

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2023

## FOCUS

## Rimegepant: een nieuwe behandelingsoptie voor migraine

Rimegepant is een nieuw antimigrainemiddel en behoort tot de klasse van de CGRP receptorantagonisten, de zogenaamde gepants. Rimegepant is zowel geïndiceerd voor de behandeling van migraineaanvallen als voor migraineprofylaxe. Het heeft een bescheiden effect op de pijn en lijkt veilig op korte termijn. Meer onderzoek is nodig over de plaats van rimegepant in het arsenaal van antimigrainemiddelen en over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

## Semaglutide bij obesitas zonder diabetes

Semaglutide injectie werd door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van obesitas. In dit artikel bespreken we enkele gegevens uit gecontroleerde studies over werkzaamheid en over de evolutie van het gewicht na het stopzetten van semaglutide.

## Veiligheid van anti-epileptica bij zwangere vrouwen, buiten het kader van epilepsie

Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Ondanks de naam van deze klasse van geneesmiddelen, worden ze voor meerdere aandoeningen gebruikt en beperkt het probleem van de teratogeniteit zich niet tot epilepsiepatiënten. Alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bij de start van de behandeling duidelijke informatie krijgen over het risico van teratogeniteit. Ook mogelijke interacties met hormonale anticonceptiva moeten besproken worden.

## Ivermectine, metformine en fluvoxamine kunnen progressie naar ernstige COVID-19 niet tegenhouden

Een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie in NEJM toont geen enkele winst met ivermectine, metformine en fluvoxamine bij een milde COVID-19 infectie.

## Direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C: stand van zaken na 10 jaar


De direct werkende antivirale middelen zijn intussen al meer dan 10 jaar op de Belgische markt. Wat weten we na 10 jaar over de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingen?

## NIEUWS

## Medicatiezicht door de huisapotheker: een nieuw initiatief

Sinds 1 april 2023 kan de huisapotheker een medicatiezicht uitvoeren voor patiënten die chronisch minstens 5 terugbetaalde geneesmiddelen nemen.

## Nieuw symbool in het Repertorium bij verpakkingen die langdurig onbeschikbaar zijn

Het nieuwe symbool  in het Repertorium duidt de verpakkingen aan die langdurig onbeschikbaar zijn: dit betekent dat de firma aan het Geneesmiddelenagentschap (FAGG) heeft gemeld dat de verpakking langer dan 1 jaar niet beschikbaar zal zijn.

## NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>▼)
- ibuprofen + paracetamol IV (Combogesic<sup>®</sup>)
- pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>▼)

 **Stopzettingen van commercialisatie**

- acetylsalicylzuur + coffeïne (Aspirine Cafeine<sup>®</sup>)
- disulfiram (Antabuse<sup>®</sup>)
- erythromycine + benzoylperoxide voor cutaan gebruik (Benzadermine<sup>®</sup>)
- frovatriptan (Migard<sup>®</sup>)

- Seleniumsulfide (Selsun®)

### **Onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)**

- naftazon (Mediaven®)
- somatostatine (Somatostatine-Belpharma® en Somatostatine-Eumedica®)
- urokinase (Actosolv®)

## **GENEESMIDDELENBEWAKING**

### **Ivermectine oraal: zeer zelden ernstige huidreacties**

Ernstige huidreacties met ivermectine per os worden gerapporteerd maar komen zeer zelden voor. Gezien de ernst besliste het Europese geneesmiddelenbewakingscomité om in de SKP en bijsluiter bijkomende waarschuwingen toe te voegen.

## Rimegepant: een nieuwe behandelingsoptie voor migraine

Rimegepant behoort tot de klasse van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) receptorantagonisten, een nieuwe klasse van geneesmiddelen voor migraine, “gepants” genaamd.

Zowel bij toediening tijdens een migraineaanval als bij profylactische toediening is het effect van rimegepant eerder bescheiden. Met rimegepant zijn 5 à 16% méér patiënten twee uur na inname pijnvrij, vergeleken met placebo. Profylactische toediening van rimegepant (om de twee dagen) geeft in de derde maand na opstart minder dan één migrainedag winst ten opzichte van placebo.

Rechtstreeks vergelijkend onderzoek tussen rimegepant en andere medicatie voor de behandeling of profylaxe van migraine is nodig.

Rimegepant zou een interessant alternatief kunnen zijn voor patiënten die onvoldoende respons vertonen op triptanen of met contra-indicaties voor triptanen, maar net over die groep ontbreken nog gegevens.

Ook over het nut van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten die al profylactisch rimegepant nemen, of die een andere profylactische behandeling krijgen, ontbreekt gerandomiseerd onderzoek.

Verder onderzoek is nodig om de werkzaamheid en veiligheid van rimegepant op lange termijn te bepalen.

### CGRP-receptorantagonisten: een nieuwe klasse van antimigrainemiddelen

- Rimegepant is het eerste Europees geregistreerd antimigrainemiddel uit een nieuwe klasse van antimigrainemiddelen: de laagmoleculaire (non-peptide) *calcitonin gene-related peptide* (CGRP)-receptorantagonisten, ook wel de **gepants** genoemd. CGRP is een neuropeptide dat een rol speelt bij de pathofysiologie van migraine<sup>1</sup>.
- Rimegepant wordt toegediend als oraal lyofilisaat (op of onder de tong) in een sterkte van 75 mg per lyofilisaat. De dosering bedraagt 75 mg bij de acute aanval (maximaal 1x per dag) en 75 mg om de twee dagen voor profylaxe (max. 75 mg per dag). Volgens de SKP is rimegepant zowel geïndiceerd voor de behandeling van **migraineaanvallen** met of zonder aura bij volwassenen, als voor de **preventieve behandeling van episodische migraine** bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben. Rimegepant wordt niet terugbetaald in België (situatie op 01/02/2023, voor de actuele prijs zie het Repertorium).
- Een andere klasse van antimigrainemiddelen die inwerken op CGRP of op zijn receptor, zijn de anti-CGRP monoklonale antilichamen (enkel voor profylactische behandeling), waarvan er momenteel drie op de markt zijn in België [zie *Folia augustus 2021*]. Daarnaast verwacht men nog de 5HT<sub>1F</sub> receptoragonisten voor aanvalsbehandeling, ook wel de ditans genoemd<sup>2</sup> (Europees vergund maar nog niet op de markt in België).
- In de Verenigde Staten zijn naast rimegepant nog twee **andere gepants** vergund (situatie op 01/02/2023): atogepant voor migraine profylaxe en ubrogepant voor acute migraine.

### Werkzaamheid van rimegepant bij acute migraine

Volgens gerandomiseerde studies is tussen 19 en 31% van de patiënten twee uur na inname van rimegepant pijnvrij, dat is 5 à 16% méér dan met placebo. De studies includeerden overwegend vrouwen en de gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 40 tot 42 jaar. De patiënten hadden gemiddeld 4 tot 4,6 migraineaanvallen per maand bij de start van de studie. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of psychiatrische stoornissen werden uitgesloten.

Of rimegepant ook werkzaam blijft bij herhaaldelijk gebruik voor terugkerende migraineaanvallen dient verder onderzocht.

Ook de plaats van rimegepant binnen het arsenaal van aanvalsbehandelingen is voorlopig

onduidelijk.

## Rimegepant als aanvalsbehandeling versus placebo

- Volgens **gerandomiseerde studies** bij in totaal 4 700 patiënten (tussen 2 en 8 migraineaanvallen per maand, maximaal 15 hoofdpijndagen per maand) was, vergeleken met placebo, **5 tot 16 procent méér patiënten pijnvrij** twee uur na inname van rimegepant 75 mg (tussen 19 en 31% pijnvrij). Het **meest hinderlijke symptoom** (fotofobie, fonofobie, nausea of braken) was na 2 uur bij ongeveer 1 op 3 patiënten verdwenen, versus bij ongeveer 1 op 4 patiënten met placebo. (zie + meer info "Rimegepant als aanvalsbehandeling versus andere medicatie")
- De **studiedeelnemers** waren overwegend vrouwen (85 à 89%) en hun gemiddelde leeftijd bedroeg 40 tot 42 jaar. Een stabiele behandeling voor migraine profylaxe was toegestaan, op voorwaarde dat die minstens 3 maanden voordien opgestart werd. Hoeveel patiënten effectief profylactisch behandeld werden en zo ja, met welke medicatie, was niet vermeld.
- Patiënten met een niet-gecontroleerde, onstabiele of recent gediagnosticeerde **cardiovasculaire aandoening** werden niet opgenomen in de studies vanwege het theoretisch risico op een vasoconstrictorisch effect met CGRP-remmers. Dit exclusiecriteria overlapt met de contra-indicaties voor triptanen, en verklaart waarom zo weinig deelnemers aan de studies met rimegepant contra-indicaties hadden voor triptanen (0,4 tot 1,2%)<sup>3</sup>. Ook patiënten met bestaand leverlijden en patiënten met een diagnose van majeure depressie of andere **psychiatrische stoornissen** waren uitgesloten.
- We vonden geen gerandomiseerd onderzoek over het effect van rimegepant als aanvalsbehandeling specifiek bij patiënten die **al profylactisch rimegepant of andere antimigrainemedicatie nemen**. Case reports suggereren dat rimegepant de migraine-aanvallen kan verlichten bij patiënten die profylactisch **monoklonale antilichamen gebruiken**<sup>4-6</sup>, maar dat moet verder onderzocht worden.

## Rimegepant als aanvalsbehandeling versus andere medicatie

- Onderzoek over de werkzaamheid van rimegepant **versus andere aanvalsbehandelingen voor migraine** is schaars:
  - De enige **rechtstreeks vergelijkende RCT** was een 'dose finding' studie met eenmalige toediening van rimegepant (in diverse doseringen), **sumatriptan 100 mg**, of placebo<sup>4, 6, 7</sup>. In vergelijking met placebo leek de respons iets beter met sumatriptan 100 mg (35% van de patiënten pijnvrij na 2 uur) dan met rimegepant 75 mg (31,4% pijnvrij), maar er was geen statistische toets voor de vergelijking rimegepant versus sumatriptan. Rimegepant en sumatriptan waren allebei werkzamer dan placebo (15,3% pijnvrij na 2 uur) (zie + meer info).
  - Een **netwerkmeta-analyse** van dubbelblinde RCT's concludeerde dat rimegepant minder werkzaam was dan de meeste triptanen, maar die bevinding was uitsluitend gebaseerd op indirecte vergelijkingen en volgens de auteurs van de meta-analyse was er sprake van publicatiebias<sup>2, 8</sup>. Bovendien zijn de populaties niet volledig vergelijkbaar. (zie + meer info)



- Via onze bronnen vonden we de volgende RCT's over rimegepant als aanvalsbehandeling:
  - Een fase 2 "dose finding" studie die patiënten randomiseerde over eenmalige toediening van rimegepant (doseringen van 10 tot 600 mg), sumatriptan 100 mg, en placebo<sup>7</sup>.
  - Drie fase 3 studies die eenmalige toediening van rimegepant 75 mg vergeleken met placebo<sup>3, 9, 10</sup>.

Alle studies includeerden volwassenen met migraine met of zonder aura, met 2 tot 8 migraineaanvallen per maand (gemiddeld 4 à 4,6) en minder dan 15 dagen hoofdpijn per maand.

Primaire eindpunten:

- Percentage patiënten pijnvrij 2 uur na inname:

- Percentage patiënten pijnvrij 2 uur na inname,  
- Percentage patiënten bij wie het meest hinderlijke migrainesymptoom (misselijkheid, braken, fotofobie of fonofobie) verdwenen was 2 uur na inname

Tabel: gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met rimegepant voor de aanvalsbehandeling van migraine

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
'Dose finding' RCT bij 886 volwassenen met 2 tot 7 migraineaanvallen per maand <sup>7</sup>	Rimegepant 10-600 mg vs. sumatriptan 100 mg vs. placebo	Pijnvrij na 2u (92% voltooide de studie)	Rimegepant 75 mg: 31,4% 150 mg: 32,9% 300 mg: 29,7% (p<0,05 vs placebo)  Sumatriptan 35% (p<0,05 vs placebo)  Placebo 15,3%
RCT bij 1 186 volwassenen met 2 tot 8 migraineaanvallen per maand <sup>9</sup>	Rimegepant 75 mg vs placebo (eenmalige toediening)	Pijnvrij na 2u (90% voltooide de studie)  Vrij van het meest hinderlijke symptoom na 2u	19,6% vs 12% Verschil 7,6% (95% BI 3,3 tot 11,9)  37,6% vs 25,2% Verschil 12,4% (95% BI 6,9 tot 17,9)
RCT bij 1 466 volwassenen met 2 tot 8 migraineaanvallen per maand <sup>10</sup>	Rimegepant 75 mg vs. placebo	Pijnvrij na 2 uur (92% voltooide de studie)  Vrij van het meest hinderlijke symptoom na 2 uur	21,2% vs 10,9% Verschil 10,4% (95% BI 6,5 tot 14,2)  35,1% vs 26,8% Verschil 8,3% (95% BI 3,4 tot 13,2)
RCT bij 1 162 volwassenen met 2 tot 8 migraineaanvallen per maand <sup>3</sup> . BHVS000-301 (nog niet <i>peer reviewed</i> )	Rimegepant 75 mg vs placebo	Pijnvrij na 2u (93% voltooide de studie)  Vrij van het meest hinderlijke symptoom na 2 uur	19,2% vs 14,2% Verschil 4,9% (95% BI 0,5 tot 9,3)  36,6% vs 27,7% Verschil 8,9% (95% BI 3,4 tot 14,4)

- Een meta-analyse gepubliceerd in JAMA<sup>11</sup> includeerde uitsluitend gepubliceerde studies. Ze vond een grotere kans om na 2 uur pijn vrij te zijn met rimegepant dan met placebo (RR 1,80 (95% BI 1,52 tot 2,13), *risk difference* 0,09 (95% BI 0,06 tot 0,11), *moderate strength of evidence*).
- Een overzichtsartikel van Cohen<sup>6</sup> over rimegepant, geciteerd in Geneesmiddelenbulletin<sup>2</sup>, verwijst nog naar een andere meta-analyse<sup>12</sup>. Daarin zijn ook gegevens van een niet-gepubliceerde studie opgenomen. De resultaten van de meta-analyse zijn vergelijkbaar met de resultaten van de meta-analyse gepubliceerd in JAMA.
- Volgens een netwerkmeta-analyse van uitsluitend indirecte vergelijkingen<sup>8</sup> geven de meeste triptanen een grotere kans om na 2 uur pijnvrij te zijn, vergeleken met rimegepant (odds ratio's van 1,58 (95% BI 1,07 tot 2,33) tot 3,13 (95% BI 2,16 tot 4,52)) De onderzochte populaties zijn echter niet volledig vergelijkbaar. Uit een Cochrane review<sup>13</sup> weten we bijvoorbeeld dat de meeste studies met oraal sumatriptan patiënten includeerden met gemiddeld 1 tot 6 aanvallen per maand. In de studies met rimegepant hadden de geïncludeerde patiënten gemiddeld 2 tot 8 migraineaanvallen per maand.

