

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2020

### NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten?

COVID-19 en ACE-inhibitoren en sartanen: gegevens uit observationele studies blijven geruststellend ondanks terugtrekking van één studie [update van bericht van 12 mei 2020]

COVID-19: biedt vaccinatie tegen tuberculose (BCG) of tegen mazelen-bof-rubella bescherming tegen COVID-19? Misschien een interessante piste, maar geen bewijs.

COVID-19: studie in The Lancet over hydroxychloroquine en chloroquine wordt teruggetrokken [update van onze berichten van 26/05/20 en 28/05/20]

Vaccins tegen rotavirus: gebruik hetzelfde rotavirusvaccin voor het volledige vaccinatieschema

Speciale tegemoetkoming in de prijs van anticonceptiva voor vrouwen jonger dan 25 jaar, en voor de morning after pill ongeacht de leeftijd

Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?

### FOCUS

Medicamenteuze behandeling van primaire dysmenorroe

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen en hormonale anticonceptie vormen de eerstekeuzebehandeling bij primaire dysmenorroe. Primaire dysmenorroe onderscheidt zich van secundaire dysmenorroe door de afwezigheid van een onderliggende aandoening.

Veiligheid van de DOAC's: geruststellende real-life data over bloedingsrisico volgens EMA; opgepast voor onder- of overdosering

Op basis van een grote observationele studie concludeert het Europees Geneesmiddelenagentschap dat er geen aanwijzingen zijn van extra bloedingsrisico bij het gebruik van DOAC's in real-life omstandigheden. Een Nederlands onderzoek brengt het risico op fouten bij het aanpassen van de dosis van de DOAC's weer onder de aandacht. Zowel onderdosering als overdosering komen voor.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- chlooramfenicol oogdruppels (Chloramphénicol® Théa)

- drospirenon (Slinda®)
- ertugliflozine (Steglatro®), ertugliflozine + metformine (Segluromet®), ertugliflozine + sitagliptine (Steglujan®)

#### **Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

- algeldraat (Maglid®)
- busereline (Suprefact®)
- meloxicam voor injectie (Mobic® sol. inj. i.m.)
- tolcapon (Tasmar®)
- vaccin tegen Haemophilus influenzae type b (Act Hib®)

#### **Andere wijzigingen**

- denosumab (Prolia®)

### **GENEESMIDDELENBEWAKING**

#### **Selectieve serotonine-heropnameremmers: oorzaak van compulsief gedrag?**

Op basis van een aantal meldingen sluit *La Revue Prescrire* niet uit dat gebruik van SSRI's en vortioxetine compulsief gedrag kan uitlokken. Wanneer andere oorzaken van het compulsief gedrag zijn uitgesloten, moet het antidepressivum als mogelijke oorzaak overwogen worden.

Nieuws

## Deze maand in de Folia

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden vaak gebruikt voor de behandeling van voorkamerfibrillatie. Volgens een grote observationele studie gaat het gebruik ervan niet gepaard met een hoger bloedingsrisico in reële gebruiksomstandigheden dan in gecontroleerde klinische studies (RCT). Het is echter belangrijk om de doseringen correct aan te passen: overdosering moet vermeden worden, vooral bij nierinsufficiëntie, maar ook onderdosering omdat dan de werkzaamheid vermindert.

In dit nummer bespreken we ook de medicamenteuze behandeling van primaire dysmenorroe. Mogelijk compulsief gedrag veroorzaakt door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) wordt gemeld in de rubriek "geneesmiddelenbewaking".

De strijd tegen COVID-19 en de complicaties die ermee gepaard gaan, staan bovenaan het nieuws. In dit nummer publiceren we de "Goed om te weten"-berichten die verschenen in de periode van 25 april tot 26 mei. We bespreken onder andere stollingsstoornissen en hun behandeling, het gebruik van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren) en sartanen, en een applicatie om het risico op QT-verlenging bij patiënten in te schatten. Op onze website kunt u steeds op de hoogte blijven van onze artikels over COVID-19: zie het overzicht op onze website.

Focus

## Medicamenteuze behandeling van primaire dysmenorroe

Primaire dysmenorroe is een frequente klacht bij jonge vrouwen. Primaire dysmenorroe onderscheidt zich van secundaire dysmenorroe door de afwezigheid van een onderliggende aandoening. Het tijdstip van optreden van de eerste episode van dysmenorroe en de symptomen die met de pijn gepaard gaan kunnen helpen bij het sturen van de differentiaaldiagnose. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en hormonale anticonceptie vormen de eerstekeuzebehandeling. De beschikbare gegevens laten niet toe een eerste keuze te maken uit de verschillende NSAID's. Alle hormonale anticonceptiemethodes zijn doeltreffend gebleken bij de pijncontrole, maar de orale oestroprogestagenen zijn het best bestudeerd. Een continue of verlengde inname in plaats van een cyclische inname dient overwogen te worden. Andere anticonceptiemethodes die continu gebruikt kunnen worden, zijn bijvoorbeeld de orale progestagenen, het implantaat of het levonorgestrel-bevattend IUD.

Als de symptomen aanhouden of verergeren na 3 tot 6 maanden behandeling, wordt een gynaecologisch onderzoek aanbevolen om een onderliggende aandoening uit te sluiten.

### Inleiding

Primaire dysmenorroe wordt gedefinieerd als pijn die optreedt vlak voor of tijdens de menstruatie, zonder onderliggende aandoening van het bekken of andere organische aandoeningen<sup>1,2</sup>. De pijn is terugkerend, vaak vergelijkbaar met krampen, in de onderbuik, met mogelijke uitstraling tot in de rug. De pijnklachten beginnen enkele uren voor of na de eerste bloedingen en kunnen aanhouden tot de derde dag van de menstruatie. Vaak zijn ook andere symptomen aanwezig zoals misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, spierkrampen, verminderde slaapkwaliteit, duizeligheid<sup>1-3</sup>. Primaire dysmenorroe begint vaak 6 à 24 maanden na de menarche<sup>2</sup>. Primaire dysmenorroe is een frequente klacht bij jonge vrouwen. Hoewel goedaardig, kan deze aandoening een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit<sup>1</sup>.

