen van lansoprazol 30 mg: deze blijven terugbetaalbaar voor een langetermijnbehandeling ter preventie van ulcera door NSAID's bij risicopatiënten. Lansoprazol 30 mg is in grote verpakking enkel gecommmercialiseerd als generiek, en deze grote verpakkingen zijn 33% goedkoper geworden

sinds 1 april 2017.

Voor meer detailinformatie, onder meer over de nieuwe procedure voor aanvraag van machtigingen, kan u terecht op de [betreffende webpagina van het RIZIV](#).

Een overzicht van de wijzigingen in de terugbetaling van orale PPI's:

stofnaam	Zijn niet meer terugbetaalbaar (behalve bij Zollinger-Ellison / Barrett-oesofagus*)	Blijven terugbetaalbaar
omeprazol	<ul style="list-style-type: none"> • generieken omeprazol 40 mg > 60x 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedacid® 10 en 20mg • Losec® 56 x 10mg en 56 x 20mg • generieken omeprazol 10mg en 20mg • generieken omeprazol 40mg ≤ 60x
pantoprazol	<ul style="list-style-type: none"> • Pantomed® 100 x 40mg • generieken pantoprazol 40 mg > 60x 	<ul style="list-style-type: none"> • Pantomed® 28x, 56x en 100x 20mg • Pantomed® 28x en 56x 40mg • generieken pantoprazol 20mg • generieken pantoprazol 40 mg ≤ 60x
lansoprazol	<ul style="list-style-type: none"> • generieken lansoprazol 15 mg > 60x 	<ul style="list-style-type: none"> • Dakar® 28 x 30mg • generieken lansoprazol 15mg ≤ 60x • generieken lansoprazol 30mg (ook grote verpakkingen)
esomeprazol	/	<ul style="list-style-type: none"> • Nexiam® 28x, 56x en 98x 20mg • Nexiam® 28 x 40mg • generieken esomeprazol 20mg • generieken esomeprazol 28 x 40mg

rabeprazol	/	<ul style="list-style-type: none"> • Pariet® 28 x 10 mg en 56 x 10 mg
-------------------	---	--

* "nabehandeling van een radiofrequentie-ablatie van de slokdarmmucosa voor Barrett-mucosa"

Nasale corticosteroiden

Sinds 1 april 2017 is het remgeld voor **neussprays op basis van corticosteroiden** (zie [Hoofdstuk 17.3.2.3.2. in](#)

[het Repertorium](#)) gestegen omdat ze verplaatst zijn van **categorie B** naar **Cx**. Geneesmiddelen in categorie Cx worden in principe niet meegeteld voor de maximumfactuur (MAF), maar door een wetswijziging wordt het remgeld voor deze specifieke neussprays toch opgenomen in de maximumfactuur. In de loop van 2017 kunnen deze neussprays een dubbel statuut krijgen en ook **vrij van voorschrift** verkrijgbaar worden, als de betrokken firma daarvoor stappen onderneemt.

Voor meer detailinformatie over wijzigingen aan de terugbetaling van neusspray's met corticosteroiden kan u terecht op de betreffende [webpagina van het RIZIV](#).

Recente informatie juni 2017



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde:

- eftrenonacog alfa
- hydroxycarbamide
- thiotepa



Nieuwigheden in de oncologie:

- trifluridine + tipiracil



Schrappingen:

- merbromine voor cutaan gebruik

Andere wijzigingen

- terugbetaling clopidogrel
- Truvada voor pre-exposure profylaxis

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen)



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa (**Alprolix**®▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoog van stollingsfactor IX met verlengde halfwaardetijd, voor de profylaxis en de behandeling van bloedingen bij hemofilie B. Er zijn geen vergelijkende studies met andere stollingsfactoren IX beschikbaar, en het is dus niet bewezen dat eftrenonacog alfa een klinische meerwaarde heeft ten opzichte van de andere beschikbare stollingsfactoren IX. De kostprijs van eftrenonacog alfa (€ 695 voor een flacon van 500 IE) is duidelijk hoger dan deze van de preparaten die worden bereid uit humaan plasma (ongeveer € 250 voor een flacon van 500 IE). Alprolix® is een weesgeneesmiddel.¹

