

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2023

## FOCUS

## Quetiapine voor slapeloosheid?

Het antipsychoticum quetiapine wordt steeds vaker off-label voorgeschreven in lage doseringen bij slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit. Dit is niet evidence-based en is af te raden op basis van de huidige kennis over de werkzaamheid en de veiligheid.

## Volwassenen vaccineren tegen RSV? Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad?

Volgens de Hoge Gezondheidsraad kan RSV-vaccinatie op individuele basis aangeboden worden aan patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor voor ernstige RSV-ziekte. Arexvy® biedt bescherming tegen RSV-ziekte maar vooral over bescherming bij personen met het hoogste risico van ernstige ziekte ontbreken gegevens. Het vaccin is zeer duur.

## Chronische huidaandoeningen veilig behandelen tijdens zwangerschap en borstvoeding

Acne, psoriasis, eczeem en rosacea zijn veel voorkomende chronische aandoeningen bij jonge vrouwen. Welke medicatie kan veilig gebruikt worden voor de behandeling van deze aandoeningen tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

## VOOR U GELEZEN

## Opioiden niet werkzamer dan placebo bij acute lage rugpijn en nekpijn

In de OPAL-studie zag men na 6 weken behandeling geen winst met opioiden ten opzichte van placebo bij acute lage rugpijn of nekpijn.

## Hyaluronzuur bij knieartrose?

Op basis van de huidige kennis over de werkzaamheid en veiligheid ervan wordt intra-articulaire injectie van hyaluronzuur bij symptomatische knieartrose niet aangeraden.

## NIEUWS

## Semaglutide: geef voorrang aan diabetespatiënten!

Door de "beperkte beschikbaarheid" roept het FAGG op om Ozempic® (semaglutide injectie) te reserveren voor de indicatie "type 2-diabetes", de enige vergunde indicatie. We geven enkele commentaren over het *off-label* gebruik van semaglutide voor gewichtsverlies.

## NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

 Nieuwigheden in de eerste lijn

- itopride (Itoprom®) (update 19 januari 2024)
- paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen®)

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Papaver somniferum (Dropizole®)

 Nieuwigheden in de oncologie

- tucatinib (Tukysa®▼)

 Homeopathische nieuwigheden

- Grifeel®

 Nieuwe indicaties

- baricitinib (Olumiant®)

## Terugbetalingen

- brolocizumab (Beovu®▼)
- remdesivir (Veklury®▼)

 Stopzettingen van commercialisatie

- dextromethorfan 20mg/10ml (Tussimono®)

- estramustine (Estracyt®) en fotemustine (Muphoran®)
- ipratropium nasaal (Rhinospray Loopneus®)
- ofloxacin oraal (Ofloxacin EG®)

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Risico van alopecie met de nieuwe antimigrainemiddelen?

Er zijn meldingen van alopecie bij patiënten behandeld met de nieuwe antimigrainemiddelen “de CGRP-antagonisten”: erenumab, fremanezumab, galcanezumab, rimegepant. Wanneer alopecie wordt vastgesteld tijdens de behandeling, is het goed de rol van deze geneesmiddelen te overwegen.

## Quetiapine voor slapeloosheid?

Het antipsychoticum quetiapine wordt steeds vaker off-label voorgeschreven in lage doseringen (25 tot 100 mg/d) bij slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit, hoewel de werkzaamheid niet bewezen is in goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek.

Een overzichtsartikel van Geneesmiddelenbulletin concludeert op basis van de huidige kennis over de werkzaamheid en potentiële bijwerkingen, dat laaggedoseerd quetiapine af te raden is bij 'primaire slapeloosheid', slapeloosheid die niet veroorzaakt wordt door een andere aandoening. Ook volgens de richtlijnen hebben antipsychotica zoals quetiapine geen plaats bij slapeloosheid. Volgens observationeel onderzoek gaat laaggedoseerd quetiapine gepaard met een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten en gewichtstoename. Dit dient bevestigd te worden in bijkomend onderzoek.

### Laaggedoseerd quetiapine voor slapeloosheid

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum met als indicaties in de SKP behandeling van schizofrenie, behandeling van bipolaire stoornis, en add-on behandeling van ernstige depressie (bij patiënten met unipolaire depressie die een suboptimale respons hebben op monotherapie met een antidepressivum). De doseringen bij die indicaties variëren van 150 tot 800 mg per dag. De sederende werking van quetiapine wordt voornamelijk veroorzaakt door de blokkade van centrale histamine H<sub>1</sub>-receptoren<sup>1</sup>. De perceptie leeft bij artsen dat quetiapine in een lage dosering (25-100 mg/d) een veiliger slaapmiddel zou zijn dan klassieke slaapmedicatie<sup>2</sup>.

In Nederlandse huisartspraktijken is het aantal quetiapinevoorschriften voor slapeloosheid gestegen van 5,6% in 2015 naar 9,7% in 2020<sup>2</sup>. Er zijn geen voorschrijfgegevens bekend voor België.

Wat is de wetenschappelijke evidentie voor de werkzaamheid van laaggedoseerd quetiapine bij slapeloosheid die niet veroorzaakt wordt door een andere slaapstoornis (vb. slaapapneu) of door een psychiatrische of somatische aandoening, voorheen 'primaire slapeloosheid' genoemd (zie +meer info)? En wat is er geweten over de veiligheid van een lage dosis?

Een recent artikel in ons zusterblad Geneesmiddelenbulletin<sup>1</sup> voerde een systematische zoektocht uit in de medische literatuur om een antwoord te krijgen op deze vragen. We bespreken hierna de belangrijkste bevindingen en vullen verder aan met informatie uit andere BCFI-bronnen en uit de oorspronkelijke studies.

Voor meer informatie over quetiapine zie Repertorium 10.2.4.

### Verbeterd laaggedoseerd quetiapine de slaap?

Er is geen evidentie voor de werkzaamheid van laaggedoseerd quetiapine bij patiënten met slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit. De enige gerandomiseerde studie kan geen effect aantonen op de slaap, maar het klein aantal patiënten, het hoog risico van bias en de korte behandelingsduur laten geen conclusies toe.

De enige gerandomiseerde studie bij patiënten met een **diagnose van 'primaire slapeloosheid'** was een Thaise studie bij 20 deelnemers, waarvan er slechts 13 opgenomen werden in de analyse (diagnose 'primaire slapeloosheid' volgens DSM-IV-TR, gemiddelde leeftijd 45 jaar, 82% vrouwen)<sup>3</sup>. Na één week slaapregistratie in een dagboek werden de proefpersonen gerandomiseerd over twee weken dagelijkse toediening van quetiapine (25 mg/d) of placebo. Het primaire eindpunt van de studie was de werkzaamheid volgens het oordeel van de patiënt. De inslaapduur, totale slaapduur en slaapsatisfactie vertoonden een trend in het voordeel van quetiapine, maar het verschil met placebo was niet statistisch significant. De auteurs zochten een verklaring in een gebrek aan statistische power van de studie, maar de studie vertoonde ook een hoog risico van bias. Patiënten die quetiapine kregen, hadden bij de randomisatie een veel slechtere slaap dan patiënten in de placebogroep (inslaapduur bij aanvang resp.

gemiddeld 163 en 71 minuten; totale slaapduur bij aanvang resp. gemiddeld 223 vs. 290 minuten). Vermoedelijk was de randomisatie niet correct uitgevoerd. Het klein aantal patiënten, het hoog risico van bias en de korte behandelingsduur laten geen conclusies toe.

Geneesmiddelenbulletin vermeldt daarnaast nog twee kleine, gerandomiseerde cross-over studies bij respectievelijk 19 en 18 **gezonde vrijwilligers**, die we hier niet verder bespreken wegens niet relevant voor de klinische praktijk. Ze vonden plaats in een experimentele setting waarbij de slapeloosheid uitgelokt werd door akoestische stress.

The Lancet publiceerde een **netwerkmeta-analyse van dubbel-blinde RCT's** over de werkzaamheid en veiligheid van farmacotherapie bij volwassenen met slapeloosheid die niet verklaard kon worden vanuit comorbiditeit, medicatie- of middelengebruik<sup>4</sup>. De enige RCT over quetiapine was de hogervermelde Thaise studie met een hoog risico van bias, die geen conclusies toelaat<sup>3</sup>.

## Is laaggedoseerd quetiapine veilig te gebruiken bij slapeloosheid?

Een grootschalige cohortstudie vond een verhoogd risico van majeure cardiovasculaire ongewenste effecten en van cardiovasculair overlijden met laaggedoseerd quetiapine in vergelijking met Z-drugs. Een andere grootschalige cohortstudie vond geen verhoogd risico van diabetes in vergelijking met SSRI's. Kleinere studies in een geselecteerde populatie stelden gewichtstoename vast bij langdurige inname van laaggedoseerd quetiapine. Meer onderzoek is nodig om uitspraken te kunnen doen over een causaal verband.