Primaire dysmenorroe moet onderscheiden worden van secundaire dysmenorroe waarbij de pijnlijke menstruaties te wijten zijn aan een onderliggende organische oorzaak<sup>1-3</sup>. Bepaalde karakteristieken van de pijn bij secundaire dysmenorroe kunnen verschillen van deze bij primaire dysmenorroe. Secundaire dysmenorroe gaat daarenboven gepaard met andere, bijkomende symptomen gekoppeld aan de onderliggende aandoening. Het achterhalen van deze verschillende aspecten helpt bij het sturen van de differentiaaldiagnose<sup>1-2</sup>.

#### Secundaire dysmenorroe:

- Oorzaken: bv. endometriose, fibromen, ovariële cysten, baarmoederpoliepen, cervicale stenose of adenomyose<sup>2-3</sup>.
- Hulp bij het sturen van de differentiaaldiagnose: abnormale bloeding van de baarmoeder, pijn in het midden van de cyclus of bij afwezigheid van een menstruatiecycclus, dysmenorroe bij de menarche of optredend op latere leeftijd, onvruchtbaarheid, antecedenten van nierafwijkingen<sup>1-2</sup>.

Andere ziektes die pijnlijke menstruatie kunnen veroorzaken, zijn bijvoorbeeld *pelvic inflammatory disease*, adhesies ter hoogte van het kleine bekken, prikkelbare darmsyndroom, myofasciale pijn of interstitiële cystitis<sup>2</sup>.

Bij patiënten met symptomen van primaire dysmenorroe is een gynaecologisch onderzoek niet nodig en kan een empirische medicamenteuze behandeling onmiddellijk gestart worden<sup>1-2</sup>.

### Medicamenteuze behandeling

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en hormonale anticonceptie vormen de eerstekeuzebehandeling bij primaire dysmenorroe<sup>1-3</sup>.

#### Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

NSAID's verlagen de prostaglandineproductie, verantwoordelijk voor de uteruscontracties en de pijn tijdens de menstruatie<sup>1,2</sup>. Er is voldoende bewijs, afkomstig uit gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek, van de doeltreffendheid van NSAID's bij de behandeling van dysmenorroe. Het is echter niet mogelijk om een eerste keuze te maken uit de verschillende NSAID's, omdat voor geen van de NSAID's superioriteit in termen van werkzaamheid of veiligheid is aangetoond<sup>1-3</sup>.

Het wordt aanbevolen om de behandeling met een NSAID te starten bij de eerste symptomen of bij het begin van de menstruatie, of zelfs één tot twee dagen ervoor<sup>1,3</sup>, en om het NSAID continu te nemen (niet "zo nodig") tot de tweede of derde dag van de

menstruatie. Een langere behandeling is niet nodig<sup>1-3</sup>.

Er moet rekening gehouden worden met gastro-intestinale ongewenste effecten en contra-indicaties van de NSAID's [zie Repertorium hoofdstuk 9.1.]<sup>2</sup>.

### Paracetamol

Een gerandomiseerde studie toont dat paracetamol werkzamer is dan placebo bij de behandeling van dysmenorroe<sup>2</sup>. Paracetamol kan eventueel gebruikt worden bij lichte klachten, maar is waarschijnlijk minder werkzaam dan de NSAID's aangezien het de prostaglandineproductie minder beïnvloedt<sup>2-5</sup>.

### Hormonale anticonceptie

De onderdrukking van de ovulatie en van de ontwikkeling van het endometrium vermindert de vrijstelling van prostaglandinen in de baarmoeder, waardoor uteruscontracties en de bijhorende pijn voorkomen worden<sup>1-3</sup>.

De keuze van het type anticonceptie is voornamelijk gebaseerd op de voorkeur van de patiënte<sup>3</sup>. De monofasische preparaten van de tweede generatie hebben over het algemeen de beste risico-batenverhouding [zie Repertorium hoofdstuk 6.2.]. De oestroprogestagenen en de progestagenen voor anticonceptie zijn doeltreffend gebleken ten opzichte van placebo bij de behandeling van dysmenorroe, ongeacht de formulering of toedieningsweg<sup>1,2</sup>. De orale oestroprogestagenen zijn het meest bestudeerd. Een continue of verlengde inname van orale oestroprogestagenen moet overwogen worden; deze schema's controleren beter de pijn dan het klassieke schema (met een pauze van 7 dagen), althans op korte termijn<sup>1-4</sup>.

Het gebruik van een preparaat met "verlengd doseringsschema" (4 maanden ononderbroken) vermindert de frequentie van de menstruaties, maar veroorzaakt vaker *spotting*. De beschikbare specialiteit heeft geen meerwaarde vergeleken met de continue inname van een monofasisch preparaat van de tweede generatie, en is duurder.

Andere continu gebruikte anticonceptiemethodes, zoals de orale progestagenen, het implantaat of het levonorgestrel-bevattend IUD kunnen eveneens overwogen worden, zeker in het geval van contra-indicaties voor oestrogenen<sup>1,2,5</sup>.

### Niet-medicamenteuze methodes

Niet-medicamenteuze methodes zijn weinig bestudeerd<sup>1,2</sup>. Lichaamsbeweging en plaatselijke warmte lijken de pijn te verlichten en kunnen aanbevolen worden<sup>1,2</sup>. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van voedingssupplementen op basis van planten, dieetmaatregelen en hoogfrequente transcutane elektrische zenuwstimulatie zijn beperkt en tegenstrijdig<sup>1-3</sup>.

Wanneer NSAID's en hormonale anticonceptie de pijn niet voldoende onder controle houden, wordt aanbevolen om een grondiger gynaecologisch onderzoek uit te voeren om een onderliggende organische oorzaak te vinden<sup>1-3</sup>.

### Belangrijkste bronnen

1. K.A. Kho et J. K. Shields. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea Journal of the American Medical Association, 2020;323:268-9. doi: 10.1001/jama.2019.16921
2. M. Burnett, M. Lemyre, et al. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2017;39:585-595. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023
3. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee opinion No. 760. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and Gynecology, 2018;132: e249-58. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978.
4. FSRH Clinical Effectiveness Unit. Combined Hormonal Contraceptives. FSRH guideline. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2019. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
5. Dysmenorroe. Farmacotherapeutisch Kompas, via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/dysmenorroe>

Focus

## Veiligheid van de DOAC's: geruststellende real-life data over bloedingsrisico volgens EMA; opgepast voor onder- of overdosering

Op basis van een grote observationele studie concludeert het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dat er geen aanwijzingen zijn van extra bloedingsrisico bij het gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's) in "real-life" omstandigheden. Er zijn dus geen wijzigingen noodzakelijk aan de voorwaarden voor het gebruik van DOAC's bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF). De incidentie van ernstige bloedingen onder DOAC-gebruikers was vergelijkbaar met de incidentie in de grote gerandomiseerde studies die aan de basis lagen van het gebruik van DOAC's bij VKF.

