

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2018

### NIEUWS

Deze maand in de Folia

De herziene hypertensierichtlijn van de American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA): enkele punten in klinisch perspectief

Er is volgens het BCFI op dit ogenblik onvoldoende evidentie dat de toename in het aantal patiënten dat volgens de nieuwe criteria van de Amerikaanse ACC/AHA-hypertensierichtlijn zou moeten behandeld worden, een evenredige winst in gezondheid zou opleveren.

### FOCUS

De Transparantiefiches: een update

In dit artikel worden een aantal vermeldenswaardige nieuwigheden besproken rond volgende Transparantiefiches: 'CVA: secundaire preventie', 'migraine', 'maagklachten'.

Aanpak van plaque psoriasis (bijgewerkt op 22/10/2019)

In dit artikel wordt de plaats besproken van lokale behandelingen (vooral emolliëntia, corticosteroiden, vitamine D-analogen en salicylzuur), lichttherapie en systemische behandelingen (voornamelijk methotrexaat, eventueel ciclosporine, acitretine, apremilast of biologische middelen) bij plaque psoriasis.

Corticosteroiden bij acute keelpijn

Een eenmalige dosis systemische corticosteroiden bij acute keelpijn lijkt in de meeste gevallen relatief veilig maar heeft slechts een klein symptomatisch effect. Daarom is dit vooral bij ouderen en patiënten met comorbiditeiten af te raden.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- nonacog gamma
- sarilumab

#### Nieuwigheden in de oncologie

- olaratumab

#### Schrappingen

- barnidipine en nitrendipine
- oxacilline
- gecombineerd vaccin hepatitis A + buiktyfus
- laaggedoseerd capsäicine

#### Andere wijzigingen

- terugbetaling benzylpenicilline

## **GENEESMIDDELENBEWAKING**

Probiotica op basis van *Saccharomyces boulardii* (het geneesmiddel Enterol® en diverse voedingssupplementen): nu gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie

Nieuws

## Deze maand in de Folia

Vanaf nu verschijnt de jaarlijkse update van de Transparantiefiches gespreid over drie Folia-nummers. Deze updates bieden de mogelijkheid om in een paar paragrafen geïnformeerd te worden over recente gegevens rond belangrijke topics. In dit nummer worden voor de Transparantiefiches CVA: secundaire preventie, Migraine en Maagklachten een aantal vermeldenswaardige nieuwigheden besproken. Voor de fiches Jicht, Mictieklachten bij mannen (BPH), Osteoporose en Rookstop zijn er geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Voor een aantal frequent voorkomende aandoeningen is het nuttig na verloop van tijd de medicamenteuze aanpak opnieuw te evalueren en een stand van zaken te formuleren. In dit nummer van de Folia gebeurt dit voor plaque psoriasis. Wat de aanpak in de eerste lijn betreft (de lokale behandeling) is er niet zoveel gewijzigd sinds de Folia van juni 2006 dit onderwerp behandelde. De specialistische systemische aanpak daarentegen kende sindsdien een ruime uitbreiding van mogelijkheden.

Er is een grote impact op het aantal patiënten dat zou moeten behandeld worden voor hypertensie, als men de nieuwe criteria in de Amerikaanse ACC/AHA-hypertensierichtlijn volgt. Het is de vraag of dit in verhouding staat met de gezondheidswinst die men erdoor mag verwachten. Daarom toch een aantal belangrijke kanttekeningen bij deze hypertensierichtlijn in dit Folia-nummer.

Focus

## De Transparantiefiches: een update

Voortaan zullen de updates van de Transparantiefiches 3 maal per jaar verschijnen in de Folia: in februari (de fiches jicht, maagklachten, mictieklachten bij mannen (BPH), migraine, osteoporose, rookstop, CVA: secundaire preventie), in juni (de fiches ADHD, angststoornissen, neuropathische pijn, obesitas, slapeloosheid, voorkamerfibrillatie, zona) en in oktober (de fiches dementie, dermatomycosen, diabetes type 2, fluor vaginalis, incontinentie voor urine, seizoensgebonden allergische rhinitis (hooikoorts)).

### CVA: secundaire preventie

Een cohortstudie geeft aan dat stopzetten van langdurig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur gepaard gaat met een stijging van het cardiovasculaire risico met 37% ten opzichte van een voortgezet gebruik. De stopreden zou deze stijging ten dele kunnen verklaren en anderzijds valt het beschermend effect waarvoor het genomen werd bij stopzetten natuurlijk weg.

In een cohortstudie werd gevonden dat het stopzetten van langdurig gebruikt acetylsalicylzuur aan lage dosis gepaard gaat met een stijging van het cardiovasculaire risico met 37% ten opzichte van degenen die acetylsalicylzuur niet stopten, ongeacht de indicatie (primaire of secundaire preventie). Het risico steeg kort na het stoppen en leek niet te verminderen in de tijd. In deze Zweedse cohortstudie werden meer dan 600.000 therapietrouwe acetylsalicylzuurgebruikers (80-160 mg) gedurende 3 jaar gevolgd. Wanneer men enkel de patiënten in secundaire preventie beschouwt (waaronder patiënten met doorgemaakt CVA), zag men voor elke 36 patiënten die acetylsalicylzuur stopten 1 bijkomend cardiovasculair event per jaar ten opzichte van degenen die acetylsalicylzuur niet stopten<sup>1-3</sup>. De precieze reden van het stoppen is in deze observationele studie niet bekend, maar het was niet omwille van acute bloeding of een dringende ingreep.

Op basis van deze studie besluiten de auteurs dat lage dosis acetylsalicylzuur levenslang moet worden voortgezet bij patiënten die het goed verdragen. Er zijn echter enkele kanttekeningen te maken.

- Een causaal verband kan in een observationele studie nooit met zekerheid aangenomen worden. De stopreden op zich zou de risicostijging (gedeeltelijk) kunnen verklaren: bijvoorbeeld een verslechtering van de algemene toestand.
- Alvorens te besluiten dat acetylsalicylzuur bij geen enkele patiënt gestopt mag worden, zou dit ook moeten onderzocht worden in gerandomiseerde studies.
- De risicotoename in deze studie was van dezelfde grootte-orde als de vermindering van het risico dat men ziet na het starten van acetylsalicylzuur, wat suggereert dat het beschermend effect verdwijnt na het stoppen. De discussie of er bij het stoppen van acetylsalicylzuur ook een rebound effect optreedt kan uit deze studie niet met zekerheid opgemaakt worden.

### Migraine

Een RCT toonde voor melatonine een grotere werkzaamheid in de preventie van migraine dan (laagedoseerd) amitriptyline. De studie heeft haar beperkingen en laat niet toe de juiste plaats van melatonine in de preventie van migraine te bepalen.

Een preventieve behandeling met kortwerkend melatonine 3 mg per dag gedurende 12 weken, gaf in een placebogecontroleerde, dubbelblinde RCT (n= 196) in Brazilië een grotere vermindering van het aantal dagen met migraine in vergelijking met placebo en met amitriptyline 25 mg per dag<sup>4-6</sup>. Het eindpunt 'vermindering met 50% van het aantal dagen met migraine' werd bereikt bij 54% van de patiënten in de melatoninegroep versus bij 39% in de amitriptylinegroep en 20% in de placebogroep (statistisch significant). Ongewenste effecten traden meer op met amitriptyline dan met melatonine. In België is uitsluitend langwerkend melatonine beschikbaar in tabletten van 2 mg met als enige indicatie slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar. Het zou ook relevanter geweest zijn om melatonine te vergelijken met de dosis amitriptyline die gebruikelijk is bij de preventie van migraine (30 tot 150 mg) of met propranolol, de eerstekeuzebehandeling in deze indicatie.