## Veiligheidsgegevens uit observationeel onderzoek

- Een **grootschalige retrospectieve cohortstudie** onderzocht het verband tussen laaggedoseerd quetiapine en cardiovasculaire ongewenste effecten met behulp van nationale Deense databases (*Danish National Prescribing Register* en *Danish National Patient Register*)<sup>1,5</sup>. 60 566 patiënten met een nieuw voorschrift voor laaggedoseerd quetiapine (tabletsterkte van  $\leq 50$  mg), werden vergeleken met 455 567 patiënten met een nieuw voorschrift voor een Z-drug (zolpidem of zopiclon), gematcht voor leeftijd en geslacht. Patiënten met een voorgeschiedenis van CVA, myocardinfarct, kanker of ernstige psychische aandoening waren uitgesloten. De analyse corrigeerde voor 100 mogelijke *confounders*. De groep die laaggedoseerd quetiapine voorgeschreven kreeg, vertoonde een **hogere incidentie van majeure cardiovasculaire events** (samengesteld eindpunt: niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA, cardiovasculair overlijden; *adjusted hazard ratio* van 1,52 (95% BI 1,35 tot 1,70)) en een bijna-verdubbeling van de incidentie van **cardiovasculair overlijden** (*adjusted hazard ratio* van 1,90; 95% BI 1,64 tot 2,19) in vergelijking met de gematchte controlegroep. In hun antwoord op een kritische lezersbrief<sup>6</sup> erkenden de onderzoekers dat er geen correctie uitgevoerd was voor roken en lichaamsbeweging, belangrijke risicofactoren van cardiovasculaire aandoeningen waarover geen informatie voorhanden was in de gebruikte databases.
- Een **grootschalige retrospectieve cohortstudie** onderzocht het effect van laaggedoseerd quetiapine op de incidentie van type 2 diabetes<sup>1,7</sup>. De studie maakte gebruik van Deense nationale databases (cfr. hoger). 57 701 patiënten met een nieuw voorschrift voor laaggedoseerd quetiapine (tabletten van 25 of 50 mg) werden vergeleken met 838 584 patiënten met een nieuw voorschrift voor een SSRI, gematcht voor leeftijd en geslacht. Patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornis waren uitgesloten. De analyse corrigeerde voor 50 mogelijke *confounders*. De **incidentie van type 2 diabetes verschilde niet** tussen de groep die quetiapine voorgeschreven kreeg en de gematchte controlegroep (*incidence rate ratio* 0,99; 95% BI 0,87 tot 1,13). De vergelijkende analyse met Z-drugs was in het voordeel van quetiapine, maar de onderzoekers merkten op dat de analyse niet zinvol was. Er waren namelijk onverwacht veel nieuwe gevallen van diabetes in de groep die Z-drugs kreeg. De onderzoekers gaven geen mogelijke verklaring voor die bevinding.
- Dergelijke retrospectieve cohortstudies, die vertrekken vanuit bestaande databases, moeten met de nodige voorzichtigheid bekeken worden omdat de data niet ingevoerd zijn in functie van de onderzoeksvraag.
- Geneesmiddelenbulletin vermeldt drie kleinere **retrospectieve studies** over het effect van

laaggedoseerd quetiapine op het lichaamsgewicht<sup>1</sup>. Ze vonden allemaal een statistisch significante **gewichtstoename** (gemiddeld tussen 2 en 5 kg) na langdurig gebruik van quetiapine. Omdat de studies bij een geselecteerde populatie (militairen of psychiatrische patiënten) uitgevoerd waren, mogen de bevindingen niet zomaar veralgemeend worden naar de eerstelijns. Anderzijds is gewichtstoename een gekend ongewenst effect van antipsychotica en wordt regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen (zie Repertorium 10.2).

### Farmacovigilantiegegevens

- Volgens een recente publicatie van de Nederlandse geneesmiddelenbewaking **Lareb**<sup>2</sup> kunnen patiënten die laaggedoseerd quetiapine voorgeschreven krijgen als slaapmiddel, te maken krijgen met ernstige ongewenste effecten. Gemeld zijn onder andere gewichtstoename, onregelmatig hartritme, verhoogde glucosewaarden en suïcidale gedachten. Een oorzakelijk verband kan uit deze meldingen niet afgeleid worden.

### Invloed op de rijvaardigheid

- Omdat quetiapine effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan het activiteiten beïnvloeden die mentale alertheid vereisen. Bijgevolg dient aan patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt bekend is (informatie afkomstig uit de SKP's).
- Volgens de verkeersdeelnamedadviezen van de KNMP, de Nederlandse beroepsorganisatie van apothekers, valt quetiapine in categorie II<sup>1</sup>: Er mag niet met de auto gereden worden in de **eerste twee weken na opstart of dosisverhoging** bij dagelijks gebruik. Bij **incidenteel gebruik** van quetiapine in een dosering tot en met 25 mg mag tot 16 uur na de inname niet gereden worden; bij een dosering hoger dan 25 mg geldt het rijverbod tot 24 uur na de inname.

### Wat zeggen de richtlijnen over gebruik van quetiapine bij slapeloosheid?

Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn<sup>8</sup> [zie Folia juni 2019] hebben sederende antipsychotica **geen plaats** bij slapeloosheid in de eerstelijns vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten. De Nederlandse NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen<sup>9</sup> stelt dat er geen plaats is voor antipsychotica zoals quetiapine bij de behandeling van slapeloosheid, wegens te weinig bewijs van effectiviteit terwijl de bijwerkingen substantieel zijn.

### Conclusie

Off-label gebruik van laaggedoseerd quetiapine bij slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit, is niet wetenschappelijk onderbouwd. De ongewenste effecten bij gebruik van laaggedoseerd quetiapine zijn onvoldoende onderzocht. Observationale studies suggereren dat laaggedoseerd quetiapine het risico van ernstige cardiovasculaire aandoeningen en gewichtstoename verhoogt. Dit dient bevestigd te worden in bijkomend onderzoek.

Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn<sup>8</sup> dient slapeloosheid in de eerste plaats niet-medicamenteus behandeld te worden. Bij patiënten met

### Specialiteitsnamen:

- Quetiapine: Quetiapin(e); Seroquel® (zie Repertorium)

### Bronnen

- 1 Stolk LM. Quetiapine bij primaire slapeloosheid? Geneesmiddelenbulletin 2023;57:e2023.3.5.
- 2 Boussaidi M, Zweers P. Quetiapine als slaapmiddel: bijwerkingen die je wakker schudden. Pharmaceutisch Weekblad 2023;158:24-7.
- 3 Kanida T, Suchat P, Sompon T, et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial 2010.
- 4 De Crescenzo F, DAiò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2022;400:170-84.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9).

**5** Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry* 2022;21:444-51.

<http://dx.doi.org/10.1002/wps.21010>.

**6** Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Response to: The use of low-dose quetiapine does not necessarily increase the risk of major adverse cardiovascular events. *Acta Neuropsychiatr* 2023;35:3-4. <http://dx.doi.org/10.1017/neu.2023.3>.

**7** Højlund M, Lund LC, Andersen K, et al. Association of Low-Dose Quetiapine and Diabetes. *JAMA Netw Open* 2021;4:e213209.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3209>.

**8** Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklasten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. ebpracticenet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn 2018.

**9** Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2014;57:352-61.

## Volwassenen vaccineren tegen RSV? Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad?

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) publiceerde op 21 september 2023 haar **advies over vaccinatie tegen RSV (respiratoir syncytieel virus) bij volwassenen**: Advies 9725 (september 2023).<sup>1</sup> Dit advies volgt op de commercialisering in augustus 2023 van **Arexvy®**, het eerste vaccin tegen RSV in België. Arexvy® heeft als indicatie de preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV bij volwassenen  $\geq$  60 jaar [zie hoofdstuk 12.1.1.17. in het Repertorium].

### Advies van de HGR

De Hoge Gezondheidsraad stelt dat RSV-vaccinatie **op individuele basis** kan aangeboden worden aan **patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor** voor ernstige RSV-ziekte. Dus: **geen advies tot systematische vaccinatie** van deze doelgroep. Risicofactoren voor ernstige RSV-ziekte zijn onder andere chronische longaandoeningen, chronisch hartfalen, immuundeficiëntie (zie “+ meer info” voor de volledige lijst).

Dit advies kan worden aangepast in functie van nieuwe gegevens of nieuwe RSV-vaccins die beschikbaar komen.

De HGR heeft een voorzichtig advies geformuleerd (“kan aangeboden worden”) omdat rekening gehouden is met verschillende factoren. Enerzijds is er de hoge morbiditeit en mortaliteit van RSV-infecties bij patiënten met risicofactoren, en is er geen doeltreffende antivirale behandeling. Anderzijds zijn er op dit moment slechts beperkte gegevens over de werkzaamheid van het vaccin op ernstige ziekte en bij kwetsbare patiënten (zie “Commentaar van het BCFI”).

September en oktober zijn volgens de HGR de voorkeursmaanden voor vaccinatie, rekening houdende met de seizoensgebondenheid van RSV.

### Enkele commentaren van het BCFI

- **Arexvy®** biedt bescherming tegen RSV-infecties: 82% tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen en 94% tegen “ernstige” RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen. Dit werd echter enkel aangetoond in 1 gerandomiseerde studie bij personen  $\geq$  60 jaar, uitgevoerd in 1 RSV-seizoen tijdens de COVID-pandemie, met weinig RSV-gevallen in zowel de vaccingroep als de placebogroep. Voor meer details, zie onze **rubriek “Nieuwigheden in de eerste lijn” in Folia augustus 2023. Belangrijke vragen zijn op dit ogenblik onbeantwoord**:
  - Gegevens over **bescherming bij de personen met het hoogste risico van ernstige RSV-ziekte** (kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden, personen die in een zorgcentrum leven) ontbreken of zijn zeer schaars.
  - De eindpunten “(ernstige) RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen” zijn gedefinieerd op basis van een breed gamma van klinische tekenen en symptomen. De beschikbare gegevens laten **geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden**.
  - De studie liep over **1 RSV-seizoen** (met een follow-up van ongeveer 7 maanden). Verdere follow-up is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.
  - Ook het **veiligheidsprofiel** moet nog beter worden gedefinieerd.
  - Arexvy® kan gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin. Gegevens over gelijktijdige toediening met andere vaccins dan het influenzavaccin, bv. vaccin tegen COVID-19 of tegen pneumokokken ontbreken.
- Het **vaccinatieschema** bestaat uit 1 dosis. Het vaccin is **heel duur**: 206,30 euro (niet terugbetaald, situatie op 01/10/2023).
- Verwacht wordt dat **nog andere RSV-vaccins** op korte termijn beschikbaar zullen komen. Zo is ook het RSV-vaccin Abrysvo® Europees vergund, met als indicatie de bescherming tegen RSV van personen  $\geq$  60 jaar, en de bescherming van zuigelingen tot de leeftijd van 6 maand door de vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (niet beschikbaar in België op 01/10/2023). De verschillende RSV-vaccins zijn niet direct met elkaar vergeleken.