Een Nederlandse studie bevestigt dat bij doseren van DOAC's regelmatig fouten gemaakt worden. Specifieke dosisaanpassingen zijn aangewezen in functie van nierfunctie, maar soms ook in functie van leeftijd, gewicht of co-medicatie. Niet zelden worden beslissingen genomen op basis van onvolledige gegevens. Er is zowel sprake van onder- als van overdosering.

Het BCFI herhaalt dat bij het voorschrijven van DOAC's de dosisaanbevelingen in de SKP's strikt moeten opgevolgd te worden. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden vanwege het risico op onderbehandeling.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning *FoliaQuiz najaar 2020 – DOAC's*. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

### EMA-advies: geen wijzigingen noodzakelijk aan de gebruiksvoorwaarden van de DOAC's

Directe orale anticoagulantia (DOAC) worden meer en meer gebruikt bij voorkamerfibrillatie (VKF), een probleem dat vooral bij een oudere populatie voorkomt. Van bij de introductie van de DOAC's waren er bezorgdheden of de risico's op ongewenste effecten en interacties in realiteit niet hoger zouden uitvallen dan in de RCT's. Dit wegens de veel striktere opvolging tijdens RCT's en de selectie van jongere patiënten en/of patiënten met een gezondere levensstijl of minder comorbiditeiten.

Na grondig bestuderen van een grote observationele studie met "real life"-data concludeert het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dat er geen aanwijzingen zijn van extra bloedingsrisico bij het gebruik van DOAC's in real-life omstandigheden en er dus geen wijzigingen noodzakelijk zijn aan de voorwaarden voor het gebruik van apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie<sup>1</sup>. In deze studie, opgezet op initiatief van het EMA, worden de gegevens uit verschillende grote patiëntendatabases uit 6 Europese landen gegroepeerd. Gegevens over edoxaban, de laatst bijgekomen DOAC, ontbreken. De incidentie van ernstige bloedingen onder DOAC-gebruikers was vergelijkbaar met de incidentie in de grote gerandomiseerde studies die aan de basis lagen van het gebruik van DOAC's voor VKF.

Volgens de eerste studieresultaten (de studie werd nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift) was het bloedingsrisico met apixaban lager dan met dabigatran of rivaroxaban<sup>2</sup>. Het EMA stelt evenwel dat de gegevens uit deze studie niet toelaten robuuste conclusies te trekken over een verschil in bloedingsrisico tussen deze 3 DOAC's (indirecte vergelijkingen, observationele data). Bij een substantieel deel van de patiënten leek bij het voorschrijven van de DOAC's ook onvoldoende rekening gehouden met contra-indicaties, bijzondere voorzorgen en potentiële interacties<sup>2</sup>. Er was hierin echter grote variatie binnen de verschillende databases en er is daarom volgens het EMA onvoldoende robuuste evidentie dat de gebruiksvoorwaarden in de SKP onvoldoende opgevolgd worden. Wel roept het EMA de producenten van de DOAC's op verder onderzoek te doen naar het verhoogd bloedingsrisico bij ouderen (patiënten > 75 jaar) en na te gaan of er voor deze patiënten geen verdere aanpassingen aan de aangeraden posologie moeten gemaakt worden.

### Nederlandse studie: onderdosering, overdosering en ontbrekende gegevens

Voor elke DOAC gelden er dosisaanpassingen in functie van nierfunctie, maar soms ook in functie van gewicht en/of leeftijd en/of co-medicatie. Een Nederlandse studie, gepubliceerd eind 2019, brengt het probleem van doseerfouten bij het voorschrijven van DOAC's terug onder de aandacht<sup>3</sup>. In deze retrospectieve observationele studie bij 3.231 patiënten met voorkamerfibrillatie bij wie een behandeling met een DOAC werd opgestart, werd nagegaan of er fouten werden gemaakt bij het voorschrijven van de DOAC.

In 10,7% van de gevallen bleek het DOAC-voorschrift niet correct. In de meerderheid van de gevallen ging het om fouten bij het al dan niet reduceren van de dosis. Daarnaast waren er bij 14,1% van de patiënten onvoldoende gegevens beschikbaar om na te gaan of het DOAC-voorschrift correct was.

Bij 5,4% van alle patiënten was er een onterechte dosisreductie (onderdosering en dus risico op verminderde werkzaamheid). 4,5%

van alle patiënten kreeg onterecht de volle dosis DOAC, terwijl een dosisreductie aangewezen was (overdosering en dus hoger bloedingsrisico).

Retrospectieve observationele studie bij 3.231 patiënten met voorkamerfibrillatie bij wie een behandeling met een DOAC werd opgestart. De meerderheid van de patiënten (66%) nam dabigatran, 28% nam apixaban en 6% nam rivaroxaban. Eén derde van de patiënten kreeg een gereduceerde dosis voorgeschreven (43,6% van de dabigatran-gebruikers, 15,9% van de apixaban-gebruikers en 10,7% van de rivaroxaban-gebruikers).

In 10,7% van de gevallen bleek het DOAC-voorschrift niet correct. In de meerderheid van de gevallen ging het om fouten bij het al dan niet reduceren van de dosis. Anderzijds kregen 24 patiënten een DOAC voorgeschreven aan een dosis die niet geregistreerd was voor deze indicatie (dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg), kregen 54 laagrisico-patiënten (bepaald met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score), die in principe niet in aanmerking kwamen voor orale anticoagulatietherapie, toch een DOAC voorgeschreven en kregen 4 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie een DOAC voorgeschreven die voor hen gecontra-indiceerd was.

Bij 5,4% van alle patiënten was er een onterechte dosisreductie (onderdosering en dus risico op verminderde werkzaamheid). Dit was vooral het geval bij apixaban, waar bij 41,4% van de patiënten die een gereduceerde dosis kreeg, deze dosisaanpassing niet nodig was. Heel wat 80-plussers kregen de gereduceerde dosis, terwijl hoge leeftijd op zich onvoldoende is voor een reductie van de dosis apixaban.