### Maagklachten

Het is onduidelijk of patiënten met GERD (gastro-oesofageale refluxziekte) die doorbraaksymptomen vertonen tijdens PPI gebruik, gebaat zijn met het toevoegen van een antacidum + alginaat<sup>7</sup>.

Een recente RCT bij 236 deelnemers met GERD zonder ernstige endoscopische letsels, die ondanks dagelijks PPI gebruik nog last

hadden van zuurbranden of reflux, kon geen voordeel aantonen van het toevoegen van een antacidum + alginaat in vergelijking met placebo. Er was wel een grote placeborespons (48%). Deze resultaten zijn niet consistent met 2 eerdere, kleine RCT's<sup>7-9</sup> waarin wel een statistisch significant voordeel van een antacidum + alginaat werd vastgesteld. De inconsistentie van deze studieresultaten is mogelijk te wijten aan de diversiteit van de geïnccludeerde populatie (verschillende graden van ernst van GERD) of aan een probleem met de kwaliteit van de studies.

### **Jicht, Mictieklachten bij mannen (BPH), Osteoporose, Rookstop**

Over deze onderwerpen verschenen geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

### **Referenties**

- 1 Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. url: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/136/13/1183.full.pdf>.
- 2 Orciari A. Aspirin Discontinuation Tied to Increased Risk for CV Events. *Physician's First Watch* 2017. Comment on: Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. , url: <https://www.jwatch.org/fw113363/2017/09/26/aspirin-discontinuation-tied-increased-risk-cv-events>.
- 3 Gore J. The Consequences of Stopping Low-Dose Aspirin. *NEJM J Watch* 2017. Comment on: Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. url: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/136/13/1183.full.pdf>.
- 4 Joly L. Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen? *Minerva* 2017;16:115-8. url: <https://www.minerva-ebp.be/NL/Article/2111>.
- 5 Joly L. La mélatonine en prévention des crises de migraine? *Minerva* 2017;16:115-8. Comment on: Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32., url: <https://www.minerva-ebp.be/FR/Article/2112>.
- 6 Goncalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32, Oct. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165014>.
- 7 Johnson DA. Adding Alginates to PPIs for Breakthrough GERD Symptoms. *NEJM J Watch* 2017, May 31. Comment on: Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;45:1524-33. , url: <https://www.jwatch.org/na44216/2017/05/31/adding-alginates-ppis-breakthrough-gerd-symptoms>.
- 8 Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;45:1524-33. url: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14064>.
- 9 Reimer C, Lodrup AB, Smith G, et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:899-909, Apr. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26909885>.

Focus

## Aanpak van plaque psoriasis (bijgewerkt op 22/10/2019)

Plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*) is een chronische, auto-immune, erythematosquameuze huidziekte waarvoor de beschikbare behandelingen louter symptomatisch zijn. De basis van de aanpak van psoriasis berust op het aanbrengen van emolliëntia en een lokale behandeling met corticosteroiden, al of niet geassocieerd aan vitamine D-analogen. Salicylzuur heeft een plaats als adjuvans bij de behandeling van hyperkeratose, vooral bij psoriasis van de hoofdhuid. Bijkomend verhoogt salicylzuur de huidpenetratie van de corticosteroiden. Preparaten op basis van teer hebben slechts een zeer beperkte plaats en dithranol wordt niet meer aanbevolen. Indien lokale behandeling onvoldoende doeltreffend is, of indien de te behandelen oppervlakte groot is, kan men kiezen voor lichttherapie (eerste keuze: UV-B-stralen). Bij matige tot ernstige psoriasis is methotrexaat de eerstekeuzebehandeling. Ciclosporine is een alternatief. Bij onvoldoende antwoord of contra-indicatie kan een biologisch middel (of apremilast) gebruikt worden. Sommige recente (2019) aanbevelingen duiden, onder de biologische middelen, bepaalde moleculen als eerste keuze aan. Het BCFI is van mening dat de gegevens waarop deze claims zijn gebaseerd, een dergelijke keuze niet toelaten. Orale corticosteroiden hebben geen plaats bij de behandeling van psoriasis.

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte, die ongeveer 1 tot 3 % van de Europese populatie treft. Plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*) is de meest voorkomende vorm van psoriasis, die 90 % van de patiënten treft en gekenmerkt wordt door episodes van exacerbatie en remissie<sup>2</sup>.

De medicamenteuze behandeling van plaque psoriasis is symptomatisch en heeft als doel de omvang van huidlaesies te verminderen. Geen enkele behandeling laat definitieve genezing toe of heeft een effect op de langetermijnevolutie van deze aandoening. Het is aangewezen de patiënt te verwijzen naar een specialist wanneer een behandeling moet gestart worden bij een kind, wanneer de lokale behandeling ondoeltreffend is en wanneer het gaat om matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis.<sup>2,3</sup>

In dit artikel wordt alleen de aanpak van plaque psoriasis besproken.

### Lokale behandeling

#### Emolliëntia

Regelmatig aanbrengen van emolliëntia (meestal hydrofiele crèmes op basis van glycerol, cetomacrogol of ureum) maar ook vette crèmes zoals bijvoorbeeld koelzalf (syn. cold cream) vormt de basis van de aanpak van psoriasis, ongeacht de gebruikte medicamenteuze behandeling, en dit zowel tijdens exacerbatie- als tijdens remissieperiodes. Het doel ervan is de huid te hydrateren, de huidbarrière te versterken, en jeuk en huidschilfering te verminderen. Hoewel de aanbeveling om emolliëntia te gebruiken bij de behandeling van psoriasis vooral berust op ervaring in de praktijk, is hun gebruik gerechtvaardigd gezien het zeer beperkte risico van ongewenste effecten en gezien de te verwachten winst; ze zouden de nood aan corticosteroiden verminderen in geval van lichte psoriasis. De keuze van het emolliens gebeurt voornamelijk in functie van de voorkeur van de patiënt en de lokalisatie van de laesies. Het emolliens moet ten minste één uur na de actieve lokale behandeling worden aangebracht.<sup>2,4,5,6</sup>

#### Corticosteroiden

Lokale corticosteroiden blijven de eerste keuze als lokale medicamenteuze behandeling.<sup>2,3</sup> De werkzaamheid van lokale corticosteroiden in monotherapie bij de behandeling van plaque psoriasis bij volwassenen is bewezen. De evidentie van werkzaamheid bij langdurig gebruik is beperkt. Studies over hun gebruik bij kinderen ontbreken.<sup>2,6,7</sup>

De keuze van de sterkte van het te gebruiken corticosteroid (zie Nota bij hoofdstuk 15.2. in het Repertorium) hangt voornamelijk af van de leeftijd van de patiënt en de lokalisatie van de huidlaesies. De stapsgewijze lokale behandeling van plaque psoriasis wordt verderop toegelicht.