- Publicaties van studies over de werkzaamheid en veiligheid van rimegepant **bij patiënten voor wie andere aanvalsbehandelingen niet werken of gecontra-indiceerd zijn**, ontbreken. Rimegepant zou een alternatief kunnen bieden voor patiënten met falen van triptanen. Onlangs werd wel een studie opgestart over de werkzaamheid en veiligheid van rimegepant bij migrainepatiënten voor wie triptanen geen optie zijn [Clinicaltrials.gov].
- Van de triptanen en analgetica is geweten dat ze na verloop van tijd medicatiegerelateerde hoofdpijn kunnen geven<sup>14</sup>. Over rimegepant zijn er voorlopig onvoldoende gegevens om zo'n risico uit te sluiten.

### Langetermijneffecten van rimegepant als aanvalsbehandeling

- Alle gerandomiseerde studies over het effect van rimegepant als aanvalsbehandeling onderzochten eenmalige toediening. De vraag is of het effect ook behouden blijft wanneer rimegepant herhaaldelijk gebruikt wordt bij terugkerende migraineaanvallen<sup>2</sup>.
- Volgens een **post-hoc analyse** van gegevens uit een **open-label veiligheidsstudie** is rimegepant na één jaar nog steeds werkzaam bij gebruik 'indien nodig'<sup>6, 15</sup>. Er was echter veel studieuitval (ca. 4 op 10 patiënten, reden niet vermeld), wat interpretatie van de bevindingen bemoeilijkt. Bijkomend onderzoek is nodig.

### Werkzaamheid van rimegepant bij migraine profylaxe

Patiënten met gemiddeld 10 migrainedagen per maand, hebben in de derde maand na opstart van profylactische inname van rimegepant om de twee dagen, gemiddeld 0,8 migrainedagen minder, vergeleken met placebo.

Bijna de helft van de patiënten rapporteert minstens een halvering van het aantal dagen met matige tot ernstige migraine per maand voor rimegepant, vergeleken met 41% voor placebo. Het is momenteel niet geweten of de winst behouden blijft bij een behandeling langer dan 3 maanden. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek met andere profylactische antimigrainemiddelen moet meer duidelijkheid verschaffen over de plaats van rimegepant in het therapeutisch arsenaal. Ook het nut van preventief gebruik bij patiënten met falen van andere behandelingen voor migraine profylaxe moet onderzocht worden.

### Profylactische behandeling met rimegepant versus placebo

- In een gerandomiseerde studie<sup>16</sup> gaf **profylactische inname** van rimegepant 75 mg (om de twee dagen) bij patiënten met **migraine** (83% vrouwen, gemiddelde leeftijd 41 jaar, gemiddeld 10 migrainedagen per maand bij aanvang) in de derde maand na opstart gemiddeld 0,8 minder migrainedagen, vergeleken met placebo. Met rimegepant was het aantal migrainedagen gedaald met gemiddeld 4,3, versus een daling van gemiddeld 3,5 migrainedagen met placebo. Bij 49% van de patiënten verminderde het aantal dagen met matige tot ernstige migraine per maand met minstens de helft, versus bij 41% van de patiënten met placebo.
- Er waren te weinig patiënten met chronische migraine opgenomen in de studie om uitspraak te doen over het effect van rimegepant in die subgroep. Daarom is de indicatie in de SKP beperkt tot **episodische migraine**.
- Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van **acute behandeling met rimegepant** bij patiënten die het product al profylactisch nemen. In de studie over profylaxe was aanvalsbehandeling met rimegepant niet toegelaten.
- Recent is een RCT opgestart bij **patiënten met falen van andere perorale middelen voor migraineprofylaxe**.



De profylactische studie includeerde volwassenen met migraine met aura (40%) of zonder (60%) aura. 23% van de deelnemers had een voorgeschiedenis van chronische migraine. De patiënten moesten minstens 4 en maximaal 18 matig tot ernstige migraineaanvallen per maand hebben en minstens 6 migrainedagen doorgemaakt hebben in de maand voor randomisatie.

Tabel: gerandomiseerde studies met rimegepant bij migraine profylaxe

Studie	Interventies	Klinische eindpunten	Resultaten
RCT bij 747 volwassenen met gemiddeld 10 migrainedagen per maand <sup>16</sup>	Rimegepant 75 mg om de twee dagen vs. placebo  Behandelingsduur 3 maanden (84% voltooide de behandeling, 93% werd opgenomen in de analyse voor het primair eindpunt)	Verandering in het aantal migrainedagen per maand (primair eindpunt)  % patiënten met minstens 50% reductie van het aantal dagen met matige tot ernstige migraine (secundair eindpunt)	-4,3 vs -3,5 dagen Verschil -0,8 dagen (95% BI -1,46 tot -0,20)  49% vs 41% Verschil 8% (95% BI 0 tot 15, p=0,044)

## Rimegepant versus andere medicatie voor migraineprofylaxe

- Het effect van rimegepant lijkt van dezelfde grootteorde als dat van andere behandelingen voor migraineprofylaxe, maar de populaties zijn niet noodzakelijk vergelijkbaar (bv. voor het aantal migraineaanvallen per maand). Rechtstreeks vergelijkend gerandomiseerd onderzoek is nodig om de plaats van rimegepant binnen het therapeutische arsenaal voor migraine profylaxe te bepalen. Een mogelijk voordeel ten opzichte van de monoklonale antilichamen is de orale toedieningsvorm, maar ook daarover ontbreekt vergelijkend gerandomiseerd onderzoek. Een vergelijkende studie met galcenezumab is lopende (CHALLENGE-MIG)<sup>6</sup>.

## Langetermijneffecten van profylactische behandeling met rimegepant

- Drie maanden is heel kort om definitieve uitspraken te doen over het nut van rimegepant voor migraine profylaxe. We vonden geen gepubliceerd onderzoek over een langere opvolgingsperiode.

## Veiligheid van rimegepant

Rimegepant lijkt goed verdragen in gerandomiseerd onderzoek. Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij acuut gebruik. Post-marketing onderzoek zal meer duidelijkheid moeten verschaffen over de veiligheid bij langdurig gebruik (langer dan 3 maanden), in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire risico's, vanwege het theoretisch risico op een vasoconstrictorisch effect met CGRP-remmers. Ook de veiligheid bij gecombineerd gebruik van rimegepant met andere CGRP-remmers of met triptanen is nog onduidelijk.

- In de gerandomiseerde studies over **aanvalsbehandeling** werd rimegepant goed verdragen: 10,8% van de patiënten had ongewenste effecten bij eenmalige inname van rimegepant versus 8,6% met placebo<sup>3</sup>. Misselijkheid (1,2% vs 0,8% met placebo) en urineweginfecties (0,8% vs 0,3% met placebo) werden het vaakst gerapporteerd.
- Over de veiligheid van **profylactische behandeling** is voorlopig nog weinig gekend. De enige gerandomiseerde studie<sup>16</sup> duurde slechts 3 maanden en toonde geen verschil aan tussen rimegepant en placebo voor het optreden van ongewenste effecten (36% van de patiënten in beide groepen).
- Er is onvoldoende evidentie uit gerandomiseerd onderzoek om uitspraken te doen over het risico van **ernstige ongewenste effecten** met rimegepant als aanvalsbehandeling<sup>17</sup>. In de studie over profylactische behandeling<sup>16</sup> kwamen ernstige ongewenste effecten even vaak voor met rimegepant als met placebo (1%). Grootschaliger onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

- Wat er gebeurt na het **stopzetten van de behandeling** en of rebound (toename van het aantal migraine-aanvallen) optreedt bij abrupte stop is niet onderzocht. In de beschikbare studies was er geen evidentie voor een risico van rebound. Evenmin zijn er signalen van overmatig of verkeerd gebruik bij langdurige toediening van rimegepant<sup>3</sup>. Deze zaken moeten verder opgevolgd worden in postmarketingonderzoek.
- **Overgevoeligheidsreacties**, zoals dyspneu en ernstige rash, kunnen dagen na toediening optreden. In de klinische studies kwamen ze voor bij minder dan 1% van de patiënten<sup>18</sup>.
- In tegenstelling tot de triptanen is rimegepant niet gecontra-indiceerd bij **cardiovasculaire aandoeningen**<sup>2</sup>. Patiënten met een niet-gecontroleerde, instabiele of recent gediagnosticeerde of ernstige cardiovasculaire aandoening werden echter uitgesloten uit de studies, zodat de veiligheid in die populatie nog onduidelijk is<sup>3</sup>.
- Over de veiligheid van gecombineerd gebruik van rimegepant met **triptanen** is geen uitspraak mogelijk bij gebrek aan gegevens. In de studies over aanvalsbehandeling waren triptanen niet toegelaten in de eerste 48u na inname van rimegepant. In de studie over profylactische behandeling waren triptanen wel toegelaten, maar de auteurs vermeldden niet hoe vaak dit gebeurde (voor alle "rescue" medicatie samen was dit in de laatste maand van de studie gem. 3,7 dagen met rimegepant vs. 4 dagen met placebo, verschil niet statistisch significant).
- Over gelijktijdig gebruik van rimegepant met **monoklonale antilichamen** voor migraineprofylaxe zijn de beschikbare gegevens geruststellend, maar de evidentie is te beperkt en van te korte duur om definitieve uitspraken te doen over de veiligheid ervan<sup>6</sup>. Voorzichtigheid is geboden omdat CGRP betrokken is bij verschillende fysiologische processen en het combineren van CGRP-remmers in theorie kan leiden tot hypertensie of ischemische events. Langetermijnstudies in grotere onderzoekspopulaties zijn nodig om na te gaan bij welke subgroepen combinatietherapie mogelijk baat heeft dan wel extra risico's inhoudt<sup>19</sup>.
- Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van rimegepant tijdens **dezwangerschap**. Dit wordt uit voorzorg afgeraden.
- **Interacties**: rimegepant is een substraat van CYP3A4 en van P-gp. De gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren wordt niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden (zie Tabel Ic en Tabel Id in Inleiding 6.3.)<sup>18</sup>.
- **Bijzondere voorzorgen**: rimegepant moet worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie<sup>18</sup>.

## Commentaar van het BCFI

- Onze boodschappen over rimegepant komen grotendeels overeen met die over de monoklonale antilichamen bij migraine [zie Folia augustus 2021]. Een deel van de patiënten heeft allicht baat bij deze nieuwe medicatie, maar het is niet duidelijk waarin 'responders' verschillen van 'non-responders'. Dat dient verder uitgeklaard in toekomstig onderzoek.
- Bij patiënten met een migraineaanval is 19 tot 31% van de patiënten pijnvrij twee uur na inname van rimegepant; 5 tot 16% méér dan met placebo. Het effect lijkt van dezelfde grootte-orde als dat van andere antimigrainemiddelen, maar alleen studies die dezelfde populaties onderzoeken kunnen hier meer inzicht in geven. Om de plaats van rimegepant in het beschikbare therapeutisch arsenaal beter te kunnen bepalen is rechtstreeks vergelijkend onderzoek nodig.
- Migrainelijders bij wie andere behandelingen falen of gecontra-indiceerd zijn, hebben mogelijk baat bij een behandeling met rimegepant, maar net over deze groep ontbreekt gerandomiseerd onderzoek. Ook over de risico's en baten van gecombineerd gebruik met monoklonale antilichamen is meer onderzoek nodig.
- Profylactische behandeling met rimegepant levert bij patiënten minder dan één migrainevrije dag extra op per maand. Hoewel elke dag zonder migraine winst betekent voor de patiënt, is het belangrijk om geen valse verwachtingen te creëren. Er is geen garantie dat de behandeling aanslaat en bovendien is de behandeling niet curatief.
- Opvallend is de grote placeborespons in een populatie van patiënten met ernstige migraine (de



patiënten hadden bij aanvang gemiddeld 4 à 4,6 aanvallen per maand in de studies over acute migraine en gemiddeld 10 migrainedagen per maand in de studie over profylaxe).

- Men kan zich afvragen of de hoge kostprijs van rimegepant, die met ongeveer €30 per tablet ver boven de prijs ligt van de meeste andere antimigrainemiddelen (uitgezonderd de monoklonale antilichamen), in verhouding staat tot de winst. De maatschappelijke kost van ernstige migraine dient daarbij in rekening genomen te worden.
- Gezien migraine een chronische aandoening is, is de kans reëel dat de profylactische behandeling jarenlang genomen wordt. De placebogecontroleerde studies met rimegepant duren hooguit 3 maanden, zodat er nog vele vraagtekens blijven over de werkzaamheid en veiligheid bij langdurig gebruik. Bovendien ontbreken goed uitgevoerde studies over wat er gebeurt als de behandeling wordt stopgezet.
- De klinische studies hebben geen ernstige ongewenste effecten aan het licht gebracht, maar ze vonden plaats in een geselecteerde populatie. Postmarketing onderzoek dient uitsluitsel te geven over de veiligheid van rimegepant, in het bijzonder bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of met psychiatrische stoornissen.
- Over de werkzaamheid en veiligheid van de CGRP-receptorantagonisten bij kinderen en adolescenten is geen uitspraak mogelijk, omdat gerandomiseerd onderzoek ontbreekt.

## Bronnen

- 1 Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. *Pharma Selecta* 2018;34:65-8.
- 2 Schwarz EP. Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. *Geneesmiddelenbulletin* 2022;8:65-8.
- 3 EMA. EPAR-Assessment Report Vydura®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>
- 4 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Rimegepant (Nurtec ODT) for acute treatment of migraine. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2020;62:70-2. <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1597d>
- 5 Mullin K, Kudrow D, Croop R, et al. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology* 2020;94:e2121-e5.doi:10.1212/WNL.0000000000008944
- 6 Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale. *BioDrugs* 2022;36:341-58.doi:10.1007/s40259-022-00530-0
- 7 Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114-25.doi:10.1177/0333102413500727
- 8 Yang C-P, Liang C-S, Chang C-M, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128544.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28544
- 9 Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.doi:10.1056/NEJMoa1811090
- 10 Croop R, Goadsby PJ, Conway CM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;31:737-45.doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
- 11 VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021;325:2357-69.doi:10.1001/jama.2021.7939
- 12 Gao B, Yang Y, Wang Z, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2020;10:1577.doi:10.3389/fphar.2019.01577
- 13 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008615.doi:10.1002/14651858.CD008615.pub2
- 14 McCarthy L. Orally disintegrating rimegepant increased freedom from pain and from most bothersome symptom at 2 h in acute migraine. *Annals of Internal Medicine* 2019;171:JC58-JC.doi:10.7326/ACPJ201911190-058
- 15 Johnston K, Harris L, Powell L, et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). *J Headache Pain* 2022;23:10.doi:10.1186/s10194-021-01378-5
- 16 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:51-60.doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7
- 17 Halker Singh R, VanderPluym JH, Morrow AS, et al. Acute treatments for episodic migraine. *Comparative Effectiveness Review*. Number 239. *AHRQ* 2020;December. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566246/>
- 18 Anonymous. Vydura® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 19 Pellesi L. Combining two CGRP inhibitors to treat migraine. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022;21:1135-36.doi:10.1080/14740338.2022.2130890

## Semaglutide bij obesitas zonder diabetes

Semaglutide injectie werd in maart 2022 door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van obesitas. De dosis ligt hoger dan de dosis gebruikt bij type 2-diabetes. Men verwacht dat semaglutide injectie in deze indicatie binnenkort beschikbaar zal zijn in België onder de specialiteitsnaam Wegovy®. In dit artikel bespreken we enkele gegevens uit gecontroleerde studies over werkzaamheid en over de evolutie van het gewicht na stopzetten van semaglutide injectie.