hydroxycarbamide

Hydroxycarbamide (**Siklos**®; hoofdstuk 2.3.4.), een antimetaboliëet, heeft als indicatie de preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crises bij sikkelcelziekte bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar. Hydroxycarbamide wordt reeds gebruikt als oraal antitumoraal middel aan hogere doses (onder de specialiteitsnaam Hydrea®; zie 13.2.4.). Bij sikkelcelziekte zou hydroxycarbamide zijn werking uitoefenen door het verhogen van de foetale hemoglobineconcentratie, met zo een vermindering van de afwijkingen van de rode bloedcellen. In placebo-gecontroleerde studies bij volwassenen en kinderen verminderde hydroxycarbamide het aantal pijnlijke crises en hospitalisaties. De voornaamste ongewenste effecten

van hydroxycarbamide zijn: hematologische afwijkingen (vooral leukopenie), gastro-intestinale stoornissen, huidulcera en andere stoornissen ter hoogte van de huid en slijmvliezen. Zoals met de andere antitumorale middelen kan een risico van secundaire maligniteit niet uitgesloten worden. Rekening houdend met de ernstige risico's op korte en lange termijn, moet hydroxycarbamide worden voorbehouden voor ernstige vormen van sikkelcelziekte. De kostprijs bedraagt € 88,65 voor 60 tabletten aan 100 mg. Siklos® is een weesgeneesmiddel.²

thiotepa

Thiotepa (**Tepadina**®; hoofdstuk 13.1.4.), een alkylenderend middel, wordt gebruikt in associatie met andere chemotherapieën, als behandeling voorafgaandelijk aan een hematopoëtische stamceltransplantatie (GCSH) in het kader van bloedziekten of vaste tumoren. Thiotepa kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken (vooral hematologische toxiciteit, lever- en longtoxiciteit, graft-versus-host-ziekte, leuco-encefalopathie). De kostprijs bedraagt € 859 voor een flacon van 100 mg. Tepadina® is een weesgeneesmiddel.³



Nieuwigheden in de oncologie

trifluridine + tipiracil

De associatie trifluridine + tipiracil (**Lonsurf**®▼; hoofdstuk 13.2.4.) heeft als indicatie de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten reeds behandeld met andere chemotherapiën. Trifluridine, een nucleoside-analoog van thymidine, heeft antivirale en antineoplastische eigenschappen; tipiracil is een inhibitor van het metabolisme van trifluridine, en verhoogt zo de plasmaconcentratie van trifluridine. De ongewenste effecten van deze associatie zijn deze van de antitumorale middelen in het algemeen (vooral hematologische toxiciteit en gastro-intestinale stoornissen). In een placebo-gecontroleerde studie leidde de associatie trifluridine + tipiracil tot slechts een lichte toename in globale overleving (< 2 maanden). De kostprijs bedraagt € 813 voor 20 tabletten aan 20 mg.⁴



Schrappingen

merbromine voor cutaan gebruik

De specialiteit **Medichrom**® (hoofdstuk 15.1.1.), een antisepticum voor cutaan gebruik op basis van merbromine, is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van een kwikderivaat. Merbromine was afgeraden omwille van het risico van allergische reacties en kwikintoxicatie.

Andere wijzigingen

terugbetaling clopidogrel

Sinds 1 juni 2017 worden alle specialiteiten op basis van **clopidogrel** (hoofdstuk 2.1.1.2.) terugbetaald in categorie b, overgebracht van hoofdstuk IV naar hoofdstuk I, d.w.z.

zonder voorafgaand akkoord van de geneesheer-adviseur.
Meer details zijn te vinden op [de website van het RIZIV](#).

Truvada voor pre-exposure profylaxis

Sinds 1 juni 2017 wordt de specialiteit **Truvada**[®] (hoofdstuk 11.4.3.1.4.), een associatie van twee reverse-transcriptaseremmers, terugbetaald voor de pre-exposure profylaxis (PrEP of 'profylaxis vóór blootstelling') bij personen die niet geïnfecteerd zijn met het HIV-virus maar een hoog risico lopen op seksueel verworven HIV-infectie.