Bij lokale applicatie is een risico van optreden van lokale en systemische ongewenste effecten niet uit te sluiten (zie hoofdstuk 15.2. in het Repertorium). Dit risico verhoogt vooral met de duur van de behandeling en de uitgebreidheid van de te behandelen laesies. Indien de hieronder besproken dosering strikt nageleefd wordt, is dit risico beperkt.<sup>2</sup>

#### Vitamine D-analogen

Met vitamine D-analogen in monotherapie is de werkzaamheid bij de behandeling van plaque psoriasis bij volwassenen eveneens bewezen. De evidentie van werkzaamheid bij langdurig gebruik is beperkt. Gezien hun effect pas laattijdig optreedt, worden ze

vaak geassocieerd aan een corticosteroid (zie hoofdstuk 15.7. in het Repertorium). Vitamine D-analogen lijken niet werkzaam dan de sterk werkzame (bv. betamethasonvaleraat) en zeer sterk werkzame corticosteroiden (bv. betamethasondipropionaat).<sup>2,4</sup> Ze geven lokale ongewenste effecten zoals irritatie en een branderig gevoel.<sup>4</sup> Het risico van optreden van ongewenste effecten op korte termijn is hoger met vitamine D-analogen dan met een sterk werkzaam corticosteroid. Aangezien de meeste studies echter van korte duur zijn, is dit risico op lange termijn onbekend. Studies over het gebruik van vitamine D-analogen bij kinderen ontbreken.<sup>2</sup>

Een vitamine D-analoog en een corticosteroid worden frequent geassocieerd, vooral om psoriasis ter hoogte van de ledematen en romp te behandelen. De doeltreffendheid van de associatie lijkt superieur aan deze van een corticosteroid in monotherapie. De associatie van een corticosteroid en een vitamine D-analoog vermindert de ongewenste effecten van deze laatste.<sup>2</sup> De enige vaste associatie die als specialiteit beschikbaar is, bestaat uit calcitriol en betamethasondipropionaat, een zeer sterk werkzaam corticosteroid dat zelden in associatie wordt aanbevolen (zie verder).

**Tabel 1. Relatieve werkzaamheid van corticosteroiden en vitamine D-analogen, uitgedrukt in SMD**

Vergeleken behandelingen	SMD (95%-BI)
Sterk werkzame corticosteroiden vs placebo	-0,89 (-1,06 tot -0,72)
Zeer sterk werkzame corticosteroiden vs placebo	-1,56 (-1,87 tot -1,26)
Tacalcitol vs placebo	-0,73 (-1,09 tot -0,37)
Calcitriol vs placebo	-0,92 (-1,54 tot -0,29)
Calcipotriol vs placebo	-0,96 (-1,15 tot -0,77)
Calcipotriol vs betamethasondipropionaat	0,43 (0,28 tot 0,58)
Tacalcitol vs betamethasonvaleraat	0,41 (0,09 tot 0,74)
Calcipotriol vs betamethasonvaleraat	-0,12 (-0,26 tot 0,02)
Calcipotriol + betamethasondipropionaat vs placebo	-1,44 (-1,76 tot -1,12)
Calcipotriol + betamethasondipropionaat vs betamethasondipropionaat alleen	-0,40 (-0,52 tot -0,27)
Calcipotriol + clobetasolpropionaat vs clobetasolpropionaat alleen	-0,69 (-1,22 tot -0,15)
Calcipotriol + betamethasondipropionaat vs clobetasolpropionaat; n = 122)	0,45 (0,09 tot 0,81)
Associatie corticosteroid + vitamine D-analoog vs vitamine D-analoog alleen	/

\* SMD : Standardised Mean Difference, gecombineerd primair eindpunt met scores van meerdere schalen (IAGI of IGA, TSS, PASI, PAgI of PGA).

## Salicylzuur

Laag gedoseerd salicylzuur voor lokaal gebruik kan worden geassocieerd aan een corticosteroid om de huidpenetratie (en dus de werkzaamheid) van het corticosteroid te verhogen. Het wordt ook gebruikt in hogere doses om hyperkeratose te behandelen, onder andere op de hoofdhuid. Langdurig gebruik of gebruik van hoge concentraties van salicylzuur kan huidirritatie veroorzaken. Evaluatie van de doeltreffendheid van de behandeling na gebruik gedurende twee weken wordt aanbevolen.<sup>2</sup>

## Preparaten op basis van teer

Magistrale preparaten op basis van teer (hydrofiële crème aan 5 %, 10 % of 20 % saponinekoolteer) werden voorgesteld bij de behandeling van psoriasis van de hoofdhuid, in geval van hyperkeratose. Hun werkingsmechanisme is niet duidelijk; ze zouden anti-inflammatoire eigenschappen hebben, de jeuk verzachten en de dikte van de schilferige laag reduceren.<sup>2</sup> De evidentie van werkzaamheid van deze preparaten is beperkt; ze zijn niet doeltreffender dan placebo bij de behandeling van psoriasis van de hoofdhuid (respons rate respectievelijk 19% en 18%, eindpunt: IAGI-schaal).<sup>2,6,8</sup> Teer heeft een onaangename geur, veroorzaakt een bruine verkleuring van textiel en is fotosensibiliserend. Vermoedens van een carcinogeen effect, vastgesteld in dierstudies, werden niet bevestigd bij de mens.<sup>2</sup> Preparaten op basis van teer zijn zeker geen eerste keuze bij hyperkeratose van de hoofdhuid, hun gebruik is af te raden.

## Dithranol

Wegens zijn ongewenste effecten (bruine verkleuring van de huid, het haar, de nagels en textiel, huidirritatie) en de instabiliteit van de magistrale bereiding (snelle oxidatie) wordt dithranol niet meer aanbevolen.<sup>2</sup>

## Stappenplan van de lokale behandeling van plaque psoriasis <sup>2,3,7</sup>

De lokale behandeling van plaque psoriasis gebeurt dikwijls stapsgewijze. De keuze van de aanvangsbehandeling gebeurt in functie van de lokalisatie van de plaques, de leeftijd van de patiënt en de ernst van de aandoening. Deze aanbevelingen berusten vooral op deze van het *Nederlands Huisartsen Genootschap Standaarden (NHG Standaarden)* en het *National Institute for Health and*

Care Excellence (NICE).