- Na 68 weken gaf semaglutide injectie ongeveer 13 kilo extra gewichtsverlies ten opzichte van placebo, telkens in combinatie met leefstijlinterventies.
- Het gewichtsverlies lijkt te vertragen na verloop van tijd en na 1 jaar voortgezette behandeling ziet men geen verdere afname van het gewicht. Na stopzetten van de behandeling neemt het gewicht weer toe.
- In een direct vergelijkende studie gaf semaglutide een groter gewichtsverlies dan liraglutide (ongeveer 9 kilo extra). Er is geen direct vergelijkend onderzoek met andere behandelingen bij obesitas.
- Op basis van de gepubliceerde RCT's lijkt het veiligheidsprofiel van 2,4 mg semaglutide injectie per week aanvaardbaar, maar gastro-intestinale ongewenste effecten komen vaak voor en ze zijn vaak de reden dat de behandeling wordt gestopt.
- De hier beschreven klinische studies werden uitgevoerd bij overwegend blanke, vrouwelijke populaties met obesitas of overgewicht (BMI  $\geq 27$  en ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening), zonder diabetes.
- Er is nog weinig geweten over de veiligheid op lange termijn van GLP-1-analogen gebruikt in hogere doses dan bij diabetes en bij meer diverse populaties. Daarom is voorzichtigheid geboden. Er zijn zeldzame maar ernstige ongewenste effecten beschreven met semaglutide (acute pancreatitis, galwegaandoeningen, darmobstructies, schildklierkanker, ...). De markt voor obesitasmedicatie is dermate groot dat het aantal patiënten bij wie semaglutide mogelijk zal worden voorgeschreven zeer groot is. Ernstige, reeds geïdentificeerde ongewenste effecten zullen bij een groot aantal patiënten optreden. En andere risico's zullen mogelijk worden bevestigd of worden gedetecteerd.
- Het is nog niet bekend of semaglutide injectie een winst geeft op het risico van overgewicht- en obesitas-gerelateerde aandoeningen. Alleen een bewezen winst op deze criteria kan de risico's en de kosten van een langetermijnbehandeling van obesitas met semaglutide injectie rechtvaardigen.
- Aangezien Wegovy® nog niet beschikbaar is, is er *off-label* gebruik van de specialiteit op basis van semaglutide vergund voor de behandeling van type 2-diabetes (Ozempic®). Dit *off-label* gebruik wordt aangewakkerd via de sociale media. Ozempic® wordt niet alleen *off-label* gebruikt voor de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten (zie Folia van september 2022), maar ook, en dat is zorgwekkender, voor gewichtsverlies buiten de context van obesitas (of overgewicht met comorbiditeiten), terwijl de risico-batenverhouding van dergelijk gebruik in geen enkele studie werd geëvalueerd.

### Inleiding

Semaglutide werd in maart 2022 goedgekeurd door het EMA voor de behandeling van

- obesitas (BMI  $\geq 30$ ) of
- overgewicht (BMI  $\geq 27$  maar  $< 30$ ) in combinatie met ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening).

Het wordt binnenkort in België op de markt gebracht onder de naam Wegovy®.

GLP-1-analogen werden oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van diabetes. Ze leiden niet alleen tot een verbetering van de glykemische controle maar blijken ook een gunstig effect te hebben op het gewicht. Er wordt aangenomen dat ze, net als het natuurlijke hormoon GLP-1, het verzadigingsgevoel verhogen en het gevoel van trek en honger (*craving*) verminderen<sup>1</sup>. De onderzoeken

van het STEP-programma zijn opgezet om de werkzaamheid van semaglutide injectie te evalueren (steeds in combinatie met leefstijlinterventies) voor het induceren van gewichtsverlies bij patiënten met obesitas (of overgewicht met comorbiditeiten). In dit artikel bespreken we enkele resultaten van dit STEP-programma om een update te geven over het gebruik van semaglutide injectie bij obesitas **zonder diabetes**.



- Alle, in dit artikel besproken STEP-studies hebben patiënten geïnccludeerd
  - met obesitas (BMI  $\geq$  30) of overgewicht (BMI  $\geq$  27) met ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening (hypertensie, dyslipidemie, slaapapneu, cardiovasculaire aandoeningen)
  - zonder diabetes (de aanwezigheid van diabetes was een exclusiecriteria)
  - die overwegend blank en vrouwelijk waren ( $\frac{3}{4}$  van de geïnccludeerde personen).
- In alle onderzochte groepen werd de studiemedicatie (semaglutide, liraglutide of placebo) gecombineerd met een maandelijkse counseling voor dieet- en bewegingsinterventies, die bestonden uit het volgen van een caloriearm dieet (reductie van 500 kcal per dag) en meer lichaamsbeweging (minimum 150 minuten per week).
- In alle besproken STEP-studies werd een opbouwschema van 16 weken voorgesteld waarbij semaglutide injectie gestart werd aan een lage dosis (0,25 mg per week) en vervolgens om de 4 weken verhoogd werd tot de dosis van 2,4 mg/week.

## Werkzaamheid van semaglutide

### ***Na één jaar geeft semaglutide injectie in combinatie met leefstijlaanpassing meer gewichtsverlies dan leefstijlaanpassing alleen***

In de Folia van april 2021 bespreken we de resultaten van de STEP 1-studie<sup>2</sup>, waarin het effect van semaglutide injectie (in een vaste dosis van 2,4 mg/week) vergeleken werd met placebo bij patiënten met obesitas zonder diabetes (of patiënten met overgewicht en comorbiditeit). Na 68 weken werd een extra gewichtsverlies van ongeveer 13 kg waargenomen.

In dat artikel betreurden we het gebrek aan direct vergelijkende gegevens, onder meer met liraglutide, dat sinds 2016 in België op de markt is met de indicatie 'obesitas (BMI  $\geq$  30)' of 'overgewicht (BMI  $\geq$  27) en ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening'.

Wij stelden ook de vraag of de winst behouden blijft na het stopzetten van de medicatie. Deze twee punten werden onderzocht in de STEP 4 en 8-studies die sindsdien werd gepubliceerd.

### ***In combinatie met leefstijlaanpassing induceert semaglutide een groter gewichtsverlies dan liraglutide (STEP 8-studie)***

In de STEP 8-studie<sup>3</sup> werd semaglutide injectie (2,4 mg/week) vergeleken met liraglutide (1,8 mg/dag), telkens in combinatie met leefstijlinterventies. Aan het eind van de studie, na ongeveer 1 jaar en 4 maanden, waren de patiënten die semaglutide injectie kregen gemiddeld 9 kg meer afgevallen dan de patiënten die liraglutide kregen. De studie was niet geblindeerd, en de auteurs gaven als argument hiervoor het verschil in toediening, wekelijks voor semaglutide en dagelijks voor liraglutide. Hierdoor ontstaat er een mogelijke bias die de analyse van de resultaten kan beïnvloeden, vooral wat de ongewenste effecten betreft.



- Aantal deelnemers: 338, gemiddelde leeftijd 49 jaar.
- Studieduur: 68 weken
- Primair eindpunt: percentage verandering in gewicht vanaf baseline tot week 68 in beide groepen.
- Resultaat voor dit eindpunt: deelnemers die semaglutide injectie kregen verloren gemiddeld -15,8% van hun lichaamsgewicht, terwijl deelnemers die liraglutide kregen gemiddeld slechts -6,4% verloren. Het gemiddelde verschil tussen de 2 groepen is statistisch significant: gemiddelde gewichtsverandering = -9,4% (95% BI van -12 tot -6,8). In absolute cijfers gaat het om een verschil van ongeveer 9 kg.

### **Ondanks de voortzetting van de dieet- en bewegingsinterventies ziet men een gewichtstoename na stopzetting van semaglutide injectie (STEP 4-studie)**

De STEP 4-studie<sup>4</sup> bestaat uit een inlooffase van 20 weken waarin alle deelnemers semaglutide injectie krijgen (opbouwschema tot de streefdosis van 2,4 mg/week) in combinatie met een aanpassing van de levensstijl, gevolgd door een fase van 48 weken waarin alleen deelnemers die de streefdosis konden bereiken (89%) de studie voortzetten. Deze deelnemers werden gerandomiseerd in 2 groepen: 1 groep kreeg verder semaglutide en 1 groep kreeg placebo. Beide groepen kregen verder levensstijlinterventies. Na de randomisatie (week 20) bleven de patiënten uit de semaglutide-groep gewicht verliezen, terwijl de deelnemers uit de placebogroep weer aankwamen. Na 68 weken was het gemiddeld verschil tussen de twee groepen ongeveer 13 kg, ten opzichte van week 20. Zodra de behandeling met semaglutide injectie wordt stopgezet ziet men een gewichtstoename.



- Aantal deelnemers: 902 (inlooffase), nadien 803 (vanaf week 20), gemiddelde leeftijd 46 jaar.
- Studieduur: in totaal 68 weken.
- 11% van de deelnemers konden de streefdosis semaglutide niet bereiken. Bij de helft was dit te wijten aan ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale effecten.
- Primair eindpunt: percentage gewichtsverandering vanaf week 20 (einde van de inlooffase) tot week 68 in beide groepen. In de semaglutide-groep was het gewichtsverlies gemiddeld -7,9%, terwijl in de placebogroep een gewichtstoename werd gezien van gemiddeld 6,9%. Het gemiddelde verschil tussen de 2 groepen was statistisch significant: gemiddelde gewichtsverandering = -14,8% (95% BI van -16,0 tot -13,5;  $p < 0,001$ ). In absolute cijfers gaat het om een verschil van ongeveer 13 kg.
- Aan het einde van de studie waren de deelnemers die 68 weken semaglutide injectie kregen 17,4% van hun oorspronkelijk gewicht kwijt, terwijl de deelnemers die 20 weken semaglutide injectie kregen gevolgd door 48 weken placebo gemiddeld 5% van hun oorspronkelijk gewicht verloren, wat resulteerde in een verschil tussen de groepen aan het einde van de studie van -12,4% (95% BI van -13,7 tot -11,0). Ook dit verschil is statistisch significant.

### **Semaglutide injectie blijkt ook een gunstig effect te hebben op het gewicht bij adolescenten vanaf 12 jaar**

Eén studie vergeleek semaglutide injectie 2,4 mg/week met placebo (telkens in combinatie met leefstijlinterventies) bij ongeveer 200 adolescenten (12 tot <18 jaar) met 'obesitas' of 'overgewicht en ten minste één comorbiditeit'<sup>5</sup>. Na 68 weken was er een gemiddeld verschil in BMI van ongeveer 16% in het voordeel van de patiënten die semaglutide injectie kregen (primair eindpunt van deze studie). Het EMA gaf op 30 maart 2023 een gunstig advies voor semaglutide in de behandeling van obesitas vanaf de leeftijd van 12 jaar.



- Op het ogenblik van inclusie in de studie hadden de deelnemers een gemiddelde BMI van 37. Na 68 weken zag men in de semaglutide-groep (semaglutide+levensstijlinterventies) een vermindering van de BMI met gemiddeld -16,1% (- 5,8 BMI-punten). In de placebogroep (alleen leefstijlinterventies) zag men een toename van de BMI met gemiddeld 0,6% (+0,1 BMI-punt).
- Het EMA stelt volgende voorwaarden voor gebruik van semaglutide bij adolescenten vanaf 12 jaar:
  - BMI  $\geq$  95ste percentiel (volgens leeftijd en geslacht) **en** gewicht > 60 kg
  - Behandeling stoppen wanneer de BMI niet met 5% is gedaald bij gebruik gedurende 12 weken van de maximaal verdragen dosis.

### ***Het is niet geweten of semaglutide een winst geeft op andere obesitas- of overgewicht-gerelateerde aandoeningen***

Er zijn momenteel geen gegevens over een mogelijke winst van semaglutide op klinisch relevante eindpunten (obesitas-gerelateerde gezondheidsproblemen zoals cardiovasculaire aandoeningen, depressie en kanker)<sup>6</sup>. Er loopt momenteel een studie (SELECT-studie - NCT 03574597). Deze studie zal over een periode van ongeveer 5 jaar een wekelijkse injectie van 2,4 mg semaglutide vergelijken met placebo op het samengesteld primair eindpunt "majeure cardiovasculaire complicaties (MACE)" bij patiënten met obesitas of overgewicht met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. We komen hierop terug zodra de resultaten van deze studie beschikbaar zijn (einde van de studie voorzien in het najaar van 2023).

### ***De optimale duur van de behandeling is momenteel nog onduidelijk***

De STEP 4-studie<sup>4</sup> toonde dat bij het stoppen van de wekelijkse injectie semaglutide de patiënt vrijwel onmiddellijk weer aankwam. Men zag ook een vertraging van het gewichtsverlies vanaf de 5<sup>e</sup> maand in de STEP 1-studie<sup>2</sup> en vanaf de 7<sup>e</sup> maand in de STEP 4-studie<sup>4</sup>, en een stagnatie van het gewichtsverlies vanaf het einde van het 1<sup>ste</sup> jaar behandeling.

De STEP 5-studie vergelijkt semaglutide injectie met placebo over een langere periode (104 weken)<sup>7</sup>. Aan het einde van de follow-up waren de patiënten uit de semaglutide-groep gemiddeld 15,2% van hun lichaamsgewicht kwijt, vergeleken met 2,6% in de placebogroep (het primaire eindpunt in deze studie). Ter herinnering: in de STEP 1-studie verloren patiënten die gedurende 68 weken semaglutide injectie kregen gemiddeld 15% van hun lichaamsgewicht, vergeleken met 2,5% in de placebogroep<sup>2</sup>. Deze gegevens suggereren dat het gewichtsverlies stagneert na een behandelingsduur van 1 jaar.

## **Veiligheidsprofiel van semaglutide**

### ***Semaglutide heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel maar wordt (gastro-intestinaal) slecht verdragen***

De meest voorkomende ongewenste effecten in deze RCT's waren gastro-intestinaal van aard. Het ging daarbij meestal om milde tot matige ongewenste effecten die spontaan verdwijnen. Deze gastro-intestinale ongewenste effecten worden echter vaak vermeld als reden van stopzetting van de behandeling. Ernstige ongewenste effecten kwamen niet vaker voor in de semaglutide-groep dan in de placebogroep. In de besproken studies werden slechts twee gevallen van pancreatitis beschreven, waarvan het verloop spontaan gunstig was.

### ***Met het grootschaliger gebruik van hoge doses semaglutide injectie zullen ongewenste effecten, zeldzamer maar potentieel ernstiger, bij een groter aantal patiënten optreden***

Patiënten met een risico op zeldzamere maar ernstige complicaties, die reeds zijn beschreven met semaglutide bij type 2-diabetes, werden uitgesloten van het STEP-programma, waardoor het niet mogelijk is deze risico's correct te beoordelen.



- De volgende patiënten werden systematisch geëxcludeerd uit het STEP-programma:
  - patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis, psychiatrische stoornissen (zware depressie, suïcidaliteit, ...), kanker in de voorbije 5 jaar of een recent cardiovasculair event (<60 dagen);
  - patiënten met een voorgeschiedenis van of een eerstegraads familielid met medullaire schildklierkanker of MEN 2-syndroom (Multipele Endocriene Neoplasie Syndroom type 2).