4,5% van alle patiënten kreeg onterecht de volle dosis DOAC, terwijl een dosisreductie aangewezen was (overdosering en dus hoger bloedingsrisico). Dit was vooral het geval voor dabigatran, waar aan 9,4% van de patiënten die met de volle dosis behandeld werden, onterecht geen gereduceerde dosis werd voorgeschreven. Vooral dosisreductie wegens gelijktijdig verapamilgebruik of verminderde nierfunctie werd uit het oog verloren (volgens de actuele SKP is dosisreductie bij matige nierinsufficiëntie slechts te overwegen; in dit onderzoek werd dit echter beschouwd als aangewezen).

Daarnaast waren er bij 14,1% van de patiënten onvoldoende gegevens beschikbaar om na te gaan of het DOAC-voorschrift correct was. Bijna steeds (13,9% van alle patiënten) waren het gegevens over de nierfunctie die ontbraken, maar ook het gewicht (3,8% van alle patiënten) ontbrak regelmatig.

## Standpunt van het BCFI

We brachten de problematiek van incorrecte dosisaanpassingen reeds onder de aandacht in deFolia van december 2017, naar aanleiding van een Amerikaanse studie die vooral op het gevaar van overdosering bij patiënten met gedaalde nierfunctie wees. In deze Nederlandse studie had slechts 10% van de patiënten een gedaalde nierfunctie, wat waarschijnlijk verklaart waarom in deze studie onderdosering een minstens even groot probleem was.

Het KCE wees er ook al op dat in België 43% van de patiënten met voorkamerfibrillatie die behandeld worden met een DOAC, een dosis krijgt die lager is dan deze die onderzocht werd in de klinische studies<sup>4</sup>. Wellicht zijn er dus ook in België een aantal patiënten onderbehandeld. Door de onmogelijkheid om de bloedstolling van patiënten onder DOAC's door middel van een routine-labotest op te volgen, blijft dit doorgaans onopgemerkt. Het blijft wenselijk dat op termijn zulke labo-testen voor de opvolging van een therapie met DOAC's routinematig beschikbaar worden.

Bij het voorschrijven van DOAC's moeten de dosisaanbevelingen in de SKP's strikt opgevolgd worden. De actuele criteria voor dosisverlaging volgens de SKP worden hieronder vermeld. De meest recente dosisaanbevelingen vindt men in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (Hoofdstuk 2.1.2.1.2. Directe anticoagulantia). Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden vanwege het risico op onderbehandeling.

| Dosisaanpassing DOAC's ter preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie |                       |                      |  |
|--|-----------------------|----------------------|--|
|  | Volle dosis           | Verlaagde dosis      | Dosisreductie bij  |
| Apixaban   | 10 mg p.d. in 2 doses | 5 mg p.d. in 2 doses | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ernstige nierinsufficiëntie</li> <li>• 2 of meer van volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd ≥ 80 j</li> <li>- gewicht ≤ 60 kg</li> <li>- serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl</li> </ul> </li> </ul> |

|  |                        |                        |   |
|--|------------------------|------------------------|---|
| Dabigatran   | 300 mg p.d. in 2 doses | 220 mg p.d. in 2 doses | <p>Aangewezen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd <math>\geq</math> 80 j</li> <li>gelijktijdig verapamilgebruik</li> </ul> <p>Te overwegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd 75-80 j</li> <li>matige nierinsufficiëntie (ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie)</li> <li>patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux</li> <li>patiënten met een verhoogd risico op bloedingen</li> </ul> |
| Edoxaban   | 60 mg p.d. in 1 dosis  | 30 mg p.d. in 1 dosis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>gewicht <math>\leq</math> 60 kg</li> <li>matige of ernstige nierinsufficiëntie</li> <li>gelijktijdig gebruik van ciclosporine*</li> </ul>  |
| Rivaroxaban  | 20 mg p.d. in 1 dosis  | 15 mg p.d. in 1 dosis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>matige of ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>   |
| * Ook dronedaron, erythromycine en ketoconazole worden vermeld in de SKP van edoxaban, maar zijn in België niet voor orale toediening beschikbaar. |                        |                        |   |

## Specifieke bronnen

1 European Medicines Agency. No change is needed in use of direct oral anticoagulants following EMA-funded study. Press release 27/03/2020.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/no-change-needed-use-direct-oral-anticoagulants-following-ema-funded-study>

2 DTB Team. EMA reviews bleeding risk with direct oral anticoagulants. Drug Ther Bull. 2019;57:88. doi:10.1136/dtb.2019.000031

3 Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. Neth Heart J. 2019;27:371-7. doi: 10.1007/s12471-019-1267-9

4 KCE. Antistolling en voorkamerfibrillatie. KCE Reports 279A (2016). <https://kce.fgov.be/nl/antistolling-en-voorkamerfibrillatie>

Nieuws

## COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten?

Er is toenemende evidentie dat COVID-19 gepaard gaat met een hoger risico op trombo-embolie. Men ziet een opvallend hoge incidentie van vooral longembolie, maar ook van veneuze en arteriële trombosen onder patiënten met COVID-19 op intensieve zorgen. Een toestand van hypercoagulabiliteit wordt vermoed, waarvan het mechanisme nog onvoldoende gekend is. Daarom is er momenteel een algemene consensus dat alle gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 tromboseprofylaxe moeten krijgen (hoewel er actueel geen enkele evidentie beschikbaar is over de werkzaamheid hiervan). De voorkeur gaat hiervoor uit naar heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) aangezien zij parenteraal toegediend worden en minder risico op interacties inhouden. Patiënten op orale anticogulantia worden bij opname dan ook best overgeschakeld op LMWH<sup>1</sup>.

Veel zorgverleners in de eerste lijn stellen zich de vraag of ambulante patiënten met COVID-19 ook een verhoogd tromboserisico hebben en of deze patiënten tromboseprofylaxe moeten krijgen. Hierover bestaat nauwelijks evidentie. Ook concrete aanbevelingen of richtlijnen zijn schaars.

We moeten een onderscheid maken tussen 2 situaties: enerzijds de ambulante behandeling van patiënten die na een ziekenhuisopname voor COVID-19 ontslagen zijn en anderzijds de ambulante behandeling van patiënten met COVID-19 die niet opgenomen werden.