### Volwassenen

- **Plaques ter hoogte van het gelaat, de huidplooiën of de geslachtsdelen:**
  - **Stap 1:** matig werkzaam corticosteroïd (zie hoofdstuk 15.2.3. in het Repertorium), 1 maal per dag gedurende 4 weken.
  - **Stap 2:** matig werkzaam corticosteroïd 's avonds + vitamine D-analoog 's morgens (of vaste associatie 1 maal per dag 's avonds), gedurende 4 weken.
- **Plaques ter hoogte van de hoofdhuid:**
  - **Stap 1:** sterk werkzaam corticosteroïd (zie hoofdstuk 15.2.2. in het Repertorium), bijvoorbeeld onder vorm van lotion of oplossing, 1 maal per dag gedurende 4 weken. Bij hyperkeratose: sterk werkzaam corticosteroïd + salicylzuur, 1 maal per dag tot verdwijning van de hyperkeratotische zones.
  - **Stap 2:** sterk werkzaam corticosteroïd 's avonds + vitamine D-analoog 's morgens (of vaste associatie 1 maal per dag 's avonds), gedurende 4 weken.
  - **Stap 3:** zeer sterk werkzaam corticosteroïd (zie hoofdstuk 15.2.1. in het Repertorium) 1 maal per dag gedurende 4 weken. Eventueel, in geval van persisterende laesies: sterk werkzaam corticosteroïd onder occlusie, gedurende maximaal 2 weken.
- **Plaques gelokaliseerd ter hoogte van de ledematen en romp :**
  - **Stap 1:** sterk werkzaam corticosteroïd (zie hoofdstuk 15.2.2. in het Repertorium), 1 maal per dag gedurende 4 weken.
  - **Stap 2:** sterk werkzaam corticosteroïd 's avonds + vitamine D-analoog 's morgens (of vaste associatie 1 maal per dag 's avonds), gedurende 4 weken.
  - **Stap 3:** zeer sterk werkzaam corticosteroïd (zie hoofdstuk 15.2.1. in het Repertorium) 1 maal per dag gedurende 4 weken. Eventueel, in geval van persisterende laesies: sterk werkzaam corticosteroïd onder occlusie, gedurende maximaal 2 weken.

### Kinderen

- **Ongeacht de lokalisatie van de plaques :**
  - **Stap 1:** matig werkzaam corticosteroïd, 1 maal per dag gedurende 4 weken.
  - **Stap 2:** matig werkzaam corticosteroïd 's avonds + vitamine D-analoog 's morgens (of vaste associatie 1 maal per dag 's avonds), gedurende 4 weken.

**Nota:** Salicylzuur geassocieerd aan de lokale behandeling in het kader van hyperkeratose, kan ook gebruikt worden op andere plaatsen dan de hoofdhuid.

Een evaluatie van de doeltreffendheid van de (nieuwe) behandeling na 4 weken, en na 2 weken in geval van applicatie van een corticosteroïd onder occlusie (risico van systemische ongewenste effecten) of salicylzuur (op lange termijn irriterend), wordt aanbevolen.

Indien de laesies goed reageren op de behandeling, wordt aanbevolen over te gaan tot een intermitterend behandelingsschema waarbij de lokale behandeling toegepast wordt aan de minimale frequentie voor de stabilisatie van de laesies. Wanneer de lokale behandeling onvoldoende doeltreffend is of in geval van matige tot ernstige psoriasis, kan men kiezen voor lichttherapie of een systemische behandeling. In dit geval moet de patiënt verwezen worden naar een specialist.<sup>2,13</sup>

### Lichttherapie

Lichttherapie is aangewezen voor de tweedelijnsbehandeling van matig tot ernstige vormen van psoriasis. Behandeling met UV-B-stralen is de eerste keuze. Bij onvoldoende respons of snel herval zal men kiezen voor PUVA-therapie, gebaseerd op de inname van psoralenen (methoxsaleen) gevolgd door bestraling met UV-A-stralen. Methoxsaleen is in België niet meer beschikbaar (zie hoofdstuk 15.7.5.). Het kan ingevoerd worden vanuit Frankrijk of Duitsland.

Deze behandelingen moeten voorgeschreven en gevolgd worden door een dermatoloog. PUVA-therapie is geassocieerd aan een verhoogd risico van huidkankers, en dit geldt waarschijnlijk ook voor UV-B-bestraling. Andere mogelijke ongewenste effecten zijn: erytheem dat ernstig kan zijn, een branderig gevoel of blaren.<sup>2</sup>

### Systemische behandeling

Een systemische behandeling kan in de tweede lijn overwogen worden bij matige tot ernstige psoriasis wanneer de lokale behandelingen en/of de lichttherapie onvoldoende doeltreffend zijn of gecontra-indiceerd, of in geval van snel herval<sup>2,3,9</sup>. Een systemische behandeling bestaat uit niet-biologische moleculen die meestal oraal worden toegediend (immunosuppressiva, acitretine) of biologische middelen die geïnjecteerd worden.

## Niet-biologische moleculen

- **Methotrexaat** aan lage dosis is de **eerste keuze** voor de systemische behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis die slecht reageren op lokale behandelingen en/of lichttherapie. De werkzaamheid van methotrexaat neemt toe met de duur van de behandeling, wat het interessant maakt voor de basisbehandeling van psoriasis op langere termijn. Methotrexaat heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge en is verantwoordelijk voor soms ernstige ongewenste effecten zoals hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit, beenmergplasie, gastroduodenaal ulcus en zeer zelden anafylactische reacties (zie hoofdstuk 13.2.1. in het Repertorium). Inname van foliumzuur (4 à 10 mg éénmaal per week, minstens 24 uur na inname van methotrexaat, of 1 mg per dag), gebruik van de laagst mogelijke effectieve dosis (één wekelijkse dosis, zie Folia november 2017) en strikte monitoring laten toe deze ongewenste effecten te verminderen.<sup>2,3</sup>
- **Ciclosporine** kan een alternatief zijn voor methotrexaat wanneer dit gecontra-indiceerd is of slecht verdragen wordt.<sup>2,3</sup> Het wordt ook gebruikt wanneer een snel therapeutisch effect gewenst is.<sup>3</sup> Ciclosporine is een immunosuppressivum met nauwe therapeutisch-toxische marge en is verantwoordelijk voor soms ernstige ongewenste effecten, onder andere een vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, het ontstaan van lymfomen en andere kankers, vooral huidkanker, nefrotoxiciteit, hypertensie of hirsutisme (zie hoofdstuk 12.3.1.4. in het Repertorium).
- **Acitretine** (een synthetisch derivaat van vitamine A, zie hoofdstuk 15.7.4. in het Repertorium), wordt vooral gebruikt bij specifieke vormen van psoriasis, zoals pustuleuze psoriasis of *psoriasis erythroderma*. Bij plaque psoriasis is acitretine vooral voorbehouden voor ernstige gevallen bij falen of contra-indicatie voor methotrexaat of ciclosporine.<sup>2,10</sup> De ongewenste effecten van acitretine zijn talrijk en bestaan voornamelijk uit schilfering van de huid en de mucosae, haarverlies, cheilitis, ingegroeide nagel, pyogene granulomen, fototoxiciteit, conjunctivitis, leveraantasting en hypertriglyceridemie. Daarenboven is acitretine sterk teratogeen (zie verder).
- **Apremilast** (een immunomodulator, zie hoofdstuk 12.3.2.6.2. in het Repertorium) is ook aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis. De ervaring met deze molecuul is nog beperkt en vergelijkende gegevens over de doeltreffendheid ervan ontbreken. Hierdoor is de plaats van apremilast bij de systemische behandeling van psoriasis onduidelijk.<sup>10</sup> Apremilast kan een alternatief zijn voor de biologische middelen wanneer subcutane of intraveneuze toediening niet gewenst is.<sup>3</sup> De behandeling is duur en wordt terugbetaald volgens hoofdstuk IV onder strikte voorwaarden, vooral bij falen, intolerantie of contra-indicatie voor lichttherapie, methotrexaat of ciclosporine (zie Folia februari 2016). De ongewenste effecten van apremilast zijn vooral gastro-intestinale (nausea, diarree) en psychische (suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag) stoornissen.
- **Dimethylfumaraat** (Skilarence®, hoofdstuk 12.3.2.4.2.) kan ook gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen maar de plaats ervan is niet duidelijk, gezien de nog zeer beperkte ervaring en het gebrek aan studiegegevens over de doeltreffendheid op lange termijn en vergeleken met andere behandelingen (zie Recente informatie november 2018).<sup>11</sup> De ongewenste effecten van dimethylfumaraat zijn een verhoogde vatbaarheid voor infecties, warmte-opwellingen, gastro-intestinale stoornissen, huidreacties, lymfopenie, nierstoornissen en verhoging van de leverenzymen.
- Systemische corticosteroïden hebben geen plaats bij de behandeling van psoriasis.