### **Specialiteitsnamen:**

- Vaccin tegen RSV: Arexvy® (zie Repertorium)

### **Bronnen**

<sup>1</sup>Hoge Gezondheidsraad. Advies 725 - Vaccinatie tegen RSV (volwassenen)(september 2023).



## Chronische huidaandoeningen veilig behandelen tijdens zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap en de borstvoeding kan de toestand van de huid verbeteren of stabiel blijven, maar het is ook mogelijk dat reeds bestaande aandoeningen verergeren.

We baseren ons voor dit artikel op een artikel van *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) van april 2023. De inhoud hebben we **aangepast aan de Belgische context** en afgetoetst aan onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding. Volgende huidaandoeningen worden besproken: acne, eczeem en atopische dermatitis, acne, psoriasis en rosacea<sup>1</sup>.

Bepaalde **orale** geneesmiddelen zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap omdat ze teratogeen zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval voor **retinoïden, methotrexaat en mycofenolaat mofetil** (een immunosuppressivum).

Met **lokaal** toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen meestal heel klein wegens de lage systemische concentratie.

### Inleiding

Chronische huidaandoeningen kunnen verbeteren of stabiel blijven tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Huidaandoeningen kunnen echter ook verergeren of er kunnen nieuwe aandoeningen ontstaan. Wanneer een vrouw met een chronische huidaandoening, zwanger wil worden, wordt de conceptie best gepland op een moment dat de ziekte onder controle is, met een veilig geneesmiddel in de laagst mogelijke dosis<sup>1</sup>.

**Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding heel klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.**

### Eczeem en atopische dermatitis

Voor een update over de lokale behandeling van eczeem, zie ons artikel in de *Folia* van januari 2023.

- Eczeem wordt in de eerste plaats **lokaal** behandeld met een combinatie van **emolliëntia** en **corticosteroiden**.
- Bij vrouwen met matig tot ernstig eczeem kan **UVB fotherapie** gebruikt worden<sup>1</sup>.
- Bij ernstig eczeem wordt soms behandeling met de lokale immunomodulators van de klasse van de **calcineurine-inhibitoren** overwogen.
- Als de lokale therapie onvoldoende is bij ernstig of refractair eczeem kan oraal **azathioprine** of **ciclosporine** overwogen worden.
- Sommige orale immunomodulators (*abrocitinib, baricitinib, upadacitinib*) hebben als indicatie de behandeling van matig tot ernstig eczeem. Deze middelen zijn af te raden tijdens de zwangerschap en worden hier daarom niet besproken (zie 12.3. Immunomodulators).

### Lokale behandelingen

#### *Corticosteroiden*

Toepassing van lokaal toegepaste corticosteroiden leidt tot een lage systemische absorptie, waardoor de kans op problemen tijdens de zwangerschap of borstvoeding klein is (zie 5.4. Corticosteroiden). Ze kunnen daarom veilig gebruikt worden vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, mits de behandelduur zo kort mogelijk is, het oppervlak beperkt is en de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden.

**Laag geboortegewicht** en **bijnierschorsinsufficiëntie** kunnen optreden bij de pasgeborene, bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik. Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen,

is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de pasgeborene (zie 15.2 Corticosteroïden).

Bij zwangere vrouwen worden dus best **zwak werkzame preparaten** toegepast, **zo kort mogelijk en op zo klein mogelijk oppervlak**<sup>2</sup>.

### *Immunomodulatoren*

Er zijn **weinig gegevens** over het gebruik van de lokaal toegepaste calcineurine-inhibitoren pimecrolimus en tacrolimus tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, en het is dus niet mogelijk om een definitieve uitspraak te doen over hun veiligheid van gebruik. Deze topische immunomodulatoren worden toch als *relatief veilig* beschouwd tijdens de zwangerschap wanneer ze voorzichtig en op kleine oppervlakken worden gebruikt (zie 15.11. Immunomodulatoren)<sup>4</sup>. Zoals voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en borstvoeding klein wegens de lage systemische concentraties.

## UVB fotherapie

Fotherapie met UVB-stralen wordt als veilig beschouwd tijdens zwangerschap en borstvoeding. De therapie wordt 2 tot 3 keer per week toegepast bij matig tot ernstig eczeem.<sup>1</sup> Fotherapie met smalspectrum-UVB, zonder toediening van fotosensibiliserende geneesmiddelen, lijkt geen bijzonder risico te vormen bij zwangerschap<sup>7</sup>.

## Systemische behandelingen

### *Systemische immunomodulatoren*

Azathioprine en ciclosporine kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding, volgens het *Drug and Therapeutics Bulletin* artikel waarop wij ons baseren.

### **Azathioprine**

In de Belgische richtlijnen wordt azathioprine alleen gebruikt bij zeer ernstig eczeem.

- *Zwangerschap*: er zijn geen aanwijzingen voor een teratogeen effect met azathioprine. Het is echter af te raden in het 3e trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.<sup>6</sup> Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap (zie 12.3.1.2. Azathioprine).
- *Borstvoeding*: de metabolieten van azathioprine gaan in geringe hoeveelheden over of zijn niet meetbaar in de moedermelk. Tot nu toe zijn er geen nadelige effecten bij de zuigeling gemeld. Op basis van deze gegevens lijkt borstvoeding mogelijk tijdens een behandeling met azathioprine<sup>2, 5, 6</sup>.

### **Ciclosporine**

In de Belgische richtlijnen wordt ciclosporine alleen gebruikt bij zeer ernstig eczeem.

- *Zwangerschap*: bij gebruik tijdens zwangerschap is er een verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij de pasgeborene als gevolg van beenmergdepressie.
- *Borstvoeding*: het gebruik van ciclosporine tijdens de borstvoeding kan nadelige effecten hebben voor het kind. (zie 12.3.1.4.1 Ciclosporine).

### **Risico's van mycofenolzuur**

Mycofenolzuur is **gecontra-indiceerd** tijdens zwangerschap en borstvoeding.

- *Zwangerschap*: **mycofenolzuur is gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap **wegens een teratogeen, abortief en mutageen effect**.
- *Borstvoeding*: mycofenolzuur heeft een lange halfwaardetijd en wordt gemetaboliseerd in de lever door glucuronidering. Hierdoor is er een theoretisch risico van accumulatie bij de zuigeling.

Mycofenolzuur mag daarom **niet gebruikt** worden tijdens de borstvoeding<sup>4,6</sup>.

## Acne

Niet-antibiotische middelen, zoals benzoylperoxide, zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne.

Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld.

Een **lokaal antibioticum** (erythromycine of clindamycine) in combinatie met **benzoylperoxide** kan worden voorgesteld tijdens de zwangerschap.<sup>1</sup> Bij ernstige papulopustuleuze acne beveelt BAPCOC azitromycine of doxycycline aan, als orale behandeling nodig is. We bespreken hieronder het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap.

## Lokale behandelingen

### Benzoylperoxide

- *Zwangerschap*: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend**. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen (zie 15.5.1. Benzoylperoxide). Benzoylperoxide kan dus op elk moment van de zwangerschap overwogen worden.
- *Borstvoeding*: ook tijdens de borstvoeding is het risico van gebruik laag. Het mag dus gebruikt worden tijdens de hele borstvoedingsperiode<sup>4</sup>.

### Antibiotica

- *Zwangerschap*. Clindamycine en erythromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend**. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen (zie 15.5.2. Lokale antibiotica).
- *Borstvoeding*:
  - Erythromycine komt in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Dit maakt nadelige effecten via de moedermelk onwaarschijnlijk. Het kan dus gebruikt worden tijdens de borstvoeding.<sup>2, 4</sup>
  - Clindamycine kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.<sup>2, 4</sup>

### Retinoïden

- *Zwangerschap*: de klinische gegevens suggereren dat de risico's van lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen) waarschijnlijk gering zijn gezien hun zeer beperkte resorptie. In de SKP's worden de lokale retinoïden uit voorzorg wel gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Voor de lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) (zie 15.5.4. Lokale retinoïden).
- *Borstvoeding*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).<sup>2, 4</sup>

## Systemische behandelingen

### Retinoïden

#### Retinoïden

- *Zwangerschap*: **retinoïden zijn sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Daarom zijn ze gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden** (zie 15.5.6. Isotretinoïne).<sup>4, 5</sup>
- *Borstvoeding*: isotretinoïne en acitretine zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de borstvoedingsperiode.<sup>2, 4</sup>

### Antibiotica

#### Tetracyclines

- *Zwangerschap*: Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar. Het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap **is gecontra-indiceerd** (zie 11.1.3. Tetracyclines).

- *Borstvoeding*: het is beter om langdurig gebruik van tetracyclines te vermijden, zoals bij acne bijvoorbeeld.<sup>2,4</sup>

### Neomacroliden

- *Zwangerschap*: de gegevens over het gebruik van azithromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Het kan dus op elk moment van de zwangerschap gebruikt worden.<sup>2,4</sup>
- *Borstvoeding*: neomacroliden kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens de borstvoeding. De hoeveelheid werkzame stof die overgaat in de moedermelk is namelijk zeer klein. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheden een nadelig effect hebben op de zuigeling.<sup>2,4</sup>

### Psoriasis

De behandeling van psoriasis is globaal dezelfde als voor niet-zwangere patiënten en hangt af van de ernst van de psoriasis en het stadium van de zwangerschap<sup>1</sup> [zie ook 15.7. Psoriasis en Folia maart 2018].