### Patiënten die na een hospitalisatie wegens COVID-19 ontslagen zijn

Het is evident dat bij patiënten die tijdens opname een longembolie of veneuze trombo-embolie doormaakten, de anticoagulerende behandeling wordt voortgezet na hun ontslag. Zij moeten immers een langdurige anticoagulatiebehandeling krijgen van minstens 3 maanden, zoals de richtlijnen voor de behandeling van longembolie en veneuze trombo-embolie voorschrijven.

Voor de patiënten die tijdens de opname geen longembolie of veneuze trombo-embolie doormaakten, zijn er nauwelijks aanbevelingen te vinden. Nederlandse experts raden aan een verlengde tromboseprofylaxe tot 6 weken na ontslag te overwegen bij patiënten die bij ontslag nog immobiel zijn of intensieve nazorg nodig hebben. Patiënten met coagulopathie en patiënten opgenomen op IZ zouden in aanmerking komen voor hoog-profylactische doses<sup>2</sup>. Franse experts schrijven dat het tromboserisico na ontslag sterk kan variëren zodat het onmogelijk is algemene aanbevelingen over voortgezette tromboseprofylaxe te geven<sup>3</sup>. De beslissing hierover moet geval per geval gebeuren. Overleg tussen eerste en tweede lijn is hierbij onontbeerlijk.

### Patiënten met COVID-19 die enkel ambuland behandeld worden

Of ook patiënten met minder ernstige COVID-infectie die thuis behandeld worden, een verhoogd tromboserisico hebben specifiek ten gevolge van deze COVID-infectie, is niet gekend. Veel patiënten klagen van ernstige vermoeidheid en koorts, waardoor zij lange periodes in bed doorbrengen. De verminderde mobiliteit kan in combinatie met andere risicofactoren voor veneuze trombo-embolie toch aanleiding geven tot een verhoogd tromboserisico. Of dit verhoogd risico een tromboseprofylaxe rechtvaardigt blijft onduidelijk. Ook daarover zijn nauwelijks richtlijnen. Alleen in Frankrijk vonden we concrete aanbevelingen terug. Zij stellen dat tromboseprofylaxe met LMWH of fondaparinux overwogen kan worden bij patiënten die naast een verminderde mobiliteit nog minstens één van volgende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie hebben<sup>3</sup>:

- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- leeftijd > 70 jaar
- lopende kankerbehandeling
- persoonlijke voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie
- majeure chirurgie in de voorbije 3 maanden

We wijzen erop dat deze risicofactoren niet specifiek zijn voor COVID-19-patiënten en gebaseerd zijn op gegevens over het tromboserisico bij gehospitaliseerde patiënten met een acute ernstige ziekte, aangezien er nauwelijks gegevens gekend zijn over het tromboserisico bij ambulante patiënten.

Ook voor deze patiënten wordt de beslissing om over te gaan tot trombosprofylaxe dus geval per geval genomen op basis van een afweging van het tromboserisico en het bleedingsrisico.

In de ziekenhuizen zijn er aanwijzingen dat oplopende D-dimeren een prognostische factor zijn voor het ontstaan van coagulopathie en een ernstig verloop van COVID-19. Of gestegen D-dimeren (die bij infectie en inflammatie sowieso stijgen) ook bij minder ernstig zieke COVID-19-patiënten een prognostische waarde hebben, is onduidelijk. In de eerste lijn worden D-dimeerbepalingen voor de detectie van een verhoogd tromboserisico momenteel dan ook niet aangeraden<sup>3</sup>.

## Referenties

1. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 7, 7 April 2020[https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
2. Klok FA, den Exter PE, Huisman MV, Eikenboom J. Do's-And-don'ts bij COVID-19-coagulopathie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5031.
3. Société Française de Médecine Vasculaire. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 09 non hospitalisés. [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv\\_propositions\\_mtev\\_covid-19\\_texte.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf)

Nieuws

## COVID-19 en ACE-inhibitoren en sartanen: gegevens uit observationele studies blijven geruststellend ondanks terugtrekking van één studie [update van bericht van 12 mei 2020]

### Update 5 juni 2020

Eén van de grote observationele studies over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het verloop van COVID-19, die we bespraken in ons “Goed om te weten”-bericht van 12 mei 2020 (zie onder), wordt teruggetrokken (zie bericht van 4 juni op de website van *NEJM*). De onderzoekers, die waren aangesteld om een onafhankelijke *peer review* te doen van de studie en van de databank waarop de studie is gebaseerd (Surgisphere), melden dat zij de noodzakelijke gegevens niet verkregen en een *peer review* daarom niet mogelijk is. De waarheidsgetrouwheid van de studie kan niet meer worden gegarandeerd.

Dit verandert niets aan de conclusies van ons bericht van 12 mei 2020, aangezien de twee andere grote observationele studies over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het verloop van COVID-19 niet gebaseerd zijn op deze database en dus overeind blijven. Er is dus nog steeds geen evidentie uit grote studies die het veronderstelde nadelige effect van RAAS-remmers op het verloop van COVID-19 onderbouwt en er zijn geen redenen om de behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen te onderbreken bij patiënten met (vermoeden van) COVID-19.

Ook *The Lancet* trekt een grote studie over chloroquine en hydroxychloroquine, gebaseerd op dezelfde databank, terug (zie bericht van 4 juni op de website van *The Lancet*). We bespraken deze studie in ons “Goed om te weten”-bericht van 26 mei 2020 met update op 28 mei 2020. We passen ook deze berichten aan. De terugtrekking van beide artikels moet ons waakzaam maken voor de kwaliteitsrisico's die gepaard gaan met een versnelde *peer review* en publicatie van artikels onder tijdsdruk tijdens deze coronapandemie, ook in de grote medische tijdschriften.