## Biologische middelen

Biologische middelen zijn aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige vormen van psoriasis en wanneer de oraal toegediende moleculen onvoldoende doeltreffend zijn, slecht verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn. De biologische middelen die behandeling van matige tot ernstige psoriasis als indicatie hebben, zijn de volgende.

- **Etanercept, adalimumab, certolizumab en infliximab**: TNF-inhibitoren.
- **Ustekinumab, secukinumab en ixekizumab, brodalumab, guselkumab en risankizumab** : monoklonale antilichamen gericht op verschillende interleukines.

De werkzaamheid van deze middelen is bewezen.<sup>3</sup> De nieuwe Franse<sup>10</sup> en Britse<sup>12</sup> aanbevelingen (respectievelijk 2019 en 2017) duiden, onder de biologische middelen, bepaalde moleculen als eerste keuze aan, in tegenstelling tot de aanbevelingen van de American Academy of Dermatology (2019).<sup>13</sup>

Het BCFI duidt geen bepaald biologisch middel als eerste keuze aan omdat het van mening is dat, ondanks enkele veelbelovende studies, grotere studies die de doeltreffendheid onderling vergelijken en een langere gebruikservaring nodig zijn om deze keuzes te maken.

Er dient aandacht besteed te worden aan de ongewenste effecten van deze moleculen, met name allergische reacties die soms

ernstig kunnen zijn, urticaria, reacties op de injectieplaats en verhoogde vatbaarheid voor infecties. Een risico van maligne aandoeningen kan niet uitgesloten worden [zie Repertorium hoofdstukken 12.3.2.1. en 12.3.2.2.]. Daarenboven dient rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van deze behandelingen.

### **Behandeling van plaque psoriasis tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding** <sup>9-14</sup>

De behandeling van psoriasis tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding vereist het advies van een specialist.

### **Bronnen**

- 1** Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-385. (doi: 10.1038/jid.2012.339).
- 2** NHG Standaarden. Psoriasis. 2014. Online via:<https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/psoriasis>
- 3** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis : assessment and management. Clinical Guideline. 2012. Online via: [www.nice.org.uk/guidance/cg153](http://www.nice.org.uk/guidance/cg153)
- 4** Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3). (doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3).
- 5** British National Formulary. Psoriasis. Laatste keer online geraadpleegd op 2 januari 2018.
- 6** M. Tijssen. Lokale behandeling psoriasis vulgaris. *Geneesmiddelenbulletin.* 2011 ; 73-80.
- 7** Psoriasis. Formularium Ouderenzorg. Farmaka
- 8** Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology.* 2013; 168(5):954-67. (doi: 10.1111/bjd.12276).
- 9** M. Tijssen. Systemische behandeling van psoriasis vulgaris. *Geneesmiddelenbulletin.* 2011; 121-132.
- 10** F. Amatore et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology,* 2019 ; 33 : 464-483. doi: 10.1111/jdv.15340.
- 11** Nieuw geneesmiddel: dimethylfumaraat bij psoriasis. *Geneesmiddelen Bulletin,* 2019. Consulté en ligne:<https://www.ge-bu.nl/artikel/nieuw-geneesmiddel-dimethylfumaraat-bij-psoriasis?query=psoriasis>
- 12** C.H. Smith et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 . *British Journal of Dermatology,* 2017 ; 177 : 628–636. DOI 10.1111/bjd.15665
- 13** A. Menter et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 2019; 80: 1029-1072
- 14** Samenvatting van de Kenmerken van het Product van de verschillende moleculen
- 15** Briggs GG, Freeman RK. *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation,* 10ième édition: version électronique.
- 16** Lareb: [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC\\_Middelen\\_bij\\_psoriasis](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Middelen_bij_psoriasis) en [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC\\_Middelen\\_bij\\_psoriasis1](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Middelen_bij_psoriasis1)
- 17** LactMed: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.

Focus

## Corticosteroiden bij acute keelpijn

Het effect van een eenmalige dosis systemische corticosteroiden bij acute keelpijn werd bestudeerd in een Britse RCT in de eerste lijn<sup>1</sup> en een systematische review en meta-analyse in de eerste en tweede lijn<sup>2</sup>. De studies werden meestal uitgevoerd met dexamethason oraal. Het gebruik van een eenmalige dosis systemische corticosteroiden heeft mogelijk een beperkt symptomatisch effect bij acute keelpijn. Toch kan volgens het BCFI dit beleid niet aangemoedigd worden. Het effect op de symptomen is immers beperkt en er zijn geen effecten op eindpunten zoals werkverlet. Er is onvoldoende evidentie dat het toedienen van corticosteroiden het gebruik van antibiotica vermindert. Hoewel in de studies de toediening van een eenmalige dosis systemische corticosteroiden niet geassocieerd was aan belangrijke ongewenste effecten, is voorzichtigheid toch geboden, voornamelijk bij oudere patiënten die werden uitgesloten van de studies.

In een recente gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie (RCT), uitgevoerd in de eerste lijn in Engeland en gepubliceerd in *JAMA*<sup>1</sup>, werd de werkzaamheid van orale corticosteroiden bij acute keelpijn (in de studie gedefinieerd als acute symptomen van keelpijn en pijn bij slikken sinds maximum 7 dagen) onderzocht. De studie is extrapolbaar naar de klinische praktijk in de eerste lijn omdat ze werd uitgevoerd in de eerste lijn en bij patiënten waarbij het niet nodig geacht werd onmiddellijk antibiotica toe te dienen.

Na een eenmalige toediening van dexamethason 10 mg oraal, hadden na 24 uur 22,6% van de patiënten in de dexamethasongroep en 17,7% in de placebogroep geen keelpijn meer (niet significant verschil). Na 48 uur was dit verschil significant: 35,4% in de dexamethasongroep en 27,1% in de placebogroep (*number needed to treat* of NNT= 12). Er was geen significant verschil in aantal dagen werk- of schoolverlet en ook geen significant verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Deze studie werd ook opgenomen in een systematische review en meta-analyse van RCT's over corticosteroiden bij acute keelpijn<sup>2</sup>, gepubliceerd in *The BMJ*. De resultaten van deze meta-analyse zijn in mindere mate extrapolbaar naar de klinische praktijk in de eerste lijn omdat het merendeel van de studies werd uitgevoerd in urgentiediensten.