Sinds de lancering van semaglutide werden gevallen van darmobstructie, galstenen, pancreatitis, ernstige overgevoeligheidsreacties en hepatitis beschreven<sup>5</sup>. Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) stelt een aantal risicobeperkende maatregelen<sup>8</sup> voor bij gebruik van GLP-1-analogen in het kader van obesitas (liraglutide en semaglutide). Er wordt gewezen op verschillende risico's, waaronder de verergering van diabetische retinopathie (met semaglutide), het risico van pancreaskanker en medullaire schildklierkanker en op het gebrek aan informatie over onder meer *off-label* gebruik (d.w.z. gebruik bij patiënten met een BMI van minder dan 27 of tussen 27 en 30 maar zonder overgewicht-gerelateerde aandoening) en gebruik bij zwangere vrouwen.

## Commentaren van het BCFI

- De resultaten van de STEP-studies met semaglutide injectie tonen een duidelijk groter gewichtsverlies dan gewoonlijk wordt gezien met andere obesitasmedicatie. Deze resultaten betreffen echter hoofdzakelijk een niet-diabetische, overwegend blanke, vrouwelijke populatie. Studies bij meer diverse populaties zouden nuttig zijn.
- In de context van klinische studies zijn patiënten doorgaans meer gemotiveerd dan in dagdagelijkse omstandigheden, onder andere voor wat betreft het respecteren van de leefstijlinterventies.. Meer pragmatisch onderzoek zou nuttig zijn om te evalueren hoe het gewicht verandert in *real-life* omstandigheden<sup>9</sup>.
- Het gewichtsverlies vertraagt of stagneert zelfs na het eerste behandelingsjaar. Ook ziet men een gewichtstoename zodra de behandeling wordt stopgezet. Om de risico's en de kosten van een langetermijnbehandeling te rechtvaardigen zijn er dan ook andere argumenten nodig dan louter een gunstig effect op het gewicht, bijvoorbeeld een winst op overgewicht- en obesitas-gerelateerde aandoeningen. Ook de factoren die het gewichtsverlies vertragen, zouden onderzocht moeten worden.
- Er is nog weinig geweten over de veiligheid op lange termijn van GLP-1-analogen gebruikt in hogere doses dan bij diabetes. Voorzichtigheid is dus geboden, zeker bij kinderen en adolescenten.
- Er zijn nauwelijks gegevens uit direct vergelijkend onderzoek over GLP-1-analogen ten opzichte van andere obesitasmedicatie<sup>10</sup>.
- GLP-1-analogen, en semaglutide injectie in het bijzonder, worden momenteel op sociale media aangeprezen als middel om gemakkelijk en snel af te vallen. De specialiteit Ozempic® (met type-2 diabetes als enige indicatie) wordt *off-label* gebruikt, enerzijds voor de behandeling van obesitas, omdat de voor deze indicatie geregistreerde specialiteit (Wegovy®) nog niet op de markt is, maar anderzijds ook om "enkele kilo's af te vallen" bij personen zonder 'obesitas' of 'overgewicht met comorbiditeiten', een populatie die niet onderzocht is in klinische studie. Als gevolg daarvan is er nu een tekort aan de specialiteit Ozempic® (zie Folia september 2022). Naast het probleem dat dit tekort veroorzaakt voor patiënten die wel binnen de vergunde indicatie vallen, moet ook worden gewezen op het probleem van de gebruiksveiligheid en de onbekende risico-batenverhouding van deze middelen bij populaties die niet onderzocht werden in de klinische studies.

## Bronnen

1 Wegovy : EPAR – medicine overview. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview_en.pdf)

2 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150.

doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.

**4** Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.

**5** Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al ; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838.

**6** Sémaglutide et excès de poids, *La Revue Prescrire* 2022;42:469(811-3).

**7** Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

**8** Wegovy : EPAR – Risk management plan summary. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)

**9** Lau D, Padwal R. In adults with overweight or obesity, continued weekly semaglutide after a 20-wk run-in improved weight loss. Comment on : Rubino D, Abrahamsson N, Davies M , et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity : the step 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-1425. *Ann Intern Med* 2021;174(8):JC88. doi: 10.7326/ACPJ202108170-088.

**10** Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.

## Medicatiezicht door de huisapotheker: een nieuw initiatief

Sinds 1 april 2023 kan de huisapotheker een medicatiezicht uitvoeren voor patiënten die chronisch minstens 5 terugbetaalde geneesmiddelen nemen. De **dienstverlening medicatiezicht** wordt vergoed door het RIZIV en kadert in de medisch-farmaceutische samenwerking, zoals de andere begeleidingsgesprekken voor ‘goed gebruik van geneesmiddelen’ (GGG).

**Samenwerking tussen huisarts en apotheker** is essentieel om dit project te doen slagen en het geneesmiddelengebruik bij de patiënt te optimaliseren.

### Het medicatiezicht

#### Doel

De dienstverlening medicatiezicht werd opgestart om te beantwoorden aan een aantal noden inzake volksgezondheid: de gezondheidsvaardigheden (*health literacy*) van de patiënten vergroten en de behandelingen aanpassen aan de patiënt en zijn/haar fysiologische toestand. Het doel van het medicatiezicht is **het geneesmiddelengebruik te optimaliseren**. Dit kan bijvoorbeeld door de therapietrouw te verbeteren, door het geneesmiddelengebruik aan te passen, en door ‘geneesmiddelen gebonden problemen’ te identificeren (bv. ongewenste effecten, problemen veroorzaakt door interacties tussen geneesmiddelen).

Zoals de andere begeleidingsgesprekken voor ‘goed gebruik van geneesmiddelen’ (GGG), kadert de dienstverlening medicatiezicht in de **medisch-farmaceutische samenwerking**, met als doel de therapietrouw van de geneesmiddelen te verbeteren.

#### Doelpubliek en voorwaarden

Het medicatiezicht kan gestart worden door de huisapotheker, op vraag van de patiënt, volgend op een medisch-farmaceutisch overleg (MFO), op vraag van een verpleger/verpleegster of een mantelzorgster of op vraag van de huisarts (op basis van een telefonisch of ander contact tussen huisarts en apotheker).

De criteria om in aanmerking te komen voor een medicatiezicht zijn de volgende:

- Het gaat om een **thuiswonende** patiënt die **chronisch minstens 5 terugbetaalde geneesmiddelen** neemt;
- De apotheker die het medicatiezicht uitvoert, is de **huisapotheker** (*de ‘huisapotheker’ is de officina-apotheker die vrij gekozen wordt door een chronische patiënt voor de begeleiding en opvolging van zijn/haar medicamenteuze behandeling*);
- In de apotheek is een ruimte voorzien waar een vertrouwelijk gesprek kan gevoerd worden;
- De apotheker registreert alle gegevens in de **e-form Medicatiezicht**<sup>1</sup>;
- De apotheker stuurt op het einde van het traject de ingevulde e-form Medicatiezicht naar de arts, elektronisch (e-health box) of als papieren versie.

Het medicatiezicht richt zich essentieel op **patiënten die nood hebben aan gepersonaliseerde begeleiding of opvolging**. De aandacht gaat dus in de eerste plaats naar “kwetsbare patiënten” en/of patiënten die “risicogeneesmiddelen” nemen: bv. anticoagulantia, anti-aggregantia, insulines, combinaties van antihypertensiva, antidiabetica, NSAID’s, orale corticosteroiden of geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie ook Repertorium Inl.6.2. Ongewenste effecten)<sup>2</sup>.

#### Honorarium

Het traject van het medicatiezicht wordt **door het RIZIV vergoed voor de huisapotheker**. Dit bedrag wordt gefactureerd eens het rapport van het medicatiezicht (e-form Medicatiezicht) wordt gedeeld met de arts. De apotheker moet dan een fictief voorschrift opmaken op naam van de patiënt met de CNK Medicatiezicht (5522-032) voor de tarificatie. Er is op dit ogenblik geen vergoeding voorzien voor de behandelende arts.

Het medicatiezicht wordt volledig terugbetaald en patiënten die tot de doelgroep behoren, kunnen er om de 2 jaar een beroep op doen. Op basis van een specifieke behoefte van de patiënt kan een extra



medicatiezicht worden uitgevoerd en terugbetaald op vraag van de huisarts via een voorschrift (*R/GGG Medicatiezicht*)<sup>2</sup>.

## Hoe verloopt een medicatiezicht?

Stappen	Beschrijving
<b>Stap 1</b>  <u>Opstart van de dienst en uitnodigen van de patiënt</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De patiënt informeren, een afspraak vastleggen en de patiënt zijn/haar meest recente medicatieschema overhandigen om dit, waar nodig, aan te vullen (met inbegrip van voedingssupplementen, vitaminen, fytotherapie...).</li> <li><b>Het is aanbevolen de behandelend arts te informeren</b> dat een medicatiezicht werd gestart.</li> </ul>
<b>Stap 2</b>  <u>Vorbereiding van het gesprek</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Verzamelen van de gegevens</b> uit het meest recente medicatieschema, de afleverhistoriek van de patiënt en het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD).</li> <li>Focus op de geneesmiddelen die de patiënt neemt, de therapietrouw en de potentieel klinisch relevante interacties.</li> </ul>
<b>Stap 3</b>  <u>Anamnese en patiëntengesprek</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Informatie verzamelen over het <b>daadwerkelijk en dagdagelijks gebruik van de geneesmiddelen</b> (tijdstip van inname, aantal geneesmiddelen, galenische vorm...), en over de kennis en de verwachtingen van de patiënt over zijn/haar medicatie.</li> <li>De patiënt betrekken in zijn/haar behandeling.</li> </ul>
<b>Stap 4</b>  <u>Farmacotherapeutische analyse</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificeren en bevestigen van '<b>geneesmiddel gebonden problemen</b>' op basis van het patiëntgesprek, het farmaceutisch dossier, en de kennis en tools (zie verder).</li> <li>De 'geneesmiddel gebonden problemen' ophoofden en interventies bepalen.</li> </ul>
<b>Stap 5</b>  <u>Delen van actieplan met de behandelende arts</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>De behandelende arts informeren</b> over het resultaat van het medicatiezicht en de arts het actieplan voorleggen ter validatie (<b>niet per e-mail om de GDPR-regels te respecteren</b>) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Farmaceutische interventies (bv. opstarten van gebruik van een pillendoosje, aanpassing van tijdstip van inname) kunnen worden uitgevoerd door de apotheker.</li> <li>■ Voor bepaalde interventies is <b>akkoord van de arts vereist</b> (bv. dosisaanpassing, aanpassing van de behandeling door een ongewenste effect ...).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Om elke verwarring bij de patiënt te vermijden, is het belangrijk dat eventuele aanpassingen van het medicatieschema pas worden besproken met de patiënt nadat de arts het actieplan heeft gevalideerd.</i></p>
<b>Stap 6</b>  <u>Bespreken van actieplan met de patiënt</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het actieplan dat door arts en apotheker werd overeengekomen voorleggen en uitleggen aan de patiënt.</li> <li>Op basis van het gesprek met de patiënt bepalen welke interventies zullen worden uitgevoerd. Informeer de patiënt zo nodig over de voorstellen tot vervolgacties die de arts tijdens een latere raadpleging zal bespreken en opvolgen.</li> </ul>
<b>Stap 7</b>  <u>Opvolging en aanpassing van het medicatieschema</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het medicatieschema actualiseren in functie van de uit te voeren interventies.</li> <li>Het aangepast schema aan de patiënt overhandigen en de aangebrachte wijzigingen uitleggen.</li> </ul>
<b>Stap 8</b>  <u>Tarificatie</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De apotheker stelt een fictief voorschrift op op naam van de patiënt met de CNK Medicatiezicht (5522-032).</li> <li>Het rapport (e-form Medicatiezicht) moet naar de arts worden gestuurd, elektronisch (<i>eHealthBox via de medische software</i>) of als papieren versie.</li> </ul>

## Belang van een multidisciplinaire aanpak

**De dienstverlening medicatiezicht is multidisciplinair**, net zoals het recent gestarte afbouwprogramma voor benzodiazepinen en aanverwante middelen: zowel de huisarts, de apotheker als de patiënt zijn betrokken.

Het is belangrijk te signaleren dat bepaalde interventies **het akkoord van de huisarts vereisen**. De behandelend arts is het best geplaatst om de klinische significantie te evalueren van 'geneesmiddel gebonden problemen' die bij het medicatiezicht werden geïdentificeerd. De apotheker kan wel

beslissen over farmaceutische interventies die behoren tot zijn/haar competentiedomein. De apotheker kan huisartsen reeds informeren over de start en het belang van deze nieuwe dienstverlening. Op die manier kunnen arts en apotheker reeds afspraken maken hoe ze zullen communiceren, aangezien samenwerking essentieel is om deze dienstverlening te doen slagen. Een informatiefiche voor artsen is beschikbaar.

## Commentaar van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat de dienstverlening medicatienazicht een nieuwe stap is in een beter geneesmiddelengebruik door de patiënt. **Een goede samenwerking tussen arts en apotheker** is essentieel om dit project te doen slagen.

## Tools

- **BCFI**
  - Goed gebruik van geneesmiddelen (zie Inleiding).
  - Auditorium
    - Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen
    - Geneesmiddelen bij ouderen – Deprescribing
    - Geneesmiddelen bij ouderen – Medicatienazicht
    - Interacties – (niet) zo eenvoudig? Praktische tips van de BCFI-redactie
    - Interacties – de ‘usual suspects’ Praktische tips van de BCFI-redactie
- **GheOPS tool** : screeningtool die specifiek ontwikkeld is om ‘geneesmiddel gebonden problemen’ bij ambulante ouderen te detecteren (ontwikkeld aan de Universiteit Gent).
  - UGent, GheOP<sup>3</sup>S tool update\_Nederlands.
- **STOPP/START**: screeninglijsten om geneesmiddelen bij de oudere patiënt (> 65 jaar) te evalueren. De lijst omvat 80 criteria voor de detectie van potentieel ongeschikte geneesmiddelen voor ouderen (STOPP) en 34 criteria voor de detectie van geneesmiddelen die ten onrechte worden ontzegd (START).
  - STOPP/START, v2. (een Nederlandse en aangepaste versie “STOP- en START-NL” is beschikbaar via de Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen (Nederland, december 2020))
- **APB**
  - PHIL, <https://phil.apb.be/nl-BE/>

## Bronnen

- 1 APB, Handleiding e-form « Medicatienazicht», geraadpleegd op 04/04/23.
- 2 APB, Medicatienazicht: stap voor stap, geraadpleegd op 04/04/23.

## Veiligheid van anti-epileptica bij zwangere vrouwen, buiten het kader van epilepsie

Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Ondanks de naam van deze klasse van geneesmiddelen, worden ze voor meerdere aandoeningen gebruikt en beperkt het probleem van de teratogeniteit zich niet tot epilepsiepatiënten. Alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bij de start van de behandeling duidelijke informatie krijgen over het risico van teratogeniteit. Ook mogelijke interacties met hormonale anticonceptiva moeten besproken worden.

Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Met teratogeniteit bedoelen we in dit artikel niet alleen de congenitale afwijkingen (CA's) maar ook neurologische ontwikkelingsstoornissen (NOS) (zie "+ meer info").

Tal van anti-epileptica hebben ook andere indicaties dan epilepsie (zie "+ meer info"). Vrouwen met epilepsie zijn dus niet de enigen voor wie anti-epileptica een risico van teratogeniteit met zich brengen. Toch hebben veruit de meeste beschikbare epidemiologische gegevens over het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap betrekking op vrouwen met epilepsie.