### Ons “Goed om te weten”-bericht van 12 mei 2020:

Er heerst veel onzekerheid over het verband tussen RAAS-remmers en het verloop van COVID-19. Enkele onderzoekers stelden op 11 maart 2020 in *The Lancet Respiratory* dat het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen een mogelijke verklaring kon zijn voor het grote aantal patiënten met hypertensie of en/of diabetes onder patiënten die een ernstig verloop van COVID-19 kenden of eraan overleden<sup>1</sup>. Het veronderstelde onderliggende mechanisme is een verhoogde expressie van angiotensine converterend enzym 2 (ACE2) ten gevolge van de remming van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). ACE2 is de functionele receptor voor SARS-CoV-2, het virus dat verantwoordelijk is voor de actuele COVID-19-pandemie. Aangezien de datasets waarop deze onderzoekers zich baseerden geen gegevens bevatten over het gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen (maar enkel over de prevalentie van hypertensie en diabetes, aandoeningen waarbij deze geneesmiddelen vaak gebruikt worden), kan hier enkel gesproken worden over een mogelijk verband en niet over een rechtstreeks of causaal verband (zie ons Goed om te Weten-bericht van 20 maart 2020, met update op 31 maart 2020).

In *The New England Journal of Medicine* verscheen op 30 maart 2020 een artikel dat dieper ingaat op de interactie tussen COVID-19 en het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS)<sup>2</sup>. De auteurs stellen dat er onvoldoende gegevens zijn om vast te stellen of gebruik van RAAS-remmers *in vivo* leidt tot een verhoogde expressie van ACE2. Ze wijzen ook op een andere hypothese die momenteel onderzocht wordt: angiotensine II zou mede verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van orgaanschade ten gevolge van COVID-19. RAAS-inhibitoren verminderen de angiotensine II-concentraties en zouden zo dus een beschermend effect kunnen hebben tegen een ernstiger verloop van COVID-19. Studies met sartanen als behandeling voor COVID-19 zijn lopende.

Ondertussen komen ook de resultaten beschikbaar van de eerste studies die een verband tussen het gebruik van RAAS-remmers en de ernst van het verloop van COVID-19 onderzoeken. Nadat kleinere observationele studies eerder al geruststellende resultaten rapporteerden<sup>3,5</sup>, verschenen begin mei in de *New England Journal of Medicine* drie grote observationele studies die geen nadelig effect van het gebruik van RAAS-remmers op het verloop van COVID-19 aantonen<sup>6,8</sup>. Volgens het editoriaal bij deze studies is het geruststellend dat in 3 grote studies in verschillende populaties en met een verschillend studie-opzet er consistent geen argumenten worden gevonden dat gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen nadelig zou zijn bij patiënten met COVID-19<sup>9</sup>. **Eén van deze studies<sup>7</sup> werd ondertussen teruggetrokken omdat er onduidelijkheid is over de betrouwbaarheid van de gegevens in de databank waarop ze gebaseerd is (zie bericht van 4 juni op de website van *NEJM*).** Dit verandert evenwel niets aan de conclusies in het editoriaal, aangezien de andere 2 studies, niet gebaseerd op deze databank, overeind blijven. Idealiter worden deze resultaten nog bevestigd in bijkomend prospectief gerandomiseerd onderzoek.

Deze gegevens leveren extra ondersteuning voor de adviezen van onder andere Sciensano<sup>10</sup> en het Europees

Geneesmiddelenagentschap (EMA)<sup>11</sup> om behandelingen met ACE-inhibitoren of sartanen bij COVID-19-patiënten niet stop te zetten (zie ons Goed om te Weten-bericht van 20 maart 2020, met update op 31 maart 2020).

- In een Italiaanse case-control studie werden 6.272 patiënten met een bevestigde COVID-19-infectie vergeleken met 30.759 inwoners uit dezelfde regio (Lombardije) zonder COVID-19-infectie<sup>6</sup>. Cases en controles waren gematcht voor leeftijd, geslacht en woonplaats. Gegevens over voorgeschiedenis, comorbiditeiten en geneesmiddelengebruik werden verzameld uit de administratieve database van de regionale Gezondheidsdienst. Het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen was significant hoger onder de cases dan onder de controles, maar ook heel wat andere cardiovasculaire en antidiabetische geneesmiddelen werden significant vaker gebruikt door de cases dan door de controles. Er was immers ook een hogere prevalentie van cardiovasculaire en andere comorbiditeiten onder de cases en zij hadden een slechter klinisch profiel dan de controles. Na correctie voor onder andere deze onderliggende aandoeningen, kan geen verband aangetoond worden tussen het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het risico op COVID-19 infectie (OR 0,96 [95%BI 0,87 tot 1,07] voor ACE-inhibitoren en OR 0,95 [95%BI 0,86 tot 1,05] voor sartanen) of op een ernstig verloop van COVID-19 (noodzaak tot mechanische ventilatie of overlijden) (OR 0,91 [95%BI 0,69 tot 1,21] voor ACE-inhibitoren en OR 0,83 [95%BI 0,63 tot 1,10] voor sartanen).
- **Deze studie werd teruggetrokken wegens onduidelijkheid over de betrouwbaarheid van de gegevens in de databank waarop ze gebaseerd werd.** Amerikaanse onderzoekers verzamelden gegevens van 8.910 patiënten opgenomen met COVID-19 uit 169 ziekenhuizen in Azië, Europa en Noord-Amerika en onderzochten het verband tussen geneesmiddelengebruik en overlijden in het ziekenhuis<sup>7</sup>. 515 patiënten overleden in het ziekenhuis. Het gebruik van sartanen (OR 1,23 [95%BI 0,87 tot 1,74]) bleek niet gepaard te gaan met een hoger risico op overlijden in het ziekenhuis. Onder gebruikers van ACE-inhibitoren was de mortaliteit zelfs lager (OR 0,33 [95%BI 0,20 tot 0,54]), maar de auteurs waarschuwden ervoor dat, gezien het observationele opzet van de studie, we hieruit zeker geen causaliteit mogen afleiden. Factoren die in deze studie wel geassocieerd waren met een significant verhoogd risico op overlijden in het ziekenhuis waren: oudere leeftijd ( $\geq 65$  jaar), coronair lijden, hartfalen, aritmie, COPD en roken.
- In een grote ziekenhuisgroep, verbonden aan de universiteit van New York werd een studie opgezet onder 12.594 patiënten die werden getest voor COVID-19<sup>8</sup>. 5.894 patiënten testten positief en 1.002 hadden een ernstig verloop (opname op intensieve zorgen, mechanische ventilatie of overlijden). Elke patiënt die positief testte werd gematcht met een patiënt die negatief testte, rekening houdend met leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, rookgedrag, voorgeschiedenis van hypertensie, hartinfarct, hartfalen, diabetes, chronische nierinsufficiëntie en COPD, en gebruik van andere klassen van medicatie (*propensity score matching*). Noch onder de patiënten met hypertensie, noch in de volledige studiepopulatie was er een verband tussen het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en toegenomen kans op een positieve test. Het gebruik van deze geneesmiddelen ging evenmin gepaard met een toename van het risico op een ernstig verloop van COVID-19.