Uit de resultaten van de meta-analyse blijkt dat bij de patiënten behandeld met een eenmalige dosis corticosteroiden gemiddeld 4,8 uur (95%-BI 1,9 tot 7,8) eerder verbetering optrad en dat ze gemiddeld 11,1 uur (95%-BI 0,4 tot 21,8) minder lang keelpijn vertoonden. 24 uur na de behandeling met corticosteroiden was er een pijnreductie van gemiddeld -1,3 punten (95%-BI -0,7 tot -1,9) op een visueel analoge pijnschaal van 0 tot 10 punten. Het is volgens de auteurs van deze meta-analyse niet zeker of het toedienen van een corticosteroid kan leiden tot een vermindering van antibioticagebruik: slechts in 1 studie werd dit gemeten en er was een niet-significant positief effect (RR 0,83; 95%-BI 0,61 tot 1,13).

### Commentaar van het BCFI

Het gebruik van een eenmalige dosis systemische corticosteroiden heeft mogelijk een beperkt symptomatisch effect bij acute keelpijn maar kan niet aangemoedigd worden. Het effect op de symptomen is beperkt (een 5-tal uur eerder verbetering van de keelpijn, een halve dag minder keelpijn, min 1 punt op een analoge pijnschaal van 10 punten) en er zijn geen effecten op eindpunten zoals werkverlet. Er is onvoldoende evidentie dat het toedienen van corticosteroiden het gebruik van antibiotica vermindert. Er zijn ook nog geen direct vergelijkende studies tussen het gebruik van corticosteroiden en andere middelen zoals antibiotica (die dan eigenlijk zelden aangewezen zijn), NSAID's en paracetamol bij acute keelpijn<sup>3</sup>.

Voor een zelflimiterende aandoening als keelpijn moeten de risico's in termen van ongewenste effecten en contra-indicaties van corticosteroiden zorgvuldig worden afgewogen. Een eenmalige dosis corticosteroiden was in de studies niet geassocieerd aan belangrijke ongewenste effecten, maar oudere patiënten waren uitgesloten. In de Engelse RCT bijvoorbeeld was de mediane leeftijd 33,7 jaar en werden oudere patiënten (>70 j) uitgesloten.

### Specifieke bronnen

1 Hayward, Hay et al. Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(15):1535-1543. doi:10.1001/jama.2017.3417

2 Sadeghirad B, Siemieniuk RAC et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017 Sep 20;358:j3887. doi: 10.1136/bmj.j3887

3 Chessman AW. ACP Journal Club Guideline: Experts recommend a single dose of oral steroids for pain relief in acute sore throat. *AIM*. 2018;168 (2) JC2 doi:

10.7326/ACPJC-2018-168-2-002

Nieuws

## De herziene hypertensierichtlijn van de American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA): enkele punten in klinisch perspectief

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 19/02/18]

In november 2017 verscheen de herziene hypertensierichtlijn van de *American College of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA).<sup>1</sup> In deze richtlijn wordt de definitie van "hypertensie" verruimd, en wordt aanbevolen om patiënten met hoog cardiovasculair risico reeds vanaf 130 mmHg systolisch of 80 mmHg diastolisch dadelijk medicamenteus te behandelen, de andere patiënten vanaf 140 mmHg systolisch of 90 mmHg diastolisch. Ook worden de streefwaarden verlaagd naar < 130 mmHg systolisch en < 80 mmHg diastolisch.

De BCFI-redactie bekeek de richtlijn en de commentaren hierop, en ondersteunt de mening van de auteurs van het recente *Perspective* in *The New England Journal of Medicine* dat bij het toepassen van richtlijnen de individuele patiënt niet uit het oog mag verloren worden en dat niet alle elementen van deze herziene hypertensierichtlijn op voldoende evidentie zijn gebaseerd. Zo is er op dit ogenblik onvoldoende evidentie dat de toename in het aantal patiënten dat volgens de nieuwe criteria zou moeten behandeld worden een evenredige winst in gezondheid zou opleveren.

In het "Goed om te weten"-bericht van 5 januari 2018 werden de belangrijkste wijzigingen in de herziene ACC/AHA-hypertensierichtlijn<sup>1</sup> besproken. Achteraf stelt onze redactie vast dat een recent "*Perspective*"<sup>2</sup> in *The New England Journal of Medicine* is verschenen dat enkele pijnpunten van de herziene ACC/AHA-richtlijn op een heldere wijze beschrijft, en deze in een juist klinisch perspectief plaatst. We vonden het daarom de moeite om terug te komen op de herziene ACC/AHA-richtlijn.

### Belangrijkste wijzigingen in de herziene ACC/AHA-hypertensierichtlijn

#### – De definitie van hypertensie wordt verruimd.

Bloeddrukwaarden tussen 130 en 139 mmHg systolisch of tussen 80 en 89 mmHg diastolisch worden in de herziene richtlijn gecatalogeerd als "stadium 1-hypertensie" (vroeger "prehypertensie" genoemd). Vanaf bloeddrukwaarden  $\geq 140$  mmHg systolisch of  $\geq 90$  mmHg diastolisch wordt gesproken van "stadium 2-hypertensie" (vroeger "hypertensie" vanaf > 140/90 mmHg).

#### – Het cardiovasculaire risico wordt meegenomen in de beslissing om medicamenteus te behandelen, en er wordt sneller medicamenteus behandeld.

Onmiddellijk starten van een medicamenteuze behandeling (naast aanpassing van de levensstijl) wordt als volgt aanbevolen.

- **Nu** bij stadium 1-hypertensie (d.w.z. 130-139 mmHg systolisch of 80-89 mmHg diastolisch): enkel bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, d.w.z. klinisch cardiovasculair lijden of een geschat 10-jaars cardiovasculair risico  $\geq 10\%$  volgens de ASCVD-score. Diabetici en patiënten met chronisch nierlijden worden steeds gerekend tot de patiënten met hoog cardiovasculair risico.  
**Vroeger** werd bij bloeddrukwaarden 130-139 mmHg systolisch of 80-89 mmHg diastolisch louter aanpassing van de levensstijl aanbevolen, ook bij de patiënten met hoog cardiovasculair risico.
- **Nu** bij stadium 2-hypertensie (d.w.z.  $\geq 140$  mmHg systolisch of  $\geq 90$  mmHg diastolisch): bij alle patiënten.  
**Vroeger** werd bij de patiënten met laag cardiovasculair risico en bloeddrukwaarden  $\geq 140$  mmHg systolisch of  $\geq 90$  mmHg diastolisch in eerste instantie louter aanpassing van de levensstijl aanbevolen.

Deze aanbevelingen gelden voor alle leeftijden.

#### – De streefwaarden bij behandeling worden verlaagd.

**Nu** worden als streefwaarden worden < 130 mmHg systolisch en < 80 mmHg diastolisch aanbevolen. Dit geldt zeker voor de patiënten met hoog cardiovasculair risico, maar ook bij de andere patiënten lijken deze waarden volgens de auteurs verantwoord te zijn.

**Vroeger** werden als streefwaarden < 140/90 mmHg vooropgesteld.

### Enkele commentaren bij de herziene ACC/AHA-hypertensierichtlijn

Er verschenen een aantal commentaren en kritieken op de herziene ACC/AHA-hypertensierichtlijn<sup>2-6</sup>. Er werd berekend dat bij toepassen van de herziene richtlijn veel meer patiënten dan tevoren zullen worden gediagnosticeerd als "hypertensief" (46% van de volwassen bevolking in de V.S., ten opzichte van 32% tevoren), en in aanmerking komen voor een medicamenteuze

behandeling. De *American Academy of Family Physicians* heeft beslist om de herziene ACC/AHA-hypertensierichtlijn niet te bekrachtigen in hun adviezen.<sup>5</sup>

Voor de auteurs van een recent *Perspective* in *The New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> beschrijven goed enkele pijnpunten van de herziene ACC/AHA-richtlijn, en plaatsen deze in een correct klinisch perspectief.