- Lichte tot matige psoriasis wordt voornamelijk lokaal behandeld met een combinatie van **emolliëntia** en **lokale corticosteroiden** (zie *Lokale corticosteroiden* hierboven).
- Behandeling met **UVB-fototherapie** kan veilig worden gebruikt als tweede keuze bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven<sup>1</sup> (zie *UVB-fototherapie* hierboven). UVA-fototherapie met psoralenen wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis, maar het gebruik van psoralenen wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Behandeling met **TNF-remmers** kan worden overwogen bij vrouwen die niet reageren op lokale behandelingen en fototherapie, of bij vrouwen met ernstige refractaire vormen van psoriasis.
- In het artikel van het *Drug and Therapeutics Bulletin* wordt het gebruik van **salicylzuur** en **vitamine D-derivaten** niet besproken.

### Lokale behandelingen

#### *Corticosteroiden*

Corticosteroiden kunnen veilig gebruikt worden vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, mits de behandelduur zo kort mogelijk is, het oppervlak beperkt is en de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden (zie *Lokale corticosteroiden* hierboven).

#### *Salicylzuur en vitamine D-derivaten*

- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (zie 15.7.1. Vitamine D-analogen).
- Salicylzuur: de gegevens over gebruik op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring) (zie 15.7.2. Corticosteroiden + salicylzuur).

### Systemische behandelingen

#### *Immunomodulatoren*

- *Zwangerschap*: wanneer een immunomodulator wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis tijdens de zwangerschap, lijkt de literatuur de voorkeur te geven aan een TNF-remmer boven een interleukine-inhibitor, gezien de ruimere gebruikservaring tijdens de zwangerschap.<sup>1</sup> De ervaring levert geruststellende resultaten op, vooral voor **adalimumab** en **certolizumab** (zie 12.3.2.1. TNF-remmers).
  - Wegens een mogelijk risico van immunosuppressie bij de pasgeborene bij gebruik in het derde trimester, kan overwogen worden om TNF-remmers vóór het derde trimester te stoppen indien de ziekte in remissie is en de kans op herval klein is.
  - Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, **dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden** (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021]. Voor infliximab wordt een

termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

- De toediening van een levend vaccin aan een zuigeling die borstvoeding krijgt terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aanbevolen. Tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

### *Methotrexaat*

- *Zwangerschap*: **Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, ook bij lage doseringen**, vanwege het risico op aangeboren afwijkingen en abortus<sup>4</sup>.
- *Borstvoeding*: de overgang in de moedermelk is beperkt maar methotrexaat blijft lang aanwezig in het lichaam, zeker bij neonaten. Daarom is methotrexaat, zelfs in lage dosering, **gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding**<sup>4,6</sup>. (zie 9.2.1 Methotrexaat)

### Psoralenen en UVA-fototherapie

- *Zwangerschap*: uit voorzorg wordt het gebruik van PUVA en psoralenen tijdens de zwangerschap **afgeraden** (zie 15.7.5. Psoralenen).
- *Borstvoeding*: borstvoeding is **gecontra-indiceerd** wegens fototoxiciteit bij het kind (zie 15.7.5. Psoralenen).

### Rosacea

De behandeling van rosacea tijdens de zwangerschap is globaal dezelfde als bij niet-zwangeren, maar er zijn enkele belangrijke waarschuwingen<sup>1</sup>.

- Voor de behandeling van rosacea tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt een **lokale behandeling met metronidazol** of **azelaïnezuur** voorgesteld. Dit zijn de best onderbouwde opties bij papulopustuleuze rosacea, ook buiten de zwangerschap. De verschillen tussen deze producten wat betreft werkzaamheid en veiligheid zijn onduidelijk.
- Er zijn weinig gegevens over het gebruik van **ivermectine lokaal** tijdens zwangerschap en borstvoeding<sup>1</sup> (zie 15.6. Rosacea).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van **brimonidine** lokaal tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het wordt dus meestal niet gebruikt bij rosacea tijdens de zwangerschap en borstvoeding<sup>1,3</sup> (zie 15.6. Rosacea).
- Azitromycine oraal wordt in *Drug and Therapeutics Bulletin* voorgesteld als alternatief bij onvoldoende respons op lokale behandeling<sup>1</sup>. De gegevens over het gebruik van azithromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Het kan dus op elk moment van de zwangerschap gebruikt worden.<sup>2,4</sup>
- Het gebruik van tetracycline en doxycycline tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is **gecontra-indiceerd**. Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar (zie 11.1.3. Tetracyclines).

### Lokale behandelingen

#### *Metronidazol*

- *Zwangerschap*: de gegevens over lokaal gebruik van metronidazol tijdens de zwangerschap zijn uitgebreid en **geruststellend** (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen) (zie 15.6. Rosacea). Metronidazol kan dus op elk moment van de zwangerschap lokaal gebruikt worden.
- *Borstvoeding*: metronidazol kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.<sup>2,4</sup>

#### *Azelaïnezuur*

- *Zwangerschap*: de gegevens over lokaal gebruik van azelaïnezuur tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend** (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen) (zie 15.5.3. Azelaïnezuur). Het kan dus op elk moment van de zwangerschap worden gebruikt.

- *Borstvoeding*: azelaïnezuur kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.<sup>2,4</sup>

#### *Ivermectin*

- *Zwangerschap*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (15.6. Rosacea).<sup>2, 4</sup>
- *Borstvoeding*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).<sup>2, 4</sup>

#### **Specialiteitsnamen:**

- Azelaïnezuur: Skinoren® (zie Repertorium).
- Acitretine: Neotigason® (zie Repertorium).
- Adalimumab: Amgevita®, Hykyndra®, Huilo®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflyma® (zie Repertorium).
- Azathioprine : Azathioprin(e), Imuran® (zie Repertorium).
- Benzoylperoxide: Benzac®, Pangel® (zie Repertorium).
- Certrolizumab: Cimzia® (zie Repertorium).
- Ciclosporine : Neoral-Sandimmun®, Sandimmun® (zie Repertorium).
- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotretinoïne EG®, Roaccutane® (zie Repertorium).
- Ivermectine: Soolantra® (zie Repertorium).
- Methotrexaat: Ledertrexate® (zie Repertorium).
- Metronidazol: Rozex® (zie Repertorium).
- Mycofenolzuur : Cellcept®, Mycophenolat Mofetil Sandoz®, Myfenax®, Myfortic® (zie Repertorium).
- Pimecrolimus: Elidel® (zie Repertorium).
- Tacrolimus: Protopic®, Takrozem® (zie Repertorium).

#### **Bronnen**

1 De Caux, D., Mariappa, G., Perera, G., & Girling, J. (2023). Prescribing for pregnancy: chronic skin diseases. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 61(4), 55-60.

2 LAREB

3 Kurver M, Van Putten S, Verduijn. NHG behandelrichtlijnen "Rosacea ». Gepubliceerd: september 2020. Laatste aanpassing: mei 2022.

4 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (France): Le CRAT

5 NICE, Acne vulgaris: management, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>

6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, betalend)

7 Patients atteints d'eczéma atopique, *La Revue Prescrire* 2023.

8 Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):958-964. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.016.

9 Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):132-3. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1614.

## Opioïden niet werkzamer dan placebo bij acute lage rugpijn en nekpijn

### Kernboodschap

- Volgens de resultaten van de OPAL-studie<sup>1</sup>, die in juli 2023 gepubliceerd werden in *The Lancet*, zijn opioïden niet werkzamer dan placebo bij acute specifieke lage rugpijn en nekpijn. Bovendien toont de studie dat een kortdurende behandeling met opioïden kan leiden tot langdurig opioïdgebruik, met risico van misbruik. Na 52 weken follow-up bleek het risico van misbruik inderdaad twee keer groter in de opioïdgroep.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- Acute (< 3 maanden) lage rugpijn en nekpijn komen vaak voor in de bevolking<sup>2,3</sup>.
- Opioïden hebben een beperkte plaats bij dit type pijn [zie Folia februari 2018]. Ook stelt men vast dat het gebruik van opioïden de laatste jaren is toegenomen [zie Folia juli 2023]. Het is dus belangrijk om meer gegevens te hebben over hun werkzaamheid en veiligheid bij aandoeningen zoals acute rugpijn. Er bestaan weinig studies over de werkzaamheid van opioïden bij acute pijn in het algemeen. Er zijn wel studies bij chronische pijn, zonder bewijs van werkzaamheid op lange termijn.<sup>5,8</sup>
- De OPAL-studie is het eerste onafhankelijke onderzoek dat de werkzaamheid van opioïden vergeleek met placebo bij acute specifieke lage rugpijn en nekpijn.
- Deze studie onderzocht ook de risico's van kortdurend (optreden van ongewenste effecten) en langdurig gebruik (risico van misbruik). Dit is interessant omdat het voorschrijven van een kortdurende behandeling soms kan leiden tot langdurig gebruik<sup>5</sup>.

### Opzet van de studie

- Het gaat om een multicentrische, **intention-to-treat**, **gerandomiseerde**, **gecontroleerde**, **drievoudig blinde** studie waarbij opioïden werden vergeleken met placebo. De voorziene duur van de behandeling in het studieprotocol was maximum 6 weken. Deelnemers konden nadien hun behandeling voortzetten indien de arts het nodig achtte. De patiënten werden 52 weken opgevolgd.
- Het onderzoek werd uitgevoerd in Australië bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met specifieke acute (< 3 maanden) lage rugpijn en/of nekpijn.
- Deelnemers werden gerandomiseerd naar placebo of opioïdbehandeling (vast combinatiepreparaat oxycodon 5 mg + naloxon 2,5mg met verlengde afgifte, 2x/dag ; de dosering kon worden verhoogd tot oxycodon 10 mg + naloxon 5 mg, 2x/dag). Beide groepen kregen ook niet-medicamenteuze aanbevelingen.
- De auteurs kozen oxycodon omdat het in Australië frequent wordt voorgeschreven. Oxycodon werd gecombineerd met naloxon om het optreden van obstipatie te beperken, met oog op het behoud van de blindering (combinatie oxycodon + naloxon, zie 8.3.2 Combinatiepreparaten).
- Het **primair eindpunt** was de pijnintensiteit na 6 weken behandeling. Pijnintensiteit werd gemeten met de *Brief Pain Inventory*, een numerieke schaal gaande van 0 tot 10, aan de hand van een vragenlijst die door de deelnemers werd ingevuld. Een minimumverschil van 1 punt werd als klinisch relevant beschouwd.
- De **secundaire eindpunten** waren het optreden van ongewenste effecten en het risico op misbruik. Er werd ook gekeken naar veranderingen in levenskwaliteit (fysiek en mentaal), hersteltijd en lichamelijke conditie.
- Om de therapietrouw te beoordelen werd aan de deelnemers gevraagd een medicatiedagboek bij te houden tijdens het onderzoek. Zo kon hun medicatiegebruik getoetst worden aan de voorschrijfgegevens van de huisarts.