## Referenties

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9. doi: 10.1056/NEJMSr2005760
3. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 23 [Epub ahead of print]. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
4. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
5. Bean MD, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi site UK acute hospital trust. *MedRxiv* 2020 Apr 11 [preprint]. doi:10.1101/2020.04.07.20056788
6. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
7. **Studie teruggetrokken.** Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2007621

- 8.** Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19 *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
- 9.** Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19 *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMe2012924
- 10.** Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 8, 6 May 2020 [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
- 11.** European Medicines Agency. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. Press release 27/03/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>

Nieuws

## COVID-19: biedt vaccinatie tegen tuberculose (BCG) of tegen mazelen-bof-rubella bescherming tegen COVID-19? Misschien een interessante piste, maar geen bewijs.

De BCFI-redactie ontvangt vragen over de berichten dat vaccinatie tegen tuberculose (BCG) en vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella bescherming zouden kunnen bieden tegen COVID-19.

### Vanwaar de interesse voor BCG-vaccinatie? <sup>1-4</sup>

- Er zijn al enkele jaren aanwijzingen dat BCG-vaccinatie niet-specifieke effecten heeft op het immuunsysteem, en zo bescherming zou bieden tegen onder andere luchtweginfecties. Deze effecten zijn evenwel nog niet goed gekarakteriseerd, en de klinische relevantie is niet goed gekend.
- In kader van de COVID-19 pandemie vonden onderzoekers dat de incidentie van COVID-19-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit lager is in landen waar kinderen gevaccineerd worden tegen tuberculose dan in landen waar dit niet gebeurt. Deze studies (nog niet peer reviewed) laten echter geen conclusies toe gezien de kans op bias groot is.
- Op dit ogenblik zijn enkele gerandomiseerde gecontroleerde studies lopende waarin de werkzaamheid van BCG-vaccinatie wordt getest bij gezondheidswerkers die in direct contact staan met COVID-19-patiënten.
- Vanwege het gebrek aan evidentie, maar ook omdat het BCG-vaccin beperkt beschikbaar is en moet voorbehouden worden voor de vaccinatie van kinderen in hoog-risicogebieden, **raadt de Wereldgezondheidsorganisatie BCG-vaccinatie formeel af in het kader van COVID-19, buiten het kader van gerandomiseerde gecontroleerde studies.**

### Vanwaar de interesse voor mazelen-bof-rubella-vaccinatie? <sup>4</sup>

- In kader van de COVID-19 pandemie vonden onderzoekers dat er enige overeenkomsten zijn tussen bepaalde sequenties van eiwitten van het SARS-CoV2 virus, en deze van de bof-, mazelen- en rubellavirussen. De onderzoekers stellen ook vast dat *“leeftijdsgroepen die meest waarschijnlijk geen mazelen-bof-rubella-vaccinatie-geïnduceerde immuniteit hebben de slechtste prognose van COVID-19 hebben, en dat de COVID-19 ziektelast correleert met de rubella-antilichaamtiter”*. Ze besluiten daarom dat vaccinatie tegen mazelen-bof-rubella van risicogroepen verder onderzoek verdient. Deze studie heeft nog geen peer-review doorlopen en is niet gepubliceerd. Elke extrapolatie naar een klinisch effect van mazelen-bof-rubella vaccinatie bij COVID-19 is voorbarig, de studie laat daarover geen conclusies toe.
- **De Wereldgezondheidsorganisatie spreekt zich niet uit over vaccinatie tegen mazelen-bof-rubella en COVID-19, maar ook hier is vaccinatie met als doel te beschermen tegen COVID-19 voorbarig en niet aan te raden.**

### Specifieke bronnen

1. World Health Organisation (WHO) [https://www.who.int/publications-detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19) (12/04/20)
2. Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. <https://www.cebm.net/covid-19/does-bcg-vaccination-protect-against-acute-respiratory-infections-and-covid-19-a-rapid-review-of-current-evidence/> (24/04/20)
3. Curtis N. et al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. The Lancet, online first (30/04/20). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31025-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31025-4/fulltext)
4. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20053207v1.full.pdf> (niet gepubliceerd in een tijdschrift, niet peer-reviewed)

Nieuws

## COVID-19: studie in *The Lancet* over hydroxychloroquine en chloroquine wordt teruggetrokken [update van onze berichten van 26/05/20 en 28/05/20]

### Update van 05/06/20:

De studie in *The Lancet* van 22 mei over hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) die een gebrek aan werkzaamheid, en een verhoogde mortaliteit en meer aritmieën bij gehospitaliseerde patiënten suggereerde, wordt teruggetrokken: zie website *The Lancet* (04/06/20). We bespraken deze studie in een *Goed om te Weten* op 26 mei (zie hieronder).

De onderzoekers die waren aangesteld om een onafhankelijke *peer review* te doen van de studie en van de databank waarop de studie is gebaseerd (Surgisphere), melden dat zij de noodzakelijke gegevens niet verkregen, en een *peer review* daarom niet mogelijk is. De waarheidsgetrouwheid van de studie kan niet meer worden gegarandeerd.

Het standpunt van het BCFI, met name dat gebruik van HCQ of CQ enkel te verantwoorden is binnen het kader van degelijk gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek, wijzigt hierdoor niet.

Ondertussen besliste de Wereldgezondheidsorganisatie om de HCQ-arm in de Solidarity-studie, die tijdelijk was gestopt (zie hieronder), opnieuw verder te zetten. De Solidarity-studie en andere lopende gerandomiseerde studies zullen hopelijk meer duidelijkheid geven over de plaats van HCQ in de behandeling van COVID-19.

Ook de *New England Journal of Medicine* trekt een studie terug die gebaseerd was op dezelfde databank (Surgisphere): zie website NEJM (04/06/20). Deze studie, met gegevens over ACE-inhibitoren en sartanen, werd besproken in ons "Goed om te weten"-bericht van 12 mei 2020. Deze "Goed om te weten" werd eveneens geüpdatet.