Meer details zijn te vinden op [de website van het RIZIV](#).

Specifieke bronnen

- 1 European public assessment report Alprolix
- 2 European public assessment report Siklos ; Hydroxycarbamide (Siklos[®])
Drépanocytose : à réserver aux formes graves. La Revue Prescrire 2008 ; 28 : 412
- 3 European public assessment report Tepadina
- 4 European public assessment report Lonsurf ; Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf[®]) for metastatic colorectal cancer. The Medical Letter 2016 ; 58 (issue 1496)

5-Alfa-reductase-inhibitoren (finasteride en dutasteride) en risico van depressie

De 5-alfa-reductase-inhibitoren finasteride (*Proscar*[®] en generieken) en dutasteride (*Avodart*[®]) worden gebruikt bij benigne prostaathypertrofie met prostaatvolume van 30 ml of meer. In lage dosis wordt finasteride soms ook *off-label* en in magistrale bereiding gebruikt bij alopecia androgenetica [zie *Folia april 2009*]. Depressieve stoornissen zijn reeds opgenomen als ongewenst effect in de SKP van de specialiteiten op basis van finasteride en dutasteride; de frequentie ervan is onbekend. Recente gegevens vullen de kennis over dit risico aan, waarbij er ook aandacht was voor het risico van depressieve stoornissen bij gebruik van finasteride bij alopecia.

1. Gebruik bij benigne prostaathypertrofie (finasteride, dutasteride)

Een recent gepubliceerde retrospectieve cohortstudie^{1,2} uitgevoerd bij mannen ouder dan 65 jaar met benigne prostaathypertrofie toont een hogere incidentie van depressie en *self-harm* (o.a. zelfdodingspoging) bij de mannen die een 5-alfa-reductase-inhibitor (finasteride, dutasteride) hadden gebruikt dan bij mannen die deze geneesmiddelen niet hadden gebruikt. Het risico was vooral verhoogd in de eerste 18 maanden van de behandeling, en verschilde niet tussen finasteride en dutasteride; het risico van zelfmoord was niet verhoogd. De onderzoekers berekenden op basis van deze studie dat per 100.000 mannen die gedurende één jaar behandeld worden met een 5-alfa-reductase-inhibitor, er 17 extra gevallen van *self-harm* en 237 extra gevallen van depressie zouden optreden. Dergelijke studies kunnen geen causaal verband aantonen omwille van de mogelijkheid van bias en versturende variabelen, maar ze versterken wel het vermoeden van een risico.

2. Gebruik bij alopecie (finasteride)

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* of PRAC) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent de gegevens geanalyseerd omtrent finasteride in een dosering van 1 mg en het risico van depressie. Op basis van meldingen van depressie waarvoor een causaal verband als "mogelijk" werd beoordeeld, heeft het PRAC beslist dat depressie ook een mogelijk ongewenst effect is van finasteride bij gebruik bij alopecie; de frequentie ervan is onbekend.³

Het is belangrijk dat artsen en apothekers ongewenste effecten melden aan het FAGG, ook als het gaat om een magistrale bereiding.

Commentaar van het BCFI

Hoewel de verhoging van het risico van depressie beperkt lijkt, is voorzichtigheid geboden, temeer omdat 5-alfa-reductase-inhibitoren zowel bij benigne prostaathypertrofie als bij alopecie langdurig worden genomen. In verband met het *off-label* gebruik van finasteride bij alopecie, doet het niet uit te sluiten risico van 'depressie' nog meer vragen rijzen over de risicobatenverhouding van een dergelijke behandeling [zie *Folia april 2009* en hoofdstuk 7.2.2. in het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium*].

Specifieke bronnen

- 1 Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK et al. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017;177(5):683-91 (doi:10.1001/jamainternmed.2017.0089)
- 2 Thielke S. The Risk of Suicidality and Depression From 5- α Reductase Inhibitors. (Invited Commentary) *JAMA Intern Med* 2017;177(5):691-692 (doi:10.1001/jamainternmed.2017.0096)
- 3 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf (zoekterm: finasteride)

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),
G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Alle informatie en volledig colofon:

www.bcfi.be

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.