### Resultaten in het kort

- De studie werd uitgevoerd bij 346 deelnemers (gemiddelde leeftijd 44,7 jaar). De studie-uitval bedroeg 11% na 6 weken en 26% na 52 weken. De studie-uitval was vergelijkbaar in de 2 groepen.
- Op baseline had de opioïdgroep een pijnscore van 5,7 en de placebogroep een pijnscore van 5,6. Na 6 weken behandeling was de pijnscore 2,78 in de opioïdgroep en 2,25 in de placebogroep. Het verschil tussen de 2 groepen (0,53) is niet statistisch significant (95% BI -0,00 tot 1,07; p=0,051).

Na 52 weken was de pijnscore 2,37 in de opioïdgroep en 1,81 in de placebogroep. Dit verschil was wel statistisch significant, in het voordeel van placebo (95% BI 0,02 tot 1,11;  $p=0,041$ ). Het verschil is echter niet klinisch relevant.

- 30% van de deelnemers in de placebogroep versus 35% in de opioïdgroep meldde ten minste één ongewenst effect.
- Na 12 en 26 weken zagen de auteurs geen verschil op vlak van misbruik. Na 52 weken was het risico echter verdubbeld in de opioïdgroep (20%), vergeleken met de placebogroep (10%). Het verschil is statistisch significant ( $p=0,049$ ).
- Bij de beoordeling van levenskwaliteit, hersteltijd en lichamelijke conditie was er ofwel geen verschil tussen beide groepen, of een klein verschil in het voordeel van placebo.
- Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen wat betreft het gelijktijdig gebruik van niet-opioïde pijnstillers tijdens het onderzoek. De placebogroep gebruikte dus niet meer pijnstillers dan de opioïdgroep.

### Beperkingen van de studie

- Bij de eerste verzameling van de resultaten op 6 weken ontbrak 25% van de gegevens. Deze ontbrekende gegevens verminderen de power van de studie, met risico van bias.
- Slechts 58% van de deelnemers registreerde de therapietrouw. Van deze 58% was slechts iets meer dan de helft werkelijk therapietrouw (d.w.z.  $\geq 80\%$  van de voorgeschreven behandeling werd ingenomen). Er was echter geen verschil in therapietrouw tussen beide groepen, wat de dagdagelijkse realiteit waarschijnlijk weerspiegelt.

### Commentaar van het BCFI

- Dit is de eerste onafhankelijke RCT die de werkzaamheid van opioïden versus placebo evalueert bij acute lage rugpijn en nekpijn.
- Volgens de KCE-richtlijn over rugpijn en radiculare pijn<sup>6</sup> is er geen evidentie voor het gebruik van opioïden bij de behandeling van acute lage rugpijn, maar volgens experts kan een zwakwerkend opioïd worden overwogen wanneer NSAID's niet aangewezen zijn of slecht verdragen worden. Het moet zo kort mogelijk worden gebruikt in de laagst mogelijke dosis wegens het risico van misbruik en afhankelijkheid [zie Folia februari 2018 ; voor de plaatsbepaling van opioïden bij acute lage rugpijn, zie 8.1 Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding].
- Zoals ook wordt aangegeven in de KCE-richtlijn<sup>6</sup> bestaat de eerste stap uit niet-medicamenteuze maatregelen. Heel vaak ziet men bij dergelijke pijn een spontaan gunstig verloop na enkele dagen of weken. In eerste instantie gaat het er dus om de patiënt gerust te stellen en aan te moedigen om actief te blijven. Wanneer de arts een medicamenteuze behandeling nodig acht (afhankelijk van de pijnintensiteit en/of de voorkeur van de patiënt), geeft de richtlijn de voorkeur aan NSAID's (rekening houdend met de risicofactoren van elke patiënt). De behandeling met NSAID's moet zo kort mogelijk zijn vanwege de mogelijke ongewenste effecten. Bij de behandeling van acute lage rugpijn is paracetamol in monotherapie onvoldoende werkzaam bij de meeste patiënten [zie Folia februari 2018 ]. Omdat het veiligheidsprofiel van paracetamol gunstiger is dan dat van NSAID's, zou men het eventueel toch kunnen overwegen in een dosering van 1 g 4x/dag (dosering in afwezigheid van risicofactoren).
- Ook al wordt oxycodon, dat beschouwd wordt als een sterkwerkend opioïd, niet aanbevolen in deze richtlijn voor de behandeling van acute lage rugpijn en nekpijn, toch zijn de resultaten van deze studie interessant. De laatste jaren staat oxycodon immers in de top 5 van de meest gebruikte opioïden in België<sup>7</sup>. Hoewel er meer onderzoek nodig is om deze resultaten te onderbouwen, lijkt de OPAL-studie aan te tonen dat sterkwerkende opioïden niet werkzaam zijn dan placebo bij de behandeling van acute lage rugpijn en nekpijn. Bovendien verhogen ze op lange termijn het risico op misbruik en afhankelijkheid (verdubbeling van het risico in de studie die hier werd besproken).

### Specialiteitsnamen:

- Oxycodon + naloxon: Targinact® (Zie Repertorium)



## Bronnen

- 1 Jones CMP et al. OPAL Investigators Coordinators. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 22; 402(10398):304-312. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 19; 402(10402):612. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00404-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00404-X)
- 2 Société scientifique de médecine générale (SSMG). Lombalgies. [https://www.ssmg.be/avada\\_portfolio/les-lombalgies/](https://www.ssmg.be/avada_portfolio/les-lombalgies/)
- 3 World Health Organization (WHO). Low back pain. 2023 June 19 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain#:~:text=An%20estimated%20619%20million%20people,on%20individuals%20and%20on%20societies>
- 4 Sciensano. Non-communicable Diseases: Musculoskeletal disorders, Health Status Report, 2022 Dec 15, Brussels, Belgium. <https://www.healthybelgium.be/en/health-status/non-communicable-diseases/musculoskeletal-disorders>
- 5 Sullivan Mark D, Ballantyne Jane C. Comment. Randomised trial reveals opioids relieve acute back pain no better than placebo. 2023 July 22; 402(10398); p267-269. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00671-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00671-2)
- 6 Van Wambeke et al. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radicaire pijn. KCE Reports 287As. 2017. D/2017/10.273/33. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE\\_287A\\_Lage\\_rugpijn\\_en\\_radicaire\\_pijn\\_Samenvatting.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_287A_Lage_rugpijn_en_radicaire_pijn_Samenvatting.pdf)
- 7 Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Jaarverslag 2017. DGEC: Analyse van het gebruik van 5 opioïden buiten het ziekenhuis. Laatste update 12 juli 2018. <https://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/jv2017/themas/Paginas/opioiden.aspx>
- 8 National Institute For Health and Care Excellence (NICE). Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. Nice Guideline. 2021 April 7. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>

## Hyaluronzuur bij knieartrose?

### Kernboodschap

Een recente systematische review met meta-analyse bevestigt dat dat intra-articulaire injecties met hyaluronzuur geen klinisch relevant voordeel opleveren bij patiënten met knieartrose<sup>1</sup>.

### Wat wordt bedoeld met viscosupplementatie?

Viscosupplementatie (VS) is de intra-articulaire injectie van hyaluronzuur, een stof die van nature aanwezig is in verschillende soorten bindweefsel zoals huid, glasvocht, neuskraakbeen en synovia. Bij artrose neemt de concentratie hyaluronzuur in de synoviale vloeistof af<sup>2,3</sup>.

Knieartrose (syn. gonartrose) is een chronische, degeneratieve aandoening die kniepijn en functionele beperkingen kan veroorzaken. Met zijn kraakbeenbeschermende eigenschappen zou hyaluronzuur via intra-articulaire injectie de pijn verlichten en de genezing van kraakbeenscheuren bevorderen<sup>1,4</sup>.

VS wordt al meer dan 50 jaar gebruikt als symptomatische behandeling voor knieartrose. De werkzaamheid en veiligheid ervan werden echter al vaak ter discussie gesteld sinds de publicatie van de eerste klinische studie in het begin van de jaren 70<sup>1,2</sup>.

De eerste producten op basis van hyaluronzuur waren afkomstig van vogels (geëxtraheerd uit hanenkammen). Aangezien deze extractiebron potentieel allergeen is, wordt er ook een synthetisch productieproces (met behulp van bacteriële fermentatie) gebruikt<sup>3</sup>.

Chemisch gezien is hyaluronzuur een glycosaminoglycaan dat gekenmerkt wordt door de herhaling van twee basiseenheden (D-glucuronzuur en N-acetylglucosamine), die de synoviale vloeistof haar viskeuze en elastische eigenschappen geeft. Het moleculaire gewicht en de viscositeit van deze producten variëren aanzienlijk van merk tot merk, wat de frequentie waarmee ze geïnjecteerd worden beïnvloedt<sup>5</sup>.