De anti-epileptica die in dit artikel besproken worden, hebben allemaal een *officiële indicatie buiten het kader van epilepsie*. We zullen het hier **niet** hebben over fenytoïne, levetiracetam en anti-epileptica die gebruikt worden bij zeldzame epileptische syndromen. Levetiracetam heeft een werkingsmechanisme dat sterk verschilt van dat van andere anti-epileptica en heeft geen andere officiële indicatie dan epilepsie waarbij het werkzaam is en behoort tot de meest veilige anti-epileptica tijdens de zwangerschap.



- In de groep van de *congenitale afwijkingen* (CA), die dus aanwezig zijn bij de geboorte, maken we een onderscheid tussen enerzijds majeure CA's, waaronder cardiale afwijkingen, afwijkingen van de neurale buis, gespleten lip en gehemelte en hypospadias, en anderzijds mineure CA's, al dan niet zichtbare structurele afwijkingen zonder belangrijke medische gevolgen<sup>4</sup>.

*Neurologische ontwikkelingsstoornissen*, die tijdens de ontwikkeling van het kind optreden, omvatten ontwikkelingsachterstand, aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit (ADHD), en autismespectrum-stoornissen<sup>7</sup>.

- Tal van anti-epileptica hebben ook *andere indicaties dan epilepsie*, die opgenomen zijn in de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product). Sommigen worden ook *off-label* voorgeschreven voor de behandeling van neuropathische pijn, migraine of bipolaire stoornis.

### 1. Teratogene risico's

#### Topiramaat

Indicatie(s) buiten epilepsie: profylaxe van migraine bij volwassenen (SKP).

Het risico van CA bij kinderen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap intra-uterien blootgesteld worden aan topiramaat (4 tot 5%) is hoger dan het risico bij kinderen van wie de moeder (met of zonder epilepsie) niet blootgesteld werd aan anti-epileptica tijdens de zwangerschap (2 tot 3% in de algemene populatie).<sup>3,4,15</sup> Er zijn aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie, maar dat moet nog bevestigd worden; geen enkele dosis is helemaal veilig gebleken.<sup>3,7,14</sup>

Er bestaat een verband tussen topiramaat en *gespleten lip* met of zonder gespleten gehemelte.<sup>4,13,14,15</sup> Het risico is sterker verhoogd bij vrouwen met epilepsie, die hogere dosissen topiramaat gebruikten, dan bij vrouwen die topiramaat in een andere indicatie gebruikten.<sup>12</sup>

Klinische gegevens tonen dat het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap het risico van *laag geboortegewicht* verhoogt.<sup>3,13,14</sup>

Tot dusver waren er erg weinig gegevens beschikbaar over het risico van **NOS** door topiramaat. Een recente publicatie vestigt echter de aandacht op een 3-voudige verhoging van het risico van NOS bij kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan topiramaat<sup>2,7,14</sup> (zie meer info). Als gevolg daarvan worden de risico's van NOS bij kinderen van wie de moeders tijdens de zwangerschap topiramaat gekregen hebben momenteel op Europees niveau (EMA) geëvalueerd (zie meer info).



- De recente publicatie waarin melding gemaakt wordt van een verhoogd risico van NOS met topiramaat is een cohortstudie op basis van gegevens afkomstig uit meerdere Scandinavische registers. Er werden 24.825 kinderen opgenomen die intra-uterien minstens aan één anti-epilepticum blootgesteld waren (65% met epilepsie als indicatie) en die gemiddeld tot hun 8e levensjaar gevolgd werden. Van die kinderen waren er 471 blootgesteld aan topiramaat. Die groep bleek een hoger risico van autismespectrum-stoornis en verstandelijke beperking te vertonen. *Voor verstandelijke beperking* bedroegen de cumulatieve incidenties op de leeftijd van 8 jaar 2,0% bij kinderen die intra-uterien blootgesteld waren en 0,3% in de algemene populatie. Voor *autismespectrum-stoornis* ging het om 3,3% van de kinderen die intra-uterien blootgesteld waren aan topiramaat, versus 0,8% in de algemene populatie<sup>2</sup>.

- Op basis van de resultaten van die studie is het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), het risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking van het Europees Geneesmiddelenbureau, in juli 2022 gestart met een evaluatie van de risico's van NOS bij kinderen van wie de moeders tijdens de zwangerschap topiramaat ingenomen hebben. De aanbevelingen van het PRAC zijn nog niet beschikbaar (situatie op 15/04/23).

## Gabapentine

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van neuropathische pijn (SKP) (zie Folia januari 2023).
- *off-label*, zonder veel argumenten, voor de behandeling van chronische lage rugpijn (zie Folia februari 2018).

Er zijn slechts beperkte gegevens gepubliceerd over vrouwen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gabapentine in monotherapie namen, en tot dusver kon geen enkele specifieke **CA** aan dat geneesmiddel toegeschreven worden<sup>3,4,7,13,14,15,16</sup>. Er is melding gemaakt van een hoger risico van prematuriteit, een laag geboortegewicht en ontweningsverschijnselen in geval van blootstelling tijdens het 2e en/of 3e trimester van de zwangerschap<sup>3,13,14</sup>. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een dosis-effectrelatie<sup>7</sup>.

Tot dusver zijn er nagenoeg geen gegevens beschikbaar over het risico van **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan gabapentine, waardoor evaluatie niet mogelijk is<sup>3,7,14</sup>.

Over de risico's van CA's en NOS blijft er nog twijfel bestaan.

## Pregabalin

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen (SKP).
- behandeling van veralgemeende angststoornis bij volwassenen (SKP).
- *off-label*, zonder veel argumenten, voor de behandeling van chronische lage rugpijn (zie Folia februari 2018) en het rusteloze benensyndroom (*restless legs syndrome*, zie Folia februari 2015).

Voor 2020 waren er slechts beperkte gegevens beschikbaar over het risico van **CA's** na intra-uteriene blootstelling aan pregabalin, en de resultaten daarvan waren tegenstrijdig<sup>6,7,13</sup> (zie meer info). In 2020 kwam er een signaal van een verhoogd risico van CA's (afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, de ogen, het urogenitale stelsel en schisis<sup>5</sup> (zie "+ meer info"). Volgens sommige bronnen is er tot dusver echter geen enkele verhoging van het risico van misvormingen aangetoond na inname van pregabalin tijdens het eerste zwangerschapstrimester<sup>13,14</sup>. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een dosis-effectrelatie<sup>7</sup>.

Gezien de zeer beperkte gegevens over het risico van **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan pregabalin alleen kunnen er op dat vlak geen conclusies getrokken worden<sup>3,7,13,14</sup> (zie "+ meer info").



- Niet-eenduidige resultaten over het risico van CA's komen uit een prospectieve studie: kinderen die intra-uterien blootgesteld waren aan pregabaline liepen drie keer meer risico van misvormingen dan niet-blootgestelde kinderen, een statistisch significant verschil<sup>6</sup>.
- Wat de aanwijzingen voor een verhoogd risico van CA's betreft: die zijn gebaseerd op de resultaten van een veiligheidsstudie na het in de handel brengen die betrekking had op meer dan 2.700 blootstellingen aan pregabaline in het eerste trimester<sup>5</sup>. Het gemeten risico van CA's (5,9%) was iets hoger dan in de niet-blootgestelde groep (geen enkel anti-epilepticum) (4,1%), maar het verschil was niet significant (verhouding van de prevalentie 1,14, 95% BI 0,96-1,35). Ten opzichte van de controlegroepen die blootgesteld waren aan lamotrigine of duloxetine was dat verschil niet significant<sup>5</sup>. Gezien het kleine aantal misvormingen en de mogelijke invloed van andere factoren, is het onmogelijk om duidelijke conclusies te trekken<sup>14</sup>.
- Wat het risico van NOS betreft: een van onze bronnen vermeldt dat uit een studie bij meer dan 1.600 kinderen die intra-uterien blootgesteld werden geen verhoogd risico bleek op mentale retardatie, spraakstoornissen en PDD-NOS (*Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified*, een term die soms gebruikt wordt om een minder specifieke en lichtere vorm van autismespectrum-stoornis aan te duiden).

## Valproaat (valproïnezuur)

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van bipolaire stoornis (niet alle SKP's).
- *off-label*, met enig aantal bewijzen, als profylactische behandeling van migraine.

Vrij snel nadat het in 1970 op de markt gebracht werd, verschenen er in de literatuur meldingen over een mogelijk risico van teratogeniteit bij intra-uteriene blootstelling aan valproaat, met rapporten over een reeks CA's<sup>4,15</sup>. De incidentie van CA's bij kinderen van epileptische moeders die tijdens hun zwangerschap valproaat in monotherapie kregen, bedraagt 10 tot 11% (verhoging van de totale frequentie van misvormingen met een factor 4-5)<sup>7</sup> (zie "+ meer info").

Later werd aangetoond dat valproaat het risico van **NOS** sterk kan verhogen (incidentie van 30 tot 40% bij kinderen die intra-uterien blootgesteld worden aan valproaat), met een bewezen risico van *ontwikkelingsachterstand, een lager IQ en autismespectrum-stoornissen*<sup>3,4,7,13,14,15,16</sup> (zie Folia maart 2015). Net zoals het risico van misvormingen is het risico van NOS bewezen en hoog<sup>7</sup>. De gegevens over een verhoging van het risico van *aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit* (ADHD) bij kinderen die intra-uterien blootgesteld werden aan valproaat (en ten opzichte van niet-blootgestelde kinderen) zijn niet eenduidig<sup>4,7,13,14,16</sup>.

Elke dosis van valproaat houdt een risico in, maar uit de gegevens blijkt dat de risico's van CA's en NOS toenemen naarmate de dosis van valproaat hoger is<sup>3,9,13,14</sup>.



Het EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) heeft een grote cohortstudie gepubliceerd en heeft bewijzen geleverd voor de teratogeniteit van valproaat<sup>8</sup>. De misvormingen die vaak gezien worden met valproaat zijn neuralebuisdefecten (vooral spina bifida); dysmorfie van het gezicht, gespleten lip en gehemelte, craniostenose; cardiale, renale en urogenitale misvormingen; misvormingen van de ledematen en het skelet (vooral bilaterale aplasie van de radius) en polymalformatieve syndromen<sup>4,7,13,14,15,16</sup>.

## Lamotrigine

Indicatie(s) buiten epilepsie: preventie van depressieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis (SKP).

Uit de meeste gegevens (> 5.000 zwangerschappen met blootstelling in monotherapie tijdens het eerste trimester) blijkt dat lamotrigine het risico van CA's niet verhoogt<sup>3,4,7,13,14</sup>. In één studie is melding

gemaakt van gespleten lip, maar aangezien dat niet bevestigd is in andere studies, is dat risico niet bewezen<sup>4,7,15</sup>.

Uit de beschikbare gegevens over **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan lamotrigine blijkt geen verhoogd risico van NOS, maar de gegevens zijn te beperkt om een conclusie te trekken<sup>3,7,13,14</sup>.

In één studie is melding gemaakt van een dosis-effectrelatie, maar die werd niet teruggevonden in drie andere, even grote, studies<sup>4,7,8</sup>.

## **Carbamazepine**

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie (SKP).
- bipolaire stoornis (SKP).

Er zijn veel gegevens over vrouwen die tijdens het eerste zwangerschapstrimester carbamazepine namen<sup>4,14</sup>. Het risico van **CA's** is hoger (driemaal hogere frequentie ten opzichte van de algemene populatie) dan bij kinderen van epileptische moeders die tijdens de zwangerschap niet blootgesteld werden aan anti-epileptica<sup>3,4,7,13,16</sup> (zie "+ meer info").

De gegevens wijzen op een dosis-effectrelatie, met, afhankelijk van de studies, een sterk verhoogd risico van misvormingen bij een dosis van meer dan 700 mg/dag<sup>13</sup>, of meer dan 1000 mg/dag<sup>3,4,7,14,16</sup>.

De studies naar het risico van **NOS** bij kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine zijn tegenstrijdig en maken het niet mogelijk om een risico uit te sluiten<sup>7,13,14,16</sup>.



Uit de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, blijkt dat kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine een hoger risico lopen van neuralebuisdefecten, en met name *spina bifida*, dan kinderen die niet aan anti-epileptica blootgesteld zijn<sup>4,7,13,14,16</sup>. Er zijn geen eenduidige gegevens over het risico van *cardiale misvormingen, lip- en gehemeltepeet, hypospadias, dysmorphie van het gezicht en hypoplasie van de vingers* bij kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine<sup>4,7,13,14,16</sup>. Er is melding gemaakt van een *foetaal carbamazepinesyndroom*, dat gekenmerkt wordt door lichte craniofaciale afwijkingen, nagelhypoplasie en een ontwikkelingsachterstand. Over die laatste afwijking is echter nog discussie; in bepaalde studies werd een lichte mentale retardatie gezien en in andere niet<sup>15</sup>.

De risico's van verlies en groeivertraging van de foetus zijn onzeker<sup>3</sup>. Theoretisch gezien kan de enzyminducerende werking van carbamazepine stollingsstoornissen veroorzaken bij pasgeborenen (vroeg neonatale hemorragie) door een afname van de vitamine K-afhankelijke factoren<sup>14</sup>.

## **2. Gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap**

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zwangerschapswens hebben, moeten tijdens de behandeling een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken<sup>16,17</sup>. In het geval van een zwangerschapswens verdient het aanbeveling om voor de conceptie alternatieve behandelingen te overwegen<sup>16</sup>.
- **Valproaat** is formeel gecontra-indiceerd bij niet-epileptische vrouwen met een zwangerschapswens die geen anticonceptie gebruiken<sup>16</sup>. Als er geen zwangerschapswens is, moet er bij inname van valproaat een doeltreffende anticonceptiemethode gebruikt worden, en moet er daarnaast een reeks strikte voorzorgsmaatregelen genomen worden<sup>3,14</sup>. Die maatregelen maken deel uit van een zwangerschapspreventieprogramma (zie Folia juni 2018 en DHPC december 2018 voor meer details) (zie "+ meer info").
- Volgens tal van literatuurgegevens en gespecialiseerde organisaties is **lamotrigine** het veiligste anti-epilepticum als een zwangere vrouw een behandeling nodig heeft<sup>13</sup>. Als behandeling met lamotrigine nodig geacht wordt tijdens de zwangerschap, wordt de laagst mogelijke therapeutische dosis aanbevolen<sup>14,16</sup>.
- Voor profylaxe van migraine is **topiramaat** gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap<sup>13,14,16</sup>. Migraineaanvallen zijn minder uitgesproken bij zwangere vrouwen en de

behoefte aan profylactische behandeling is dan ook minder groot (zie Folia april 2022).

- Volgens de SKP en andere bronnen mogen **gabapentine**, **pregabaline** en **carbamazepine** niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij ze absoluut noodzakelijk zijn (als de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus)<sup>7,14,15,16</sup>. Volgens sommige bronnen is het echter niet gerechtvaardigd om een patiënte die tijdens het 1e zwangerschapstrimester blootgesteld is aan pregabaline ongerust te maken, mag gabapentine tijdens de zwangerschap gebruikt worden ongeacht de indicatie, en mag carbamazepine gebruikt worden vanaf 10 weken amenoroe<sup>14</sup>.



- Dit zwangerschapspreventieprogramma is opgesteld door het Europees geneesmiddelenbureau: zie Folia juni 2018 en DHPC december 2018 voor meer details. Het symbool ▼ bij de specialiteiten bevat een link naar het RMA-materiaal.