- Er is het risico dat een aantal patiënten wegens te weinig tijd tijdens de consultaties (bv. geen tijd om patiënt eerst tot rust te laten komen en om drie metingen te doen) onterecht gelabeld zullen worden met “stadium 1”-hypertensie, en dat bij onvoldoende aandacht voor het individuele cardiovasculaire risico, al te snel een medicamenteuze behandeling zal worden voorgeschreven. Medicamenteus behandelen is misschien sneller te realiseren dan streven naar levensstijlaanpassingen, maar bij patiënten met laag absoluut risico van cardiovasculaire events zal de medicatie weinig voordelen zal bieden, ten koste van ongewenste effecten.
- Er is de vraag of het goed is om voor het 10-jaars cardiovasculair risico de grens van 10% te hanteren. Deze grenswaarde is immers niet op evidentie gebaseerd. Volgens de auteurs van het *Perspective* is misschien meer differentiatie nodig en kan men beter een grens van 15% hanteren om zo meer in overeenstemming te zijn met de resultaten van de klinische studies die de nieuwe streefwaarden ondersteunen. Bij die groep met een 10-jaars cardiovasculair risico  $\geq 15\%$  zouden de nieuw voorgestelde verlaagde bloeddrukstreefwaarden beter te verantwoorden zijn. Er is daarenboven de twijfel of het bereiken van lagere bloeddrukstreefwaarden voor veel patiënten haalbaar is, in het bijzonder voor ouderen met vasculaire stijfheid. Men moet zich inderdaad afvragen of de mogelijks betere opvolging van een universeel geldend, maar weinig onderbouwd advies, opweegt tegen een mogelijks minder goede opvolging van een beter onderbouwd advies dat aangepast is aan een aantal individuele factoren.
- Er is de twijfel of het verdwijnen van bèta-blokkers als eerstelijns antihypertensivum voor bepaalde groepen van patiënten verantwoord is. Het niet kunnen aantonen van een mortaliteitsdaling in de hypertensiestudies uitgevoerd met bèta-blokkers zou kunnen te wijten zijn aan een inadequate keuze van bèta-blokker (atenolol eenmaal daags). De auteurs van het *Perspective* stellen dan ook dat een individueel aangepaste aanpak een plaats verdient in de keuze van antihypertensivum.
- Er is de twijfel of de in de richtlijn aanbevolen zoutrestrictie (minder dan 1.500 mg/dag) bij stadium 1-hypertensie werkelijk een vermindering van cardiovasculair risico zal geven, want op weinig evidentie gebaseerd. Volgens de auteurs van het *Perspective* is er wel goede onderbouwing voor een natriumname niet hoger dan 2.300 à 2.400 mg/dag, en heeft verdere restrictie slechts een minimaal bijkomend effect op de bloeddruk.

De BCFI-redactie ondersteunt de mening van de auteurs van het *Perspective* dat bij het toepassen van richtlijnen de individuele patiënt niet uit het oog mag verloren worden, en dat niet alle elementen van deze herziene hypertensierichtlijn op voldoende evidentie zijn gebaseerd. Zo is er op dit ogenblik onvoldoende evidentie dat de toename in het aantal patiënten dat volgens de nieuwe criteria zou moeten behandeld worden een evenredige winst in gezondheid zou opleveren. In 2018 verschijnt een herziening van de hypertensierichtlijn van de *European Society of Cardiology*, waarna we meer in detail zullen terugkomen op de aanpak van hypertensie.

## Specifieke bronnen

- 1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <http://hyper.ahajournals.org/content/guidelines2017>
- 2 Bakris G. en Sorrentino M. Perspective. Redefining hypertension – assessing the new blood-pressure guidelines. *New Engl J Med* (online op 17/01/2018; doi:10.1056/NEJMp1716193)
- 3 Ioannidis JPA. Viewpoint. Diagnosis and treatment of hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the real world. *JAMA*, published online 14/12/2017 (doi:10.1001/jama.2017.19672)
- 4 Greenland P. Viewpoint. Cardiovascular guideline scepticism vs lifestyle realism? *JAMA*, published online 14/12/2017 (doi:10.1001/jama.2017.19675)
- 5 Greenland P. en Peterson E. Editorial. The new 2017 ACC/AHA guidelines “Up the pressure” on diagnosis and treatment of hypertension. *JAMA* 2017;318:2083-4 (doi:10.1001/jama.2017.18605)
- 6 <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20171212notendorseaha-accgdline.html>
- 7 Bakris G. en Sorrentino M. Perspective. Redefining hypertension – assessing the new blood-pressure guidelines. *New Engl J Med* (online op 17/01/2018; doi:10.1056/NEJMp1716193)

**Recente informatie februari 2018****Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- nonacog gamma
- sarilumab

**Nieuwigheden in de oncologie**

- olaratumab

**Schrappingen**

- barnidipine en nitrendipine
- oxacilline
- gecombineerd vaccin hepatitis A + buiktyfus
- laaggedoseerd capsaïcine

**Andere wijzigingen**

- terugbetaling benzylpenicilline

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

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****nonacog gamma**

Nonacog gamma (**Rixubis**®▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoog van stollingsfactor IX met lange werkingsduur, met als indicatie de behandeling van profylaxe van bloedingen bij patiënten met **hemofilie B**. De voornaamste ongewenste effecten met nonacog gamma zijn overgevoeligheidsreacties, dysgueusie, pijn t.h.v. de extremiteiten. Er zijn geen vergelijkende studies met andere stollingsfactoren IX, en het is dus niet bewezen dat nonacog gamma een klinische meerwaarde heeft ten opzichte van de andere beschikbare stollingsfactoren IX. De kostprijs bedraagt € 308 voor een flacon van 500 IE (ten opzichte van ongeveer € 250 voor een flacon van 500 IE voor de preparaten bereid uit humaan plasma).<sup>1</sup>

**sarilumab**

Sarilumab (**Kevzara**®▼; hoofdstuk 12.3.2.25.) is, zoals tocilizumab, een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine 6-receptor (zie hoofdstuk 12.3.2.18). Zoals deze laatste heeft sarilumab als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van matige tot ernstige **reumatoïde artritis**, in associatie met methotrexaat of in monotherapie bij onvoldoende antwoord op of intolerantie voor methotrexaat (of andere *disease modifying antirheumatic drugs*). De voornaamste ongewenste effecten van sarilumab zijn vergelijkbaar met deze van tocilizumab, met name een verhoogde gevoeligheid voor infecties, hematologische stoornissen, leverstoornissen, gastro-intestinale stoornissen met risico van gastro-intestinale perforatie op diverticulitis, hyperlipidemie en infuusreacties. In de klinische studies was de associatie methotrexaat + sarilumab doeltreffender op de klachten (minimale verbetering van 20 % op de ACR schaal) bij patiënten met reumatoïde artritis bij wie de associatie methotrexaat + TNF-inhibitor onvoldoende werkzaam was. Bij patiënten met onvoldoende antwoord op of intolerantie voor methotrexaat, was sarilumab in monotherapie doeltreffender dan de TNF-inhibitor adalimumab op de score voor ziekte-activiteit 'DAS-28' (verschil van ongeveer één punt op een schaal tot 10). Er zijn geen vergelijkende studies met de andere TNF-inhibitoren, met tocilizumab of met de Januskinase-inhibitoren baricitinib en tofacitinib (zie Folia december 2017 resp. november 2017]. De plaats van sarilumab bij de aanpak van reumatoïde artritis lijkt dus nog niet duidelijk. De kostprijs voor één maand behandeling met sarilumab is vergelijkbaar met deze van tocilizumab (€ 1018). De basisbehandeling van reumatoïde artritis berust in de eerste plaats op de klassieke *disease modifying antirheumatic drugs*, en de biologische middelen zijn slechts te overwegen wanneer de klassieke *disease modifying antirheumatic drugs* onvoldoende respons geven (zie hoofdstuk 9.2. in het Repertorium).<sup>2</sup>