### Opzet van de studie

- Deze systematische review met meta-analyse identificeerde 169 gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies, al dan niet gepubliceerd, met ten minste 75% van de deelnemers met klinische of radiologische knieartrose (zie "meer info"). In de studies werd hyaluronzuur of een hyaluronzuurderivaat via intra-articulaire injectie vergeleken met een placebo (zoutoplossing of een preparaat met verwaarloosbare concentraties hyaluronzuur) of geen interventie. Deze studies omvatten ten minste één van de drie onderzochte eindpunten (pijn, het functioneren of ernstige ongewenste events). Enkel de gerandomiseerde studies met een groot aantal patiënten ( $\geq 100$  per groep) en met een controlegroep die een placebo kreeg, werden opgenomen in de meta-analyse (zie "meer info").
- Het primaire eindpunt was pijnintensiteit. De secundaire eindpunten waren het functioneren en de ernstige ongewenste events. Algemene pijn of pijn bij het lopen werd door de patiënt geregistreerd op een visueel analoge schaal (VAS) of gemeten met behulp van de gestandaardiseerde schalen "WOMAC pain" of "Lequesne Index". Het functioneren werd gemeten met de scores op "WOMAC function" of "Lequesne Index". Het verschil in pijn en functioneren tussen de placebogroep en de interventiegroep werd uitgedrukt als een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Het SMD moest minstens  $-0,37$  zijn om door de auteurs als klinisch relevant te worden beschouwd. Ernstige ongewenste events werden uitgedrukt als een relatief risico.
- De volgende events werden beschouwd als ernstige ongewenste events: elk voorval waarvoor een ziekenhuisopname of een verlenging van de ziekenhuisopname noodzakelijk was, elk voorval dat leidde tot ernstige of blijvende invaliditeit en elk voorval met een levensbedreigende of fatale afloop.

### Resultaten in het kort

- VS leidt tot:
  - een klinisch niet relevante vermindering van de **kniepijn**, vergeleken met placebo (zie "meer info"),
  - een klinisch niet relevante verbetering in het **functioneren** van de knie, vergeleken met placebo (zie "meer info"),
  - een statistisch significant hoger risico op **ongewenste events**, vergeleken met placebo (zie "meer info"). De meeste publicaties vermelden geen details en de auteurs stellen dat er geen verband is

met de interventie.

- Volgens de auteurs van de review was het risico op bias laag in de meeste RCT's.

## Discussie

- Deze systematische review biedt bewijs van hoge kwaliteit over het gebrek aan klinisch relevante meerwaarde van intra-articulaire injecties met hyaluronzuur (VS) bij patiënten met knieartrose en over het verband tussen VS en het risico op ernstige ongewenste events, in vergelijking met placebo. De review vond nog 80 bijkomende studies (8 496 deelnemers), bovenop de studies die geïnccludeerd waren in een grote review van 2012<sup>6</sup>. Die spectaculaire toename van het aantal studies roept ethische vragen op, aangezien er al voldoende bewijs was om de voordelen van VS te weerleggen.
- Deze systematische review includeerde zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies. Een tekortkoming van eerdere reviews was dat enkel gepubliceerde studies opgenomen werden. Deze publicatiebias kan de positievere resultaten van die eerdere reviews verklaren.<sup>6,10</sup>
- Een beperking van deze systematische review is dat de exclusiecriteria niet duidelijk in de publicatie worden vermeld, noch in de bijlagen. Ook varieert de oorsprong van het hyaluronzuur van studie tot studie. Daarnaast wordt er geen gedetailleerde informatie gegeven over de ongewenste events. Het is aannemelijk dat het verhoogde risico op ongewenste events door VS groter is in de dagelijkse praktijk, omdat de betrokken patiënten kwetsbaarder zijn dan de deelnemers in klinische studies.

## Conclusie en wat zeggen de richtlijnen?

- De resultaten van deze publicatie ondersteunen niet het gebruik van hyaluronzuur via intra-articulaire injectie (VS) om symptomen van knieartrose te verlichten. De meest recente internationale richtlijnen zijn niet unaniem. De Britse aanbevelingen (NICE) en Amerikaanse aanbevelingen (AAOS en ACR) raden aan om dit type injectie niet te gebruiken bij patiënten met knieartrose. De internationale organisatie OARSI raadt het wel aan<sup>3,8</sup>.
- In België worden de meeste hyaluronzuurderivaten vrij verkocht als medisch hulpmiddel. Dit statuut vereist geen strikte registratieprocedures, zodat het product sneller op de markt komt. Het enige derivaat dat als geneesmiddel is geregistreerd, is Hyalgan® (zie Repertorium 9.4.2 Hyaluronzuur). Het werkzame bestanddeel in Hyalgan® is van vogels afkomstig en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor vogelproteïnen, veren en producten op basis van eieren<sup>10</sup>.
- Knieartrose heeft een wisselend progressief beloop. Regelmatig kunnen tijdelijke verergeringen optreden, gekenmerkt door een toename van de klachten. De pijnbestrijding berust in de eerste plaats op niet-farmacologische maatregelen (functionele revalidatie, fysieke oefeningen en gewichtsverlies in geval van overgewicht) die op de lange termijn moeten worden toegepast<sup>3,7,9</sup>. Op korte termijn is een farmacologische behandeling mogelijk, bijvoorbeeld met lokale NSAID's (zie Repertorium 9.4 Artrose).

## Bronnen

- 1 Pereira TV and al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2022;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722. Zie ook bespreking in *Minerva*.
- 2 Peyron JG and al. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints, *Pathol Biol* 1974; 22(8): 31-6
- 3 <https://www.dynamed.com/management/injection-therapy-for-osteoarthritis-oa-of-the-knee#GUID-2B8607EB-8C9B-4BD5-BD79-E47F3672C05D>
- 4 Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2021;384:51-9. doi:10.1056/NEJMc1903768
- 5 Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004;12:278-89.
- 6 Rutjes AW and al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91. doi:10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
- 7 Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA* 2021;325:568-78. doi:10.1001/jama.2020.22171

- 8** Wood G and all. Osteoarthritis in people over 16: diagnosis and management—updated summary of NICE guidance. *BMJ* 2023;380:p24 | doi: 10.1136/bmj.p24
- 9** Samenvatting van de Kenmerken van het Product, [https://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=25700&trade\\_family=12476](https://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=25700&trade_family=12476)
- 10** Bellamy N and al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321.  
DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

## Semaglutide: geef voorrang aan diabetespatiënten!


Het FAGG roept op om Ozempic® te reserveren voor de indicatie “type 2-diabetes”, en geeft aanbevelingen voor artsen en apothekers: zie: Ozempic: wijziging van de aanbevelingen voor artsen(-specialisten) en (ziekenhuis)apothekers door de beperkte beschikbaarheid (bericht van 26/09/2023).

### Enkele commentaren


- De specialiteit **Ozempic® (semaglutide voor subcutane injectie)** is al meer dan een jaar slechts “**beperkt beschikbaar**”, en het FAGG voorziet dat **ditzeker tot begin 2024** zo zal blijven (bron: farmastatus.be). Ozempic® - dat enkel vergund is voor de indicatie type 2-diabetes - wordt ook off-label gebruikt voor gewichtsverlies. Als BCFI benadrukken we onze boodschap van een jaar geleden: **“Een tekort aan Ozempic® kan een belangrijke negatieve impact hebben voor de diabetespatiënten die met deze specialiteit worden behandeld. Ozempic® moet daarom worden voorbehouden voor patiënten met type 2-diabetes, zeker zolang er een risico is van tekort.”**
- Het gebruik van Ozempic® voor gewichtsverlies (*off-label*) was de laatste dagen opnieuw onderwerp van berichten in de lekenpers. We herinneren aan ons artikel in **Folia april 2023** over de **werkzaamheid en veiligheid van semaglutide injectie bij obesitas**. Het gaat in dat artikel over de specialiteit Wegovy®, specifiek vergund voor de behandeling van obesitas of van overgewicht in combinatie met tenminste één overgewicht-gerelateerde aandoening (niet beschikbaar op 01/10/2023). Over het **off-label gebruik van Ozempic® voor gewichtsverlies buiten de context van obesitas** benadrukten we: **“Ozempic® wordt niet alleen off-label gebruikt voor de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten, 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.”**
- De specialiteit **Rybelsus® (semaglutide voor orale toediening)** is “tijdelijk onbeschikbaar” (bron: farmastatus.be). Rybelsus® is enkel vergund voor de indicatie type 2-diabetes. Semaglutide oraal wordt momenteel onderzocht ter behandeling van obesitas, in een dosis die veel hoger is dan bij type 2-diabetes. Semaglutide oraal is op dit ogenblik door geen enkele gezondheidsinstantie vergund voor de behandeling van obesitas (situatie op 02/10/2023).

## Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2023


### Nieuwigheden in de eerste lijn

- itopride (Itoprom®): functionele dyspepsie
- paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® ): pijn

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Papaver somniferum (Dropizole® ): ernstige diarree

### Nieuwigheden in de oncologie

- tucatinib (Tukysa® ): borstkanker




### Homeopathische nieuwigheden

- Grifeel® : griepachtige symptomen

### Nieuwe indicaties


- baricitinib (Olumiant®  ): juveniele idiopathische artritis


### Terugbetalingen


- brolucizumab (Beovu®  ): LMD (leeftijdsgebonden maculadegeneratie) en diabetisch macula-oedeem
- remdesivir (Veklury®  ): COVID-19


### Stopzettingen van commercialisatie

- dextromethorfan 20mg/10ml (Tussimono®)
- estramustine (Estracyt®) en fotemustine (Muphoran)
- ipratropium nasaal (Rhinospray Loopneus®)
- ofloxacin oraal (Ofloxacin EG)

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

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

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

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

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 29 september 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van november.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 20 oktober aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### itopride (Itoprom®) (update 19 januari 2024)

**Itopride (Itoprom®**, hoofdstuk 3.4.1) is een **gastroprokineticum dat verwant is met metoclopramide**. Het heeft een cholinerge (inhibitie van acetylcholinesterase) en dopamine-antagonistische werking (antagonist van de dopamine D2-receptoren).