### 3. Interacties tussen anti-epileptica en hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

- Als gevolg van het enzyminducerende effect kunnen **carbamazepine** en **topiramaat** (vooral in dosissen  $\geq 200$  mg/d) de werkzaamheid van hormonale en noodanticonceptie verlagen<sup>7,14,16,19</sup> (zie Folia november 2021) (zie “+ meer info”). Volgens een van onze bronnen moet topiramaat ongeacht de dosis als een enzyminductor beschouwd worden<sup>18</sup>.
- Het valt niet uit te sluiten dat **lamotrigine** de werkzaamheid van hormonale anticonceptie verlaagt. De juiste mechanismen zijn nog onduidelijk en de bewijzen beperken zich tot orale anticonceptiva<sup>1,7,16</sup>. Volgens sommige van onze bronnen is dat effect mogelijk ook van toepassing voor de hormonale transdermale en vaginale anticonceptiva, voor de minipil en het progestageenimplantaat<sup>18,19</sup>.
- **Valproaat**, **gabapentine** en **pregabaline** verminderen de werkzaamheid van hormonale anticonceptie niet<sup>7</sup>.
- Het oestrogeen in orale hormonale anticonceptie en ook het zwanger zijn zelf, kan de werkzaamheid van **lamotrigine** en misschien ook die van **topiramaat** en **valproaat** verminderen omdat het de plasmaspiegels ervan verlaagt via inductie van de klaring<sup>13,14,16,19</sup>. Het kan nodig zijn om de dosis aan te passen<sup>13,16</sup>. Dat is niet het geval voor gabapentine, pregabaline en carbamazepine<sup>7,16,19</sup>.



- **De vermindering van de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva** heeft betrekking op: orale, vaginale en transdermale oestroprogestativa, orale progestagenen (syn. minipil), progestageen-implantaat (etonogestrel), en noodanticonceptiva (levonorgestrel, ulipristal). CYP3A4 heeft echter geen invloed op anticonceptie in de vorm van een injectie met medroxyprogesteron of van een IUD met levonorgestrel (hormoonspiraaltje) (zie Folia van november 2021).

### 4. Opmerkingen en conclusies

Met het oog op het voorkomen van complicaties bij het ongeboren kind, spelen de voorschrijvende arts, ongeacht of die huisarts of specialist is, en de apotheker een belangrijke rol in de verspreiding van duidelijke informatie over de teratogeniteit van anti-epileptica.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens die anti-epileptica innemen is een doeltreffende anticonceptie onontbeerlijk, en moet er rekening gehouden worden met de mogelijke interacties met de anticonceptiva. Bij vrouwen met een zwangerschapswens moet er voor de conceptie nagegaan worden wat de mogelijke alternatieve behandelingen zijn.

Volgens de huidige kennis is valproaat het meest teratogene anti-epilepticum<sup>7,14</sup> (zie ook Folia maart 2015).

Lamotrigine is het veiligste anti-epilepticum voor inname tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken<sup>13,14,16</sup>.

## Specifieke bronnen

- 1 Tomson T. (2016). Reproductive aspects of epilepsy treatment (hoofdstuk 23). In *The treatment of epilepsy*, [S. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel, editor]: John Wiley & sons.
- 2 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mai 2022;79:672-681.
- 3 NICE guidelines april 2022 – epilepsies in children, young people and adults.  
<https://www.gov.uk/government/publications/public-assesment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy>
- 4 Weston J, and others. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 7;11(11).
- 5 Toft G, Ehrenstein V. et al. A Population-based Cohort Study of Pregabalin to Characterize Pregnancy Outcomes. Pfizer, juin 2020, Non-interventional final study report abstract.
- 6 Winterfeld et al., 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016 Jun 14;86:2251-7.
- 7 Rapport 2019 ANSM : Antiépileptiques au cours de la grossesse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf> 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
- 8 Tomson T et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011 Jul;10(7):609-17.
- 9 Tanoshima M., et al, Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, juin 2015.
- 10 Tomson T. et al, Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17(2), p. 530–538.
- 11 Tomson T. et al, Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 2013, 54(3):405–414.
- 12 Hernandez-Diaz S., et al, Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts - A pregnancy cohort study, *Neurology* 2018;90:e342-e351.
- 13 Bijwerkingen Centrum Lareb, <https://www.lareb.nl/>
- 14 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Leccrat, <https://leccrat.fr/>
- 15 Briggs *Drugs in Pregnancy and Lactation*
- 16 *Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)*
- 17 *Safety updates | Therapeutic Goods Administration (TGA)*
- 18 . Faculty of the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (FSRH) <https://www.fsrh.org/home/>
- 19 *Stockley's Drug Interactions*



## Ivermectine, metformine en fluvoxamine kunnen progressie naar ernstige COVID-19 niet tegenhouden

### Kernboodschap

Volgens een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie (NEJM) houdt vroegtijdige behandeling met ivermectine, metformine of fluvoxamine **progressie naar ernstige COVID-19** niet tegen: de incidentie van hypoxemie, spoedopname, hospitalisatie of sterfte door een COVID-19 infectie was niet lager dan met placebo.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Sedert het begin van de COVID-19 pandemie zijn er verschillende bestaande geneesmiddelen voorgesteld als behandeling bij een COVID-19 infectie. Veruit de meeste studies gebeurden bij gehospitaliseerde patiënten. Bij de ambulante patiënten toonden onder andere ivermectine, metformine en fluvoxamine tegenstrijdige resultaten in observationele of gerandomiseerde studies (zie Meer info)<sup>1</sup>.



Er is geen bewijs voor werkzaamheid (en veiligheid) van **ivermectine** bij een COVID-19 infectie (zie Folia april 2021 en Folia oktober 2021).

Observationele studies toonden een associatie tussen gebruik van **metformine** en minder ernstige COVID-19 symptomen of COVID-19 gerelateerde sterfte<sup>2-5</sup>.

Twee kleine gerandomiseerde studies vonden dat een behandeling met 100 mg **fluvoxamine** twee tot drie maal per dag gedurende 10 tot 15 dagen het aantal hospitalisaties of verlengde opnames op intensieve zorgen verminderde<sup>6-7</sup>.

De *New England Journal of Medicine* publiceerde in juli 2022 de resultaten van een gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid van deze drie middelen bij een milde COVID-19 infectie bij ambulante patiënten<sup>1</sup>.

### Opzet van de studie

De studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in de Verenigde Staten (van december 2020 tot januari 2022). De studie includeerde uitsluitend niet-gehospitaliseerde volwassenen met obesitas of overgewicht, hoogstens 3 dagen na een PCR bevestigde diagnose van COVID-19 en minder dan 7 dagen na de eerste symptomen.

De verschillende producten: metformine (na dosisverhoging; 1500 mg per dag gedurende 14 dagen), ivermectine (390 tot 470 µg per kg per dag gedurende 3 dagen) en fluvoxamine (50 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen) worden vergeleken, al dan niet in combinatie.



De patiënten werden gerandomiseerd over de volgende zes studiegroepen:

1. Metformine + fluvoxamine
2. Metformine + ivermectine
3. Metformine + placebo
4. Placebo + fluvoxamine
5. Placebo + ivermectine
6. Placebo + placebo

In de analyses werden de volgende groepen vergeleken:

- Metformine: 1+2+3 vs. 4+5+6
- Fluvoxamine: 1+4 vs. 3+6
- Ivermectine: 2+5 vs. 3+6

Ruim de helft van de patiënten in de studie waren gevaccineerd. In de analyse werd gecorrigeerd voor deze variabele en bleek er geen verschil in effect te zijn naargelang de vaccinatiestatus.

Het primaire eindpunt was progressie naar ernstige COVID-19, gemeten met een samengestelde uitkomstmaat van hypoxemie ( $\leq 93\%$  O<sub>2</sub>-saturatie op een saturatiemeting in thuisomgeving), bezoek aan een spoedafdeling, hospitalisatie of sterfte.

Daarenboven werd een secundaire analyse verricht op het composiet eindpunt 'spoedopname, hospitalisatie of sterfte'.

## Resultaten in het kort

Er werden 1 323 deelnemers geïncludeerd, met een mediane leeftijd van 46 jaar en een mediaan BMI van 30; 56 % waren vrouwen en 52% was gevaccineerd tegen COVID-19. Omicron in 22% van de gevallen.

Geen van de drie onderzochte geneesmiddelen verminderde het optreden van het primair eindpunt (hypoxemie, bezoek aan een spoedafdeling, hospitalisatie of sterfte door COVID-19). Enkel met metformine is enig effect op ziekenhuisopname of sterfte niet uit te sluiten.



De gecorrigeerde odds ratio voor het optreden van het primaire eindpunt was:

- 0,84 (95% BI 0,66 tot 1,09; p=0,19) met metformine,
- 1,05 (95% BI 0,76 tot 1,45; p=0,78) met ivermectine,
- 0,94 (95% BI 0,66 tot 1,36; p=0,75) met fluvoxamine.

In de vooraf gespecificeerde secundaire analyses was de gecorrigeerde odds ratio voor spoedopname, hospitalisatie of sterfte 0,58 (95% BI 0,35 tot 0,94) met metformine, 1,39 (95% BI 0,72 tot 2,69) met ivermectine en 1,17 (95% BI 0,57 tot 2,40) met fluvoxamine. De aangepaste odds ratio voor hospitalisatie of sterfte was 0,47 (95% BI 0,20 tot 1,11) met metformine, 0,73 (95% BI 0,19 tot 2,77) met ivermectine en 1,11 (95% BI 0,33 tot 3,76) met fluvoxamine.

## Beperkingen van de studie

- Mensen met obesitas en overgewicht hebben een hoger risico op een ernstig verloop van een COVID-19 infectie. De resultaten uit deze studie kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar mensen zonder overgewicht of obesitas.
- De varianten die tijdens deze studie circuleerden (december 2020 tot januari 2022) verschillen van de varianten die in 2023 circuleren. Het aantal complicaties bij de Omicron varianten lijkt lager te liggen.
- Het primaire eindpunt was een samengestelde uitkomstmaat. Dit wordt vaak gekozen om de steekproefgrootte te beperken wanneer bepaalde uitkomsten weinig voorkomen, zoals in dit geval sterfte en hospitalisatie. Dit maakt dat niets kan gezegd worden over de individuele uitkomstmaten en dat de resultaten moeilijker te interpreteren zijn. Hypoxemie was het meest voorkomende eindpunt en sterfte kwam heel zelden voor (2 gevallen in de hele cohorte).
- In de primaire uitkomstmaat werd thuisgemeten zuurstofsaturatie geïncludeerd als eindpunt. Zuurstofsaturatie als eindpunt is zeer gevoelig voor bias doordat er soms problemen optreden tijdens de meting (bv. koude handen, recall bias, onbetrouwbaar apparaat etc.).

## Commentaar van het BCFI

De hier besproken goed opgezette gerandomiseerde studie toont geen effect van ivermectine, metformine en fluvoxamine op de complicaties van een niet-ernstige COVID-19 infectie in de ambulante setting.

Voor de huidige aanbevelingen rond behandeling van COVID-19 verwijzen we naar de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting: website KCE

> Gebruik in een ambulante setting en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in een ziekenhuis: website KCE > Gebruik in een ziekenhuis. De leidraad wordt regelmatig geüpdatet. Volgens die leidraad is er momenteel **geen plaats voor ivermectine, metformine en fluvoxamine bij de behandeling van zowel ernstige als niet ernstige COVID-19**.

## Bronnen

- 1 Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(7):599-610. doi:10.1056/NEJMoa2201662
- 2 Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol*. 2021;93(7):4273-4279. doi:10.1002/jmv.26873
- 3 Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):69-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0375
- 4 Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:600439. Published 2021 Jan 13. doi:10.3389/fendo.2020.600439
- 5 Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(1):e34-e41. doi:10.1016/S2666-7568(20)30033-7
- 6 Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2022 Apr;10(4):e481] [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2022 Sep;10(9):e1246]. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e42-e51. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4
- 7 Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760

## Direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C: stand van zaken na 10 jaar

De directe antivirale middelen (DAA's) tegen hepatitis C zijn intussen al meer dan 10 jaar op de Belgische markt.

De WGO (wereldgezondheidsorganisatie) heeft als doelstelling om tegen 2030 het aantal nieuwe chronische hepatitis C infecties met 90% te verminderen en het aantal sterfgevallen met 65% ten opzichte van 2015. Om dit te halen heeft de WGO als één van de maatregelen, naast toegenomen screening, behandeling met DAA's voorgesteld als standaardbehandeling bij hepatitis C.

Combinaties van DAA's zijn in gerandomiseerde klinische studies heel effectief (tot > 90%) in het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR). Dit betekent de afwezigheid van het virus in het bloed, gemeten ofwel 12 ofwel 24 weken na einde van de antivirale behandeling.

Gerandomiseerde studies met klinische eindpunten, zoals mortaliteit en morbiditeit ontbreken.

Vermindering van morbiditeit en mortaliteit door hepatitis C remmers werd wel gerapporteerd, zij het alleen in observationeel onderzoek: o.a. minder cirrose en leverkanker en zelfs minder globale sterfte.

Langdurig gerandomiseerd onderzoek zou ideaal zijn om het effect op harde klinische eindpunten van DAA's in de behandeling van hepatitis C precies te kunnen bepalen, maar omwille van ethische bezwaren zijn zulke studies niet te verwachten. Meer observationele studies van goede kwaliteit blijven nodig, ook in verband met langetermijnsdata over herstel na gebruik van DAA's. De hoge kostprijs van deze behandeling moet ook mee in acht genomen worden om te kosten-baten verhouding van deze behandelingen correct in te schatten.

### Doel van WGO om tegen 2030 hepatitis C te elimineren als “ *public health treat*”

#### Hoe hoog is de prevalentie van hepatitis C wereldwijd?

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), leefden 58 miljoen mensen in 2019 met een chronische hepatitis C infectie en stierven elk jaar 400.000 mensen aan de gevolgen van een chronische hepatitis C infectie. Slechts 21 % van de 58 miljoen mensen met een chronische hepatitis C infectie heeft een diagnose en 13 % wordt behandeld<sup>1</sup>.

#### Waar wil de WGO naartoe?

De WGO heeft als doel om tegen 2030 het aantal nieuwe chronische infecties met 90% en het aantal sterfgevallen met 65% te verminderen ten opzichte van 2015. De WGO ziet een belangrijke plaats voor de behandeling met DAA's om tegen 2030 dit doel te bereiken<sup>2</sup>.

### Direct werkende antivirale middelen

#### Werkingsmechanisme

Direct werkende antivirale middelen (*direct acting antivirals*, DAA's) tegen het hepatitis C-virus (HCV) remmen eiwitten en enzymen die essentieel zijn voor de HCV-replicatie. De beschikbare DAA's hebben 3 aangrijpingspunten (zie Tabel 1 in de meer info)<sup>3</sup>.

Er zijn 7 genotypen van HCV bekend. In België was HCV genotype 1 het meest prevalent (54%) gevolgd door genotype 3 met 22 % en genotype 4 met 16%<sup>4</sup>.

De behandelduur van deze preparaten varieert van 8 tot 24 weken. Deze geneesmiddelen zijn erg duur en de terugbetaling is streng geregeld.

Behandeling gebeurt altijd met combinaties van DAA's. De combinatiepreparaten die effectief zijn tegen alle genotypen zijn de zogenaamde “pangenotypische” preparaten<sup>2</sup>.



Een prevalentiestudie in België tussen 2008 en 2015 op basis van 11 033 gegevens vond: 54% genotype 1, 22% genotype 3, 16% genotype 4, 6% genotype 2, 2% genotype 5 en sporadisch genotype 6 en 7.