**Nieuwigheden in de oncologie****olaratumab**

Olaratumab (**Lartruvo**®▼; hoofdstuk 13.6.) is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de groeifactorreceptor PDGFR-  $\alpha$ . Olaratumab heeft als indicatie de behandeling van bepaalde weke-delensarcomen, in associatie met doxorubicine. De

voornaamste ongewenste effecten van olaratumab zijn infuusreacties, hematologische stoornissen, musculoskeletale pijn, mucositis, gastro-intestinale stoornissen. Dit geneesmiddel werd vergund door het EMA onder « *conditional approval* », d.w.z. op basis van beperkte gegevens en onder voorbehoud van een jaarlijkse evaluatie door het EMA van de nieuwe gegevens omtrent de werkzaamheid en veiligheid van olaratumab. De kostprijs bedraagt € 1286 voor een flacon van 500 mg. Het betreft een weesgeneesmiddel.<sup>3</sup>

## Schrappingen

### barnidipine en nitrendipine

De specialiteiten **Vasexten**® (op basis van barnidipine) en **Baypress**® (op basis van nitrendipine), dihydropyridines (hoofdstuk 1.6.1.) gebruikt bij de behandeling van arteriële hypertensie, zijn uit de markt genomen. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van

### oxacilline

De specialiteit **Penstapho**® op basis van oxacilline (hoofdstuk 11.1.1.1.2.) is uit de markt genomen. Oxacilline werd gebruikt voor de empirische behandeling van huidinfecties die dikwijls te wijten zijn aan penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken. Flucloxacilline is een alternatief.

### gecombineerd vaccin hepatitis A + buiktyfus

Het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en buiktyfus **Hepatyrix**® (hoofdstuk 12.1.3.10.) is uit de markt genomen. Dit gecombineerde vaccin was niet doeltreffender dan de twee monovalente vaccins en liet geen volledige vaccinatie tegen hepatitis A toe. De toediening van de twee monovalente vaccins is een alternatief.

### laaggedoseerd capsaïcine

De specialiteit **Hansamedic Warmtepleister**® (hoofdstuk 15.12.) op basis van laaggedoseerd capsaïcine is uit de markt genomen. Deze laaggedoseerde capsaïcinepleisters werden gebruikt bij de behandeling van spierpijn. De capsaïcinepleisters aan hoge concentratie (Qutenza®) die gebruikt worden bij neuropathische pijn, zijn nog steeds beschikbaar. De doeltreffendheid van capsaïcine bij neuropathische pijn is niet duidelijk aangetoond, en geeft aanleiding tot ongewenste effecten zoals reacties op de injectieplaats, pijn en een risico van neurologische stoornissen op lange termijn.<sup>4</sup> [Zie ook de Transparantiefiche “Neuropathische pijn”]

## Andere wijzigingen

### terugbetaling benzylpenicilline

Sinds 1 januari 2018 wordt de specialiteit op basis van benzylpenicilline voor injectie 1.200.000 IE **Penadur**®) volledig terugbetaald (categorie a) voor patiënten besmet met syfilis en hun seksuele partner. De terugbetaling van maximaal 6 injecties per jaar wordt toegekend door de adviserend arts op basis van een voorafgaandelijke aanvraag (Hoofdstuk IV § 9050000 met a priori controle) waarbij de aanvragende arts de resultaten van de VDRL,TPHA of RPR-test in het medisch dossier van de patiënt ter beschikking houdt.

Penadur® is voor onbepaalde duur onbeschikbaar. Op het terrein is er geen bevoorradingsprobleem omdat er door de firma een ingevoerd alternatief (Extencilline®, Frankrijk; voor de SKP, zie <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ter beschikking wordt gesteld zolang als nodig (**tekst aangepast op 11/05/20**).

## Specifieke bronnen

**1** European public assessment report Rixubis®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human\\_med\\_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) met assessment report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003771/WC500182068.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003771/WC500182068.pdf)

**2** European public assessment report Kevzara®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human\\_med\\_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) met assessment report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004254/WC500230070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf); Sarilumab, een nieuwe IL-6blokker bij reuma- een stap vooruit? Pharma Selecta 2017;33:89-92; Sarilumab (Kevzara) for rheumatoid arthritis. The Medical Letter 2017;59 (issue 1527)

**3** European public assessment report Lartruvo®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human\\_med\\_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), met assessment report:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004216/WC500216871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf); Olaratumab (Lartruvo) for soft-tissue sarcoma. The Medical Letter 2017;59 (issue 1527)

**4 Capsaïcine (Qutenza®).** Douleurs neuropathiques ne pas jouer avec le feu. La Revue Prescrire 2010 ; 30 :250-3 ; Capsaïcine (Qutenz®) et douleurs neuropathiques diabétiques. La Revue Prescrire 2016 ; 36 :734-6

Geneesmiddelenbewaking

## **Probiotica op basis van *Saccharomyces boulardii* (het geneesmiddel Enterol® en diverse voedingssupplementen): nu gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie**

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 23/01/18]

Probiotica op basis van *Saccharomyces boulardii* (het geneesmiddel Enterol® en diverse voedingssupplementen) zijn voortaan gecontra-indiceerd bij kritisch zieke patiënten en bij patiënten met immunodepressie. Deze nieuwe contra-indicatie komt er na analyse op Europees niveau van rapporten van systemische infectie met *S. boulardii* bij dergelijke patiënten, met soms levensbedreigende fungemie. De nieuwe contra-indicatie is breder dan wat op dit ogenblik vermeld wordt in de SKP van Enterol® (contra-indicatie enkel bij patiënten met centrale veneuze katheter).

Lees meer via [www.fagg-](http://www.fagg-afmps.be/nl/news/flash_vig_news_saccharomyces_boulardii_in_belgie_enterolr_risico_van_fungemie_en_contra)

[afmps.be/nl/news/flash\\_vig\\_news\\_saccharomyces\\_boulardii\\_in\\_belgie\\_enterolr\\_risico\\_van\\_fungemie\\_en\\_contra](http://afmps.be/nl/news/flash_vig_news_saccharomyces_boulardii_in_belgie_enterolr_risico_van_fungemie_en_contra) en [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/11/WC500239285.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/11/WC500239285.pdf) (zoekterm "Saccharomyces").

### **Colofon**

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

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

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

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.