Itopride heeft als **indicatie** de behandeling van symptomen van **functionele dyspepsie bij volwassenen**, veroorzaakt door een verminderde gastro-intestinale motiliteit (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Itopride is het enige gastroprokineticum op de Belgische markt met deze indicatie.

De **gegevens in verband met de werkzaamheid en veiligheid zijn zeer beperkt**.

De gegevens over de werkzaamheid versus placebo zijn niet eenduidig.

Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere gastroprokinetica. In de SKP wordt

melding gemaakt van anafylactoïde reacties waarvan de frequentie niet bekend is.

### Commentaar van het BCFI

Het is moeilijk een uitspraak te doen over de plaats die dit gastroprokineticum moet krijgen in de behandeling van functionele dyspepsie. Zijn **werkzaamheid versus placebo is niet duidelijk aangetoond**, en een eventuele meerwaarde versus een actieve comparator nog minder.

Bijkomende gegevens van betere kwaliteit zijn nodig.

Bij functionele dyspepsie wordt in de richtlijnen<sup>2-4</sup> slechts een zeer beperkte plaats voorbehouden voor de gastroprokinetica. Aanbevolen wordt om te testen op *H. pylori* en bij een positief resultaat over te gaan tot eradicatie.

### Werkzaamheid

- De SKP vermeldt geen cijfergegevens over de werkzaamheid en ook geen referenties.<sup>1</sup>
- Twee samenvattende artikels over dyspepsie in de *New England Journal of Medicine*<sup>5</sup> en in de *Lancet*<sup>6</sup> vermelden itopride en verduidelijken daarbij dat de gegevens beperkt zijn en dat de werkzaamheid niet eenduidig bewezen is.
- Een *Cochrane Review*<sup>7</sup> uit 2018 over de prokinetica die worden gebruikt bij functionele dyspepsie toonde de volgende resultaten :
  - Geen verschil in werkzaamheid tussen itopride en placebo (6 studies, 2066 patiënten) volgens de standaard Cochrane-methodologie. Sommige andere analysemethoden geven daarentegen een superioriteit versus placebo (sensitiviteitsanalyse OR 0,39; 95% BI 0,22 tot 0,71; p = 0,002 en fixed effects model RR 0,76; 95% BI 0,72 tot 0,80; p < 0,00001).
  - Geen verschil in werkzaamheid tussen itopride en domperidon op de symptomen (5 studies, 932 patiënten).

### Veiligheid


- De veiligheidsgegevens zijn zeer beperkt.
- Contra-indicaties
  - Situaties waarin een verhoogde gastro-intestinale motiliteit schadelijk kan zijn (bv. obstructie of perforatie).
- Ongewenste effecten
  - De SKP vermeldt geen extrapiramidale ongewenste effecten noch invloed op het QT-interval.
  - Volgens de *Cochrane Review*<sup>7</sup> is er geen verschil tussen itopride en domperidon wat het aantal ongewenste effecten betreft.
  - Soms (0,1 tot 1%): leukopenie, hyperprolactinemie, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, speekselvloed.
  - Zelden (0,01 tot 0,1%): huiduitslag, erytheem, pruritus.
  - Frequentie niet bekend: trombocytopenie, anafylactoïde reactie, gynaecomastie, tremor, geelzucht en wijziging van de leverenzymen.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Itopride wordt niet vermeld in onze gebruikelijke bronnen in verband met zwangerschap en borstvoeding.
  - Volgens de SKP kan itopride enkel worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's. Het gebruik van itopride tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden. Gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding zijn beperkt.
- Interacties
  - Gelijktijdige toediening van anticholinerge middelen kan de werking van itopride verminderen.
  - In theorie is een verminderde werking van anticholinerge en dopaminerge middelen te verwachten bij gelijktijdig gebruik van itopride.
  - Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: het gastroprokinetische effect van itopride zou de absorptie van de andere oraal ingenomen geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.
- Bijzondere voorzorgen
  - In geval van lever- of nierfunctiestoornis: verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling

indien zich ongewenste effecten voordoen.<sup>1</sup>

**Dosering:** 1 tablet 3 keer p.d. voor de maaltijd gedurende maximaal 8 weken

**Kostprijs:** € 10,43 voor 20 tabletten, € 34,99 voor 100 tabletten, niet terugbetaald op 1 september 2023

### paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® )

**Een vast combinatiepreparaat van paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® )**, hoofdstuk 8.2.4) is nu op de markt met als indicatie de **kortdurende** symptomatische **behandeling** van **milde tot matige pijn** (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

#### Commentaar van het BCFI

Of de voordelen van een vast combinatiepreparaat een meerwaarde bieden, is **twijfelachtig** en moet worden afgewogen tegen de **beperkte flexibiliteit in het aanpassen van de dosis**. Wat de veiligheid betreft, dient de voorkeur steeds uit te gaan naar preparaten met één enkel actief bestanddeel. Dit combinatiepreparaat geeft risico's op **ongewenste effecten van paracetamol en van NSAID's**. Bijzondere waakzaamheid is ook geboden met het oog op het intoxicatierisico bij toediening van een combinatiepreparaat met paracetamol, als de patiënt zich van die aanwezigheid van paracetamol niet bewust is en het combineert met andere dosissen paracetamol. Hetzelfde geldt voor het afzonderlijke gebruik van ibuprofen ( zie Folia juni 2023).

#### Werkzaamheid

- Een kleine studie (n = 135) heeft aangetoond dat de combinatie paracetamol + ibuprofen (1000 mg + 300 mg), toegediend om de 6 uur, tot 48 uur na het trekken van de wijsheidstanden efficiëntere pijnbestrijding bood dan een gelijkaardige, individueel genomen dosis paracetamol of ibuprofen. Het betreft hier een gunstig effect, aangetoond voor tandextractie, een bijzonder model van acute nociceptieve pijn, dat niet van toepassing is op alle soorten pijn.<sup>2</sup>

#### Veiligheid


- De contra-indicaties, ongewenste effecten, voorzorgen en interacties zijn vergelijkbaar met die van paracetamol (zie hoofdstuk 8.2.1) en van de NSAID's (zie hoofdstuk 9.1.) individueel.
- Zoals alle geneesmiddelen die NSAID's bevatten, mag ook dit combinatiepreparaat niet langer dan enkele dagen worden gebruikt. Het middel is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).
- Volwassenen ouder dan 65 jaar moeten voorzichtig zijn met het gebruik van ibuprofen wegens vaker voorkomende en ernstiger ongewenste effecten.

**Dosering:** 1 tot 2 twee tabletten per inname, maximaal 6 tabletten p.d., een behandeling langer dan 3 dagen wordt afgeraden.

**Kostprijs:** € 11,99 voor 32 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2023

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### Papaver somniferum (Dropizole® )

Papaver somniferum druppels voor oraal gebruik (Dropizole® ) , hoofdstuk 3.6.6, verdovende middelen) is een **tinctuur van onvermengde opium** met als indicatie de symptomatische behandeling van **ernstige diarree bij volwassenen** na het falen van andere behandelingen (synthese van de SKP). De SKP verduidelijkt dat de behandeling moet worden **gestart door een specialist** (bijvoorbeeld een oncoloog of een gastro-enteroloog). Dit geneesmiddel is onderworpen aan de reglementering inzake verdovende middelen. De SKP vermeldt geen enkele studie naar de werkzaamheid.



Het veiligheidsprofiel en de interacties zijn hetzelfde als voor de middelen op basis van opioïden<sup>1</sup>

#### Commentaar van het BCFI

Hier wordt een - gewoonlijk ongewenst - effect gebruikt als behandeling van diarree. Het gebruik van morfine in dit geval geeft een risico op de **bekende en vaak voorkomende ongewenste effecten** van morfine, in het bijzonder **verslaving** die wordt bevorderd door de vloeibare vorm.

#### Dosering :

- 5 tot 10 druppels 2 tot 3 keer p.d. (1 druppel stemt overeen met 0,5 mg morfine).
- Maximaal 20 druppels per keer en maximaal 120 druppels per dag.
- De dosering moet individueel worden aangepast om de laagst mogelijke werkzame dosis te bekomen, gedurende een zo kort mogelijke tijd.

**Kostprijs:** € 59,49 voor een flacon, niet terugbetaald op 1 oktober 2023

### Nieuwigheden in de oncologie

#### tucatinib (Tukysa®▼)

Le **tucatinib** (Tukysa®▼ hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een **proteïnekinase-inhibitor** van HER2 met als indicatie de combinatiebehandeling van **bepaalde gevorderde of gemetastaseerde borstkankers** na het falen van andere behandelingen (synthese van de SKP).

In een placebogecontroleerde studie leidde tucatinib, toegevoegd aan een bestaande combinatiebehandeling tot een **verlenging van de totale overleving met ongeveer 6 maanden**, maar ten koste van **ongewenste effecten die soms soms ernstig of invaliderend kunnen zijn**, met name gastro-intestinale stoornissen (inclusief gevallen met fatale afloop) en palmoplantaire erythrodysesthesie.<sup>1-3</sup>

**Dosering:** 1 tablet 2 keer p.d.

**Kostprijs:** € 4342 voor 84 tabletten van 150 mg, terugbetaald in a! op 1 oktober 2023

### Homeopathische nieuwigheden

#### Grifeel®

Grifeel® (hoofdstuk 20.4) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicatie de behandeling van **griepachtige symptomen** (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten **geen valabele evidentie** dat de **werkzaamheid** ervan beter is dan die van een placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018]. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid voor de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor de klassieke geneesmiddelen.

**Kostprijs:** € 17,95 voor 50 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2023.

### Nieuwe indicaties

#### baricitinib (Olumiant® ▼🔥🔥)

**Baricitinib** (Olumiant® ▼🔥🔥, oraal), een Januskinase-inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie juveniele**

**idiopathische artritis** vanaf de leeftijd van 2 jaar, als monotherapie of in combinatie met methotrexaat, bij patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor andere behandelingen (synthese van de SKP).