Het behandelingschema bestaat uit twee of drie DAA's met verschillende aangrijpingspunten om resistentievorming te beperken. Tabel 1 vermeldt de in België beschikbare, vaste preparaten van DAA's (situatie op 09/01/23, allemaal voor orale toediening). Sofosbuvir is ook beschikbaar als monopreparaat (Sovaldi®, voor orale toediening), maar het moet in combinatie met andere DAA's worden gebruikt.

Terugbetaling van direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen is in België voorzien voor alle hepatitis C-patiënten, ook voor de dragers zonder leverschade. Informatie over de terugbetalingsvoorwaarden zijn op onze website enkel zichtbaar via de afleveromgevingen "Hospitaal" en "Ambulant" (Zie Inl. 2.2.16.2. > De afleveromgevingen "publiek", "hospitaal", "ambulant" en "ROB/RVT").

Tabel 1. Preparaten van DAA's die beschikbaar zijn in België (situatie op 09/01/23)

Merknaam	NS 5A-remmer	HCV-proteaseremmer	HCV-polymeraseremmer	Effectief tegen genotype
Zepatier®	elbasvir	grazoprevir		1, 4
Maviret®	pi Breitbartasvir	glecaprevir		alle genotypen
Harvoni®	ledipasvir		sofosbuvir	1, 3, 4, 5, 6
Eplclusa®	velpatasvir		sofosbuvir	alle genotypen
Vosevi®	velpatasvir	voxilaprevir	sofosbuvir	alle genotypen
Sovaldi®			sofosbuvir	In combinatie: alle genotypen

## Wat weten we, 10 jaar na het beschikbaar komen van DAA's, over de effectiviteit en bijwerkingen van DAA's?

### Effectiviteit van DAA's

In 2020 verscheen een systemische review en meta-analyse van gerandomiseerde en observationele studies<sup>6</sup>.

Na 12 weken behandeling met pangenotypische combinatiepreparaten van DAA's was er een "**sustained virologic response**" (SVR) bij 94 % van de deelnemers voor genotype 1,2 en 4. Voor genotype 3 was er bij iets minder dan 90 % van de deelnemers een SVR. Dit ongeacht van de leverstatus en aanwezigheid van comorbiditeiten. Er waren in de studies weinig ongewenste effecten met weinig onderbreking/stoppen van de medicatie én een lage mortaliteit (lager dan 1%)<sup>6</sup>.



In de systemische review worden de resultaten van 63 studies (109 publicaties) samengevat. Er werden gerandomiseerde, niet-gerandomiseerde klinische studies (51 studies) én prospectieve observationele studies (23 studies) geïnccludeerd.

Er waren 22 studies die resultaten rapporteerden over personen met levercirrose. Bij de meeste studies over personen met levercirrose was er een genotype 1 infectie. Bij deze subpopulatie werd een hoge

SVR12 (>90 %) geobserveerd. De gegevens over personen met levercirrose die besmet waren met een genotype 2-4 infectie waren zeer beperkt en daar kan geen uitspraak over gedaan worden.

De systemische review werd gesponsord door de WGO. Het is op basis van deze systematische review dat de WGO in 2018 haar aanbeveling heeft herzien, met gebruik van enkel nog pangenotypische preparaten.

De auteurs van een Cochrane review (2017) (zie folia november 2017) rond de behandeling van hepatitis C met DAA's stellen vast dat de voornaamste evidentie voor effectiviteit en veiligheid afkomstig is van kortdurende gerandomiseerde studies en observationele studies. Er zijn langdurige klinische studies nodig om de langetermijnvirusradicatie van een behandeling met DAA's correct in te schatten<sup>7</sup>.

Langdurig gerandomiseerd onderzoek zou ideaal zijn om het effect op harde klinische eindpunten van behandeling van hepatitis C met DAA's precies te kunnen bepalen. Daarvoor moet de placebogroep wel langdurig onbehandeld blijven wat op ernstige ethische bezwaren zou botsen. Het is dan ook erg onwaarschijnlijk dat zulke studies zullen komen. Goede en langdurige observationele studies zijn het alternatief, en de studies na 2017 bespreken we hier.

Verschillende observationele studies tonen een associatie tussen behandeling met DAA's en een sterke vermindering van globale mortaliteit en de incidentie van **leverkanker**<sup>8,9,12</sup>. Bij bestaande gevorderde leverfibrose of cirrose was er ondanks virale eradicatie geen vermindering in het optreden van leverkanker<sup>10</sup>. Vermindering van de kans op een tweede leverkanker, na genezing van de eerste, werd aangetoond door sommige studies<sup>11</sup>.

Een recente observationele studie toonde ook een associatie tussen behandeling met DAA's en daling van **levergerelateerde ziekte** zoals gedecompenseerde cirrose en **niet-levergerelateerde uitkomsten** zoals diabetes, chronisch nierfalen, cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Ook de **globale sterfte** was gehalveerd<sup>12</sup>.



Een Franse prospectieve cohortstudie<sup>8</sup> includeerde 9 895 patiënten met een chronische hepatitis C-infectie. De mediane follow-up duur was 33,4 maanden. Exclusie van patiënten met een chronische hepatitis B infectie, voorgeschiedenis van gedecompenseerde levercirrose, hepatocellulair carcinoom of levertransplantatie en patiënten die behandeld werden met interferon-ribavirine met of zonder eerste-generatie protease inhibitoren.

De primaire eindpunten waren totale mortaliteit, incidentie van hepatocellulair carcinoom en gedecompenseerde levercirrose. Behandeling met DAA's was geassocieerd met een daling in totale mortaliteit (adjusted hazard ratio 0,48; 95% BI 0,33 tot 0,77) en daling in de incidentie van hepatocellulair carcinoom (adjusted hazard ratio 0,66; 95% BI 0,46 tot 0,93) maar was niet geassocieerd met een daling in de incidentie van gedecompenseerde levercirrose<sup>8</sup>.

In een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie (december 2013 tot maart 2017)<sup>9</sup> werden 103 346 patiënten met een chronische hepatitis C infectie, zonder cirrose, leverdecompensatie, hepatocellulair carcinoom of voorgeschiedenis van een levertransplantatie geïncludeerd. Dit onderzoek vond dat SVR geassocieerd was met een gedaalde globale *mortaliteit* vergeleken met patiënten die geen SVR bereikten (hazard ratio 0,44; 95% BI 0,32 tot 0,59) en vergeleken met onbehandelde patiënten (hazard ratio 0,32; 95% BI 0,29 tot 0,36)<sup>9</sup>.

Een grote retrospectieve cohortstudie (januari 2010 tot maart 2021)<sup>12</sup> includeerde 245 596 volwassenen met chronische hepatitis C, waarvan in totaal 40 654 minstens één voorschrift voor DAA's hadden ontvangen.

De primaire eindpunten waren (1) de incidentie van lever-gerelateerde uitkomsten zoals hepatocellulair carcinoom en een gedecompenseerde cirrose en (2) globale mortaliteit. De secundaire eindpunten waren de incidentie van niet-lever gerelateerde uitkomsten zoals andere kankers dan hepatocellulair carcinoom, eindstadium nierlijden, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes.

Behandeling met DAA's was geassocieerd met een significante afname in het risico op:

- *hepatocellulair carcinoom* (adjusted hazard ratio 0,73; 95% BI 0,68 tot 0,77)
- *gedecompenseerde levercirrose* (adjusted hazard ratio 0,36; 95% BI 0,35 tot 0,38)
- *diabetes* (adjusted hazard ratio 0,74; 95% BI 0,70 tot 0,77)
- *chronisch nierfalen* (adjusted hazard ratio 0,81; 95% BI 0,78 tot 0,85)
- *cardiovasculaire aandoeningen* (adjusted hazard ratio 0,90; 95% BI 0,86 tot 0,94)
- *kanker* (anders dan hepatocellulair carcinoom) (adjusted hazard ratio 0,89; 95% BI 0,85 tot 0,94)
- *globale mortaliteit* (adjusted hazard ratio 0,43; 95% BI 0,42 tot 0,45)

Er zijn beperkte gegevens dat **terugval** 6 maanden na het bereiken van een SVR zeer zeldzaam is (<0,2%). Eens een SVR bereikt is na 8 tot 12 weken behandeling, kan men dus verwachten dat er weinig kans is op een laattijdige terugval. Meer langdurige studies zijn nodig om dit te kunnen bevestigen<sup>3</sup>.

### Veiligheid van DAA's

Gebruik van DAA's gaat op korte termijn gepaard met milde ongewenste effecten zoals moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen. Ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam (Zie 11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis C > rubriek Ongewenste effecten)<sup>3</sup>.

Er zijn te weinig grootschalige langdurige observationele studies die de veiligheid van DAA's op lange termijn hebben onderzocht om uitspraken hierover te doen. Veiligheid moet in later observationeel onderzoek vaker opgenomen worden als eindpunt.

Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar)<sup>13,14</sup>.

### Conclusie over gebruik van DAA's

- De WGO ziet een belangrijke plaats voor de behandeling met DAA's om tegen 2030 hepatitis C te elimineren als "public health treat".
- Combinaties van DAA's zijn in kortlopende gerandomiseerde klinische studies virologisch zeer effectief (tot > 90%) in het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR), de afwezigheid van het virus in het bloed.
- Het is echter belangrijk om te valideren of patiënten bij wie SVR wordt bekomen ook een lager risico hebben van hepatitis C-gerelateerde morbiditeit (cirrose, gedecompenseerde lever, levercarcinoom), globale mortaliteit en terugval.
- Observationele studies vinden een associatie tussen behandeling met DAA's en een belangrijke reductie in globale mortaliteit, incidentie van hepatocellulair carcinoom en andere morbiditeit. Meer observationele studies van goede kwaliteit en met alle subgroepen van patiënten blijven nodig om deze observaties te bevestigen.
- De ongewenste effecten van een DAA behandeling op korte termijn zijn mild. Langetermijneffecten moeten nog verder onderzocht worden in grootschalige observationele studies. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding staat niet vast.


### Referenties


- 1 WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics. News 24/06/22
- 2 Aust Prescr 2021;44:36–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.003>
- 3 Direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C. Ge-Bu 2022. 2 (56) : 9-12.
- 4 WIV-ISP - Jaarrapport 2016: hepatitis C virus. Rapport09/2017
- 5 Rockey DC et al. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside. Gastroenterology 2021;160:1502-1520.
- 6 Zoratti et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. EclinicalMedicine. 2020 Jan 5;18:100237; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007> [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30242-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30242-1/fulltext)
- 7 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. Accessed 21 December 2022.
- 8 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
- 9 Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. Hepatology. 2018 Sep;68(3):827-838. doi: 10.1002/hep.29811.
- 10 Ioannou GN et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after hepatitis C virus eradication in patients with baseline cirrhosis of high FIB-4 scores. Gastroenterology 2019;157:1264-1278.

- 11** Imai K et al. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Molecular and Clinical Oncology* 2020;12:111-116.
- 12** Ogawa E, Chien N, Kam L, et al. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med*. Published online December 12, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5699
- 13** Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de zwangerschap. Accessed January 04, 2023 Website Lareb.
- 14** Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de borstvoedingsperiode. Accessed February 21, 2023 Website Lareb.







## Nieuw symbool in het Repertorium bij verpakkingen die langdurig onbeschikbaar zijn

Het **nieuwe symbool**  (roodgekleurde gebroken schakel) in het Repertorium duidt aan dat de verpakking **langdurig onbeschikbaar** is: dit betekent dat de vergunninghouder aan het Geneesmiddelenagentschap (FAGG) heeft gemeld dat de verpakking **langer dan 1 jaar niet beschikbaar** zal zijn. Het FAGG gebruikt de term “**onderbreking commercialisatie**” om deze langdurig onbeschikbare geneesmiddelen aan te duiden op zijn website [farmastatus.be](https://farmastatus.be).

Bij **hooveren** over het symbool  verschijnt een pop-up met de melding “tijdelijke stopzetting van de commercialisatie”. Het pop-up-venster vermeldt sinds wanneer de verpakking niet beschikbaar is alsook de reden van onbeschikbaarheid (bron: FAGG). Het is op dit ogenblik om technische redenen niet mogelijk om op de BCFI-website de datum van vermoedelijke terugkeer te vermelden. Op [farmastatus.be](https://farmastatus.be) wordt de datum van vermoedelijke terugkeer wél vermeld.

### Bijkomend over onbeschikbare geneesmiddelen

- **Op onze website:**
  - Verpakkingen die **tijdelijk onbeschikbaar** zijn, worden aangeduid met het symbool  : dit betekent dat de vergunninghouder aan het FAGG heeft gemeld dat de verpakking **minstens 14 dagen maar ≤ 1 jaar niet beschikbaar** zal zijn. Bij het hooveren over het symbool  wordt een datum van vermoedelijke terugkeer en een reden van onbeschikbaarheid aangegeven (bron: FAGG).
  - De namen van de specialiteiten waarvan de **commercialisatie definitief werd stopgezet** blijven **nog één jaar vindbaar in de zoekresultaten**, met verwijzing naar een alternatief (zelfde toedieningsweg, sterkte en gelijkaardige farmaceutische vorm) wanneer beschikbaar. Wanneer het enkel gaat om de stopzetting van de commercialisatie van een bepaalde sterkte, farmaceutische vorm of verpakkingsgrootte, blijft deze gedurende één jaar vermeld onder de betrokken specialiteit in het Repertorium.
- De lijst van onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden via [farmastatus.be](https://farmastatus.be).
- De onderbrekingen of stopzettingen van de commercialisatie met een **belangrijke impact** (geen alternatieven beschikbaar) worden gemeld **in de rubriek “Nieuwigheden geneesmiddelen” in de Folia**.
- Een geneesmiddel dat in België niet (meer) of tijdelijk/langdurig onbeschikbaar is, mag **ingevoerd worden** uit het buitenland (zie Inl.2.2.12. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn).
- **De apotheker** mag een geneesmiddel waarvan de onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG en bekendgemaakt is op hun website [farmastatus.be](https://farmastatus.be) **substitueren** zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. Met “onbeschikbaarheid” wordt bedoeld: de geneesmiddelen die “tijdelijk onbeschikbaar” zijn (symbool  op onze website) en de geneesmiddelen waarvan de commercialisering werd “onderbroken” (symbool  op onze website) of werd “stopgezet”. Er zijn een aantal uitzonderingen. Voor meer informatie, zie Folia oktober 2022.

## Nieuwigheden geneesmiddelen april 2023

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>▼): systemische lupus erythematoses
- ibuprofen + paracetamol IV (Combogesic<sup>®</sup>🔴🔴): matige acute pijn
- pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>▼🔴): nachtelijke paroxysmale hemoglobinurie

### Stopzettingen van commercialisatie

- acetylsalicylzuur + coffeïne (Aspirine Cafeine<sup>®</sup>)
- disulfiram (Antabuse<sup>®</sup>)
- erythromycine + benzoylperoxide voor cutaan gebruik (Benzadermine<sup>®</sup>)
- frovatriptan (Migard<sup>®</sup>)
- seleniumsulfide (Selsun<sup>®</sup>)

### Onderbrekingen van commercialisatie

- naftazon (Mediaven<sup>®</sup>)
- somatostatine (Somatostatine-Belpharma<sup>®</sup> en Somatostatine-Eumedica<sup>®</sup>)
- urokinase (Actosolv<sup>®</sup>)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (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).