Baricitinib had bij volwassenen reeds als indicaties reumatoïde artritis, atopische dermatitis en alopecia areata. Het wordt terugbetaald in b! voor reumatoïde artritis en atopische dermatitis (zie voorwaarden en formulieren).<sup>1</sup>

In de studie over deze nieuwe indicatie bij kinderen deed zich een geval van longembolie voor dat verband zou houden met de behandeling.<sup>2</sup>

De bij inflammatoire aandoeningen gebruikte **Januskinase-inhibitoren** kunnen **ernstige ongewenste effecten veroorzaken** en mogen **enkel onder strikte voorwaarden worden voorgeschreven** (zie Folia van december 2022).

**Dosering:** 1 tablet van 2 of 4 mg één keer p.d., afhankelijk van het lichaamsgewicht.

**Kostprijs:** € 2399,20 voor een behandeling van 84 dagen, niet terugbetaald voor de indicatie juveniele idiopathische artritis op 1 oktober 2023.

## Terugbetalingen

### brolocizumab (Beovu®▼▼)

**Brolocizumab** (Beovu®▼▼, hospitaalgebruik, voor intravitreale injectie), gebruikt voor de **behandeling van choroidale neovascularisatie** die verband houdt met LMD en diabetisch macula-oedeem, wordt nu **terugbetaald in b!** bij deze indicaties (zie voorwaarden en formulieren).

**Kostprijs:** € 663, terugbetaald in b! op 1 oktober 2023

### remdesivir (Veklury®▼👤)

**Remdésivir** (Veklury®▼👤, hospitaalgebruik, voor intraveneuze toediening), dat voordien enkel te verkrijgen was via de strategische voorraad, is nu **beschikbaar via de klassieke distributie**, en wordt **terugbetaald in a! voor de behandeling van COVID-19** bij patiënten met pneumonie die aanvullend zuurstof krijgen, of voor personen die een risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19 (zie voorwaarden en formulieren). De Belgische aanbevelingen geven een zeer beperkte plaats aan remdesivir in de behandeling van COVID-19. Voor deze aanbevelingen, zie de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting [website KCE > Gebruik in een ambulante setting > Samenvatting voor huisartsen (versie 2023-03-14)] en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ziekenhuis-setting [website KCE > Gebruik in een ziekenhuis: Interim clinical guidance Sciensano (versie juli 2023)].

**Kostprijs:** € 488 voor een flacon, terugbetaald in a! op 1 oktober 2023.

## Stopzettingen van commercialisatie

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

### dextromethorfan 20mg/10ml (Tussimono®)

**Dextromethorfan 20mg/10 ml** siroop in zakjes (Tussimono®) is **niet langer beschikbaar**. Andere, lagere

sterktes zijn beschikbaar. Het BCFI herinnert eraan dat hoest meestal geen medicamenteuze behandeling vereist en **dat de werkzaamheid van antitussiva onvoldoende onderbouwd is**. Antitussiva zijn **gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en **af te raden bij kinderen van 6 tot 12 jaar** (zie de aanbevelingen van het FAGG van april 2013).

### estramustine (Estracyt®) en fotemustine (Muphoran®)

Estramustine (Estracyt®), gebruikt bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom<sup>1</sup>, en fotemustine (Muphoran®), gebruikt bij maligne melanoom met uitzaaiingen<sup>2</sup>, zijn niet langer beschikbaar.

### ipratropium nasaal (Rhinospray Loopneus®)

**Ipratropium voor nasaal gebruik** (Rhinospray Loopneus®) is **niet langer beschikbaar**. Er bestaat geen anticholinergicum meer als monopreparaat voor nasaal gebruik. De **plaats** van ipratropium in de behandeling van een loopneus was **zeer beperkt**. Het bestaat nog als combinatie met een vasoconstrictor (Otrivine Duo®). Bij een gewone verkoudheid is de plaats van vasoconstrictoren beperkt en het gebruik ervan moet worden beperkt tot 5 dagen. Sommige zijn gecontra-indiceerd voor kinderen (zie Plaatsbepaling nasale vasoconstrictoren). Bij allergische rinitis zijn corticosteroïden of nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica doeltreffend (zie Plaatsbepaling allergische rinitis).

### ofloxacin oraal (Ofloxacin EG®)

**Ofloxacin voor oraal gebruik** is **niet langer beschikbaar**. Het bestaat enkel nog voor oftalmologisch gebruik.

Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten **moet het gebruik van chinolonen sterk worden beperkt**.

Volgens BAPCOO hebben chinolonen nog hun plaats in de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, urethritis, *pelvic inflammatory disease (PID)* en orchi-epididymitis. Chinolonen kunnen ook worden gebruikt indien een antibioticum geïndiceerd is en in geval van penicilline-allergie, voor de behandeling van respiratoire infecties of diverticulitis (zie Plaatsbepaling chinolonen).

## 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

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- CRAT, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lecrat.fr/>

## Specifieke bronnen

### estramustine en fotemustine

1 Estracyt®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Muphoran®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### baricitinib

1 Olumiant®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Ramanan AV et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2

### itopride

1 Itoprom®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 DynaMed-Functional dyspepsia updated 6 June 2023. Consulté le 10 octobre

3 BMJ Best Practice-Assessment of dyspepsia-consulté le 10 octobre 2023

4 NICE-Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-functional-dyspepsia>

5 Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505

6 Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702. doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4.

7 Prokinetics for Functional Dyspepsia (Review). Pittayanon R. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD009431. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.

### paracetamol 500 mg + ibuprofen 150

1 Combophen®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Merry AF, Gibbs RD, Edwards J et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial, *Br J Anaesth* (2010 Jan) 104(1): 80-8. doi: 10.1093/bja/aep338.

### Grifeel®

1 Grifeel®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Papaver somniferum

1 Dropizole®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### tucatinib

1 Tukysa®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 *Med Lett Drugs Ther*. 2020 Nov 16;62(1611):182-4

3 Tucatinib (Tukysa®) et cancer du sein HER-2 positif, après échecs de plusieurs médicaments anti-HER-2. Allongement de la durée de vie, au prix de fréquents effets indésirables graves et d'interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (462) : 260-262

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Risico van alopecie met de nieuwe antimigrainemiddelen?

De voorbije jaren zijn in België een aantal nieuwe antimigrainemiddelen op de markt gekomen die allemaal onder de noemer van de **CGRP-antagonisten** geplaatst kunnen worden. Ze binden ofwel aan CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), ofwel aan de receptor waar CGRP op inwerkt. **Erenumab, fremanezumab en galcanezumab** zijn injecteerbare **monoklonale antilichamen** die worden gebruikt als profylactische behandeling van migraine. Het oraal toegediende **rimegepant** is geïndiceerd als profylaxe, maar ook voor de acute behandeling van migraineaanvallen.

In een **recent artikel van *La Revue Prescrire***<sup>1</sup> wordt gewezen op **gevallen van alopecie** tijdens het gebruik van CGRP-antagonisten. Als mechanisme voor de alopecie wordt een vasoconstrictorisch effect gesuggereerd.

- La Revue Prescrire verwijst naar een Amerikaanse publicatie met 2 case reports van alopecie na gebruik van erenumab (70 mg per maand, subcutaan). Het betrof twee vrouwen van 69 en 33 jaar bij wie de alopecie respectievelijk 3 maanden en 2 weken na starten van erenumab optrad. Bij één van de vrouwen verminderde de alopecie toen erenumab werd stopgezet, om opnieuw te verschijnen na starten van fremanezumab.
- La Revue Prescrire verwijst ook naar een studie op basis van de database FAERS, dit is de database van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) met alle spontane meldingen van ongewenste effecten voor alle geneesmiddelen in de Verenigde Staten. Het **aantal meldingen van alopecie** voor alle CGRP-antagonisten bleek **naar verhouding groter** te zijn dan het aantal alopeciemeldingen voor alle andere geneesmiddelen in de FAERS-database<sup>2</sup>. Men spreekt van een signaal van disproportionaliteit, wat betekent dat het ongewenst effect verband zou kunnen houden met het geneesmiddel.

Het **Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** ontving sinds 2019 **20 meldingen van alopecie** met CGRP-antagonisten: erenumab (n=10), galcanezumab (n=6), fremanezumab, (n=4); gemiddelde leeftijd: 35 jaar; enkel vrouwen. In de meeste gevallen was de evolutie niet bekend (n=11) of was er geen verbetering op het ogenblik van de melding (n=6). In twee gevallen werd een verbetering vastgesteld bij stopzetting van de behandeling; in één geval werd de behandeling voortgezet op het ogenblik van de melding. Het centrum ontving geen meldingen voor rimegepant (situatie op 01/10/2023), maar dit middel is recenter gecommercialiseerd dan de 3 andere CGRP-antagonisten.

Gezien het nog beperkte aantal gemelde gevallen van alopecie en het feit dat andere oorzaken de alopecie zouden kunnen verklaren, zijn er studies nodig om dit risico te bevestigen.

**In de praktijk:** stelt u alopecie vast bij een patiënt behandeld met een CGRP-antagonist, overweeg de rol van de CGRP-antagonist, naast andere mogelijke oorzaken [zie ook *Folia juli 2016* over alopecie en geneesmiddelen].

### Specifieke bronnen:

1 Erénomab et autres anti-CGRP : alopecies. *La Revue Prescrire* 2023 ; 43 : 587

2 Alopecie as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review. *Cephalalgia* 2023;43(2):3331024221143538. doi: 10.1177/03331024221143538.

### Specialiteitsnamen:

- Erenumab: Aimovig® (Repertorium)
- Fremanezumab: Ajovy® (Repertorium)
- Galcanezumab: Emgality® (Repertorium)
- Rimegepant: Vydura® (Repertorium)

## Colofon

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

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

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

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.