🔴🔴 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager).

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

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

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>▼)

**Anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>▼**, hoofdstuk 12.3.2.6.2, **intraveneuze toediening**, ziekenhuisgebruik) is een IgG1 kappa **monoklonaal antilichaam** gericht tegen de type I-interferonreceptor. Het is geïndiceerd als **aanvullende behandeling voor systemische lupus erythematoses (SLE**, of lupus erythematoses disseminatus LED) die matig tot ernstig actief is ondanks een standaardbehandeling (synthese van de SKP). Het is, na belimumab, het tweede monoklonale antilichaam dat goedgekeurd wordt in deze indicatie.

Anifrolumab is geëvalueerd versus een placebo als aanvullende behandeling bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van SLE ondanks een standaardbehandeling. De **resultaten** op het vlak van de klinische respons zijn **niet eenduidig**. Het is **niet geëvalueerd ten opzichte van andere behandelingen**, en ook niet bij patiënten met ernstige neurologische klachten of nierlijden. De werkzaamheid op vlak van levenskwaliteit of preventie van opflakkingen is niet gekend. Het gaat ook gepaard met een **risico op infecties** (zoals **herpes zoster**), en **infuusreacties**.<sup>1-8</sup>



### Veiligheid

#### Ongewenste effecten

- De vaakst voorkomende: infecties van de bovenste luchtwegen en bronchitis (>10%), infuusreacties (9%) en herpes zoster (6%).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP wordt toediening tijdens de zwangerschap niet aanbevolen, tenzij de risicobatenverhouding als aanvaardbaar beschouwd wordt.
- Borstvoeding wordt niet aanbevolen.


#### Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Er zijn ernstige hypersensitiviteitsreacties beschreven (waaronder anafylaxie), evenals ernstige infecties met fatale afloop.
- Net zoals bij andere monoklonale antilichamen moet de toediening van levende vaccins vermeden worden.
- In de studies kreeg 1,2% van de patiënten die anifrolumab kregen kanker versus 0,6% van de patiënten die een placebo kregen.<sup>4</sup>

**Dosering:** een infuus om de vier weken

**Kostprijs:** € 874 voor een flacon van 300 mg, niet terugbetaald op 1 april 2023

### ibuprofen + paracetamol IV (Combogesic® )


De associatie van **ibuprofen + paracetamol** wordt gecommercialiseerd in de vorm van een oplossing voor **intraveneuze infusie (Combogesic® )**, flacon van 100 ml met 1 g paracetamol en 300 mg ibuprofen, hoofdstuk 8.2.4, ziekenhuisgebruik). Het is geïndiceerd als **kortetermijnbehandeling van matige acute pijn** wanneer intraveneuze toediening noodzakelijk is (synthese van de SKP). Volgens de SKP is deze combinatie alleen geëvalueerd na een heelkundige behandeling van hallux valgus.

Hoewel de indicatie breed is (matige acute pijn), is het **alleen bestemd voor ziekenhuisgebruik**. De combinatie van twee bestanddelen **verhoogt het risico op toxiciteit** en **bemoeilijkt een flexibele dosisaanpassing**.

Het veiligheidsprofiel is dat van ibuprofen en van paracetamol.<sup>1</sup>


**Kostprijs:** € 48 voor 10 flacons, niet terugbetaald op 1 april 2023.

### pegcetacoplan (Aspaveli® )

**Pegcetacoplan (Aspaveli® )**, hoofdstuk 12.3.2.6.6, weesgeneesmiddel, **subcutaan infuus**, aflevering in het ziekenhuis) is een **immuunmodulator** die het C3-eiwit van het complement blokkeert. Het is geïndiceerd voor de behandeling van **nachtelijke paroxismale hemoglobinurie** bij volwassenen met anemie ondanks een behandeling met een C5-remmer gedurende minstens 3 maanden (synthese van de SKP).

Pegcetacoplan lijkt **werkzamer dan eculizumab** in het verhogen van de hemoglobine en het verminderen van de transfusiebehoefte bij patiënten met aanhoudende anemie ondanks een behandeling met eculizumab.

Het gaat vaak gepaard met een **risico op (ernstige) infecties en hemolyse**. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor deze risico's en waarschuwingstekens ervan, aangezien zelftoediening mogelijk is.<sup>1,2</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA )-materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.



### Veiligheid

#### Contra-indicaties

- Ongenezen infectie met of afwezigheid van vaccinatie tegen meningokokken, pneumokokken of *Haemophilus influenzae*.

#### Ongewenste effecten

- De vaakst voorkomende (>10%): infecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties, hemolyse, hoofdpijn, duizeligheid, hoest, gastro-intestinale klachten, musculoskeletale pijn, koorts, moeheid, reactie op de plaats van injectie, complicatie van vaccinatie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Anticonceptie wordt aanbevolen tot 8 weken na stopzetting van de behandeling.
- Bij gebrek aan gegevens wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling.

#### Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Voorzorgsmaatregelen
  - Vaccinatie tegen meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae* minstens twee weken voor het begin van de behandeling.
  - Controle op tekenen en klachten van hemolyse: moeheid, hemoglobinurie, buikpijn, dyspneu, tromboses, dysfagie, erectiestoornissen, regelmatige meting van het LDH.
- Wijs de patiënten op waarschuwingstekens:
  - van infectie met meningokokken, pneumokokken of *Haemophilus influenzae*.
  - van infuusreactie (waaronder anafylaxie).<sup>1</sup>

**Dosering:** een subcutaan infuus twee keer per week.

**Kostprijs:** € 3 231 voor een infuus (€ 25 848 voor een behandeling van een maand), terugbetaald in a).

## Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisering 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.

### acetylsalicylzuur + coffeïne (Aspirine Cafeine®)

**De associatie acetylsalicylzuur + coffeïne (Aspirine Cafeine®) is niet meer gecommmercialiseerd.** Er bestaan nog vaste combinaties van paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne. Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met een analgeticum zou mogelijk een beperkt additief analgetisch effect geven. De hoeveelheid coffeïne is in de gecommmercialiseerde associaties echter lager dan 100 mg.

**Toevoegen van coffeïne zou misbruik** in de hand kunnen werken. Voor de aanpak van **pijn** moet in principe de voorkeur gegeven worden aan preparaten met **één enkel actief bestanddeel**.

### disulfiram (Antabuse®)

De specialiteit op basis van **disulfiram (Antabuse®)** is **uit de markt genomen vanwege de aanwezigheid van onzuiverheden** die bij langdurig gebruik mogelijk carcinogeen zijn (N-nitrosodiethylamine: NDEA).

Voor meer informatie over nitrosamines, zie "Nitrosamines Impurities" op de website van het EMA.

Disulfiram werd gebruikt als aversietherapie in kader van terugvalpreventie bij personen met

alcoholafhankelijkheid. Disulfiram was geen eerste keuze, maar **het verdwijnen van de specialiteit kan**

**problemen stellen** bij sommige patiënten die het gebruikten. Er bestaat **geen alternatief** met een gelijkaardig werkingsmechanisme.

### erythromycine + benzoylperoxide voor cutaan gebruik (Benzadermine®)

De associatie op basis van **erythromycine + benzoylperoxide voor cutaan gebruik** (Benzadermine®) is **niet meer gecommmercialiseerd**. De **eerste keuze** voor de **aanpak van acne** is volgens BAPCOC **clindamycine 1%**. Erythromycine (2%) magistraal is een alternatief.

Associaties verhogen het risico van ongewenste effecten en de mogelijkheden van dosisaanpassing zijn beperkter.


### frovatriptan (Migard®)


De specialiteit op basis van frovatriptan (Migard®) is **niet meer gecommmercialiseerd**. De andere specialiteit op basis van frovatriptan (Frovatex®) is langdurig onbeschikbaar (“onderbreking van de commercialisering”), tot eind december 2023. Er is dus **op dit ogenblik geen specialiteit op basis van frovatriptan beschikbaar**. Voor de aanpak van een acute migraine-aanval zijn andere triptanen beschikbaar.

### Seleniumsulfade (Selsun®)

**Selenium shampoo** (Selsun®) is **niet meer gecommmercialiseerd**. Voor de behandeling van mycosen zoals **seborroe van de behaarde hoofdhuid** of **pityriasis versicolor**, is ketoconazol shampoo een alternatief.

### **Onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)**

In deze rubriek worden de onderbrekingen van commercialisatie vermeld met een voorziene duur van meer dan 1 jaar (langdurige onbeschikbaarheden). Deze onderbrekingen van commercialisatie worden in het Repertorium aangeduid met volgend symbool: 

De tijdelijke onbeschikbaarheden (met een voorziene duur van minder dan 1 jaar) worden hier niet opgenomen; zij worden in het repertorium aangeduid met volgend symbool: 

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

### naftazon (Mediaven®)

Naftozon is langdurig onbeschikbaar tot september 2023 wegens langdurige productieproblemen. Andere venotropica zijn beschikbaar. Bij veneus lijden zouden ze tijdelijk de last en het oedeem kunnen verlichten, maar een gunstig effect op de evolutie van het veneus lijden is niet aangetoond. Niet-medicamenteuze maatregelen dienen aan de patiënt aangeraden te worden: dragen van steunkousen, regelmatig bewegen en vermijden van langdurig rechtstaan.

### somatostatine (Somatostatine-Belpharma® en Somatostatine-Eumedica®)

Somatostatine is langdurig onbeschikbaar tot eind september 2023 wegens langdurige productieproblemen. Het wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde gastro-intestinale fistels, hypersecretie ten gevolge van endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus en bloedende slokdarmvarices.

### urokinase (Actosolv®)

Urokinase is langdurig onbeschikbaar tot eind november 2023. Anderetrombolytica zijn beperkt beschikbaar voor de behandeling van longembolen en arteriële of veneuze trombosen.

## 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.

## Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op woensdag 5 april 2023.

## Specifieke bronnen

### anifrolumab

- 1 Rev Prescrire 2023 ; 43 (472) : 91-94
- 2 Anifrolumab for systemic lupus erythematosus. Aust Prescr 2022;45:177-8. First published 1 September 2022.  
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.059>
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2021 Sep 20;63(1633):146-7
- 4 Saphnelo®-Résumé des Caractéristiques du Produit (mars 2023)
- 5 Saphnelo-Avis de la Haute Autorité de Santé du 7 décembre 2022.[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-systemique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-systemique)
- 6 R Furie et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69:376.
- 7 R Furie et al. Lancet Rheumatol 2019; 1:e208.[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(19\)30076-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(19)30076-1/fulltext)
- 8 N Engl J Med 2020; 382:211-221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196

### ibuprofen + paracetamol IV

- 1 Combogesic®-Samenvatting van de productkenmerken (maart 2023)

### pegcetacoplan

- 1 Rev Prescrire 2022 ; 42 (469) : 814-815
- 2 Aspaveli®-Samenvatting van de productkenmerken (maart 2023)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Ivermectine oraal: zeer zelden ernstige huidreacties

Sinds kort is het antiparasitaire middel **ivermectine** beschikbaar voor **orale toediening, met als indicatie de behandeling van schurft (scabies) en bepaalde tropische parasitosen** (microfilaremie, strongyloïdose): microfilaremie door *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose [zie Folia november 2022]. Een crème op basis van ivermectine is beschikbaar voor de behandeling van rosacea bij volwassenen; de crème wordt ook *off-label* toegepast bij schurft.

Ernstige huidreacties (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) zoals **Lyell syndroom** (toxische epidemiale necrolyse of TEN) en van **Stevens-Johnson (SJS)** zijn zeer zelden gerapporteerd met **ivermectine oraal**. Dit risico wordt reeds vermeld in de SKP en de bijsluiter voor het publiek.

**Het Europese geneesmiddelenbewakingscomité PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee) heeft het risico van SCARs door ivermectine oraal geëvalueerd.** Tussen april 2019 en april 2022 werd één geval van SJS met fatale afloop gerapporteerd. Een ander geval, eveneens met fatale afloop, werd gerapporteerd in de jaren ervoor. De databank van de Wereldgezondheidsorganisatie Vigibase bevat nog enkele gevallen van SJS en van TEN.

**Gezien het potentieel zeer ernstig verloop van deze huidreacties, heeft het PRAC aanbevolen om een waarschuwing toe te voegen aan de SKP en de bijsluiter voor het publiek van ivermectine oraal<sup>1</sup>:**

- SJS en TEN zijn gerapporteerd met ivermectine oraal en kunnen levensbedreigend zijn of fataal verlopen.
- Bij het voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze SCARs: zie “+ meer info”.
- Bij tekenen of symptomen van SJS of TEN ivermectine dadelijk stoppen en nooit meer heropstarten.



- **Karakteristieken van SJS en TEN:** de **huidreacties** betreffen confluërend erytheem, blaren en huidloslating (Nikolsky fenomeen), met aantasting van de mucosa. De huidreacties worden **frequent voorafgegaan door** achteruitgang van de algemene toestand, koorts, influenza-achtige symptomen, letsels (erytheem, blisters en/of erosie) ter hoogte van de mucosa van nasofarynx, orofarynx, ogen en genitaliën, symptomen ter hoogte van de neus, keel en oren (bv. slikproblemen, ademhalingsmoeilijkheden, stemproblemen, neusobstructie, oorpijn), en pijn ter hoogte van de huid. [N.v.d.r.: deze algemene symptomen kunnen in het begin weinig uitgesproken zijn.] In een latere fase van de ziekte kunnen ook merkers van lever- en nierschade stijgen, en kan necrose van long- en maagdarmpitheel optreden. [Zie Folia mei 2021 en JAMA Dermatology 2015;151:302-7 (doi:10.1001/jamadermatol.2014.4844)]
- **SJS en TEN** zijn beiden varianten van **epidermale necrolyse**. Ze onderscheiden zich naargelang het percentage van het lichaamsoppervlak dat getroffen is door huidloslating: <10% voor SJS, >30% voor TEN. Bij een huidloslating van 10 tot 30% spreekt men van een intermediaire vorm “SJS-TEN”.

### Commentaar van het BCFI

- Hoewel het risico van SCARs met ivermectine zeer klein is, is **het belangrijk de patiënten te informeren over de tekenen en symptomen**. De patiënt kan de symptomen immers verwarren met symptomen van schurft en hierdoor niet gealerteerd zijn en contact met de arts uitstellen. Het is echter essentieel om de SCAR snel te herkennen en diagnosticeren en het verdachte geneesmiddel onmiddellijk te stoppen, om zo acute morbiditeit en mortaliteit te beperken of voorkomen [zie ook Folia mei 2021].
- Een risico van SCARs is **niet** beschreven met **ivermectine lokaal**. We vonden geen informatie over een mogelijke contra-indicatie van lokaal gebruik van ivermectine bij iemand die een SCAR deed op systemisch toegediend ivermectine.
- Volgens **BAPCOC** (zie 11.5.3.8.) is permethrine crème de eerste keuze voor de behandeling van **schurft**. Ivermectine in crème (*off-label*) of langs orale weg en benzylbenzoaat zijn alternatieven. De

beschikbaarheid van een orale vorm van ivermectine kan een praktisch alternatief zijn voor de ivermectine crème, maar beide behandelingen zijn duur en worden niet terugbetaald. Voor meer informatie over de lokale behandelingen van schurft, zie Repertorium 15.1.6.

## Specifieke bron

1 EMA. Ivermectin. PRAC PSUR assessment report 14/04/2022

### Colofon

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

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

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.