De terugtrekking van beide artikels moet ons waakzaam maken voor de kwaliteitsrisico's die gepaard gaan met een versnelde *peer review* en publicatie van artikels onder tijdsdruk tijdens deze corona-pandemie, ook in de grote medische tijdschriften.

### Update 28/05/20:

Volgend op de resultaten van de studie in *The Lancet* (zie ons bericht hieronder) beperkt **Sciensano** het gebruik van **hydroxychloroquine** bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten tot gebruik alleen in het kader van klinische studies. Gebruik buiten dit kader wordt afgeraden [zie Procedure voor ziekenhuizen en specialisten > "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten" (meest recente versie (Engelstalig) van 26/05/2020)]. **Chloroquine** was sowieso geen vermelde behandelingsoptie in België.

Verder meldt Sciensano ook dat een **werkgroep** is opgericht om aanbevelingen te formuleren voor de aanpak van COVID-19 patiënten **in de eerste lijn**, onder de coördinatie van de "Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn" (een consortium van richtlijnontwikkelaars in België, gefinancierd door het RIZIV), en voorzien wordt dat een eerste deel van de aanbeveling zal klaar zijn tegen oktober 2020.

### Ons Goed om te weten-bericht van 26/05/20:

**The Lancet (22/05/20)**<sup>1</sup> publiceerde de resultaten van een grootschalige, multinationale observationele "real world" studie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19. Patiënten die hydroxychloroquine (HCQ) of chloroquine (CQ) kregen, al dan niet in combinatie met een macrolide, werden vergeleken met de patiënten die deze geneesmiddelen niet kregen. De studie toont bij de behandelde patiënten geen winst met deze middelen, maar integendeel **een toename van de "in hospitaal"-mortaliteit en van de incidentie van ventrikularitmieën** (zie verder voor enkele details van de studie). Ook al kan een observationele studie geen causaal verband bewijzen voor deze nadelige gebeurtenissen, dit is een ernstig signaal.

Deze studie in *The Lancet* is voor de Wereldgezondheidsorganisatie aanleiding om de hydroxychloroquine-arm in de Solidarity-studie, een gecontroleerde, gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid van vier behandelingen bij COVID-19, tijdelijk stop te zetten. Dit in afwachting van een analyse van de tussentijdse resultaten. In België wordt de plaats van HCQ bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten herzien door Sciensano; we zullen verwijzen naar de website van Sciensano zodra de herziene aanbevelingen beschikbaar zijn.

Ook het FAGG herinnert, n.a.v. de studie in *The Lancet*, aan de risico's van CQ en HCQ (bericht van 25/05/20).

Deze studie leert niets over **COVID-19 patiënten die thuis of in woonzorgcentra worden behandeld**. Hier blijven de aanbevelingen ongewijzigd: **gebruik van HCQ of CQ thuis of in woonzorgcentra is niet verantwoord** aangezien er geen enkele evidentie is van werkzaamheid maar de risico's reëel zijn, en monitoring (o.a. cardiaal) in deze situatie niet mogelijk is. [I.v.m. HCQ, zie ook onze GOW's van 22/04/20 en 16/04/20].

**Besluit van het BCFI:**

Gebruik van HCQ of CQ is nog steeds enkel te verantwoorden binnen het kader van degelijk gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek. Macroliden hebben geen plaats in de behandeling van COVID-19 [zie ook GOW 16 april 2020].

**Enkele details over de studie in The Lancet**

- De studie in *The Lancet* is gebaseerd op een internationaal register (*"The Surgical Outcomes Collaborative Surgisphere Corporation"*) met "real world" en zo goed mogelijk gevalideerde gegevens van COVID-19 patiënten uit 671 hospitalen in 6 continenten (vooral Noord-Amerika ; periode van 20/12/2019 tot 14/04/2020). Van een totaal van 98.262 gehospitaliseerde COVID-19 patiënten werden er 2.230 uitgesloten, ofwel omdat ze remdesivir (een experimenteel antiviraal middel) namen, ofwel omdat CQ of HCQ werd gestart terwijl ze kunstmatig werden beademd, ofwel omdat CQ of HCQ meer dan 48 uur na de diagnose van COVID-19 werd gestart.
- Gegevens van 14.888 patiënten bij wie **binnen de 48 uur na diagnose van COVID-19** ofwel HCQ ofwel CQ ofwel HCQ + macrolide ofwel CQ + macrolide was gestart, werden vergeleken met de gegevens van 81.144 patiënten die deze geneesmiddelen niet hadden gekregen. De gebruikte macroliden waren azithromycine of clarithromycine.
- De belangrijkste uitkomsten waren "in hospitaal"-mortaliteit en optreden van "de novo" ventrikularitmieën. Andere uitkomsten waren progressie naar kunstmatige beademing en hospitalisatieduur.
- Na corrigeren voor leeftijd, geslacht, ras of etniciteit, co-morbiditeit (o.a. obesitas, cardiovasculaire aandoening, longziekten, diabetes) en ernst van de COVID-19 bij de start van de studie, toont de analyse:
  - een hogere incidentie van de "in hospitaal"-mortaliteit bij de behandelde patiënten: 16,4% tot 23,8%, afhankelijk van de medicatiegroep (HCQ, CQ, of combinatie met macrolide) versus 9,3% bij de controlepatiënten, met hazard ratio's gaande van 1,3 [95%-BI van 1,2 tot 1,5] tot 1,5 [95%-BI van 1,4 tot 1,5];
  - een hogere incidentie van "de novo" ventrikularitmieën bij de behandelde patiënten: 4,3% tot 8,1%, afhankelijk van de medicatiegroep (HCQ, CQ, of combinatie met macrolide) versus 0,3% bij de controlepatiënten, met hazard ratio's gaande van 3,6 [95%-BI van 2,8 tot 4,6] tot 5,1 [95%-BI van 4,1 tot 6].
  - Ook op de uitkomsten "noodzaak voor kunstmatige beademing" en "hospitalisatieduur" was er geen winst in de behandelde groepen.
- Deze studie laat vanwege de observationele studie-opzet niet toe te bewijzen of de gevonden verbanden causaal gerelateerd zijn, en of de hogere mortaliteit te wijten was aan de ventrikularitmieën. Werden bijvoorbeeld de meest zieke patiënten - dus personen met een slechtere prognose en meer kans op ongewenste effecten - op CQ of HCQ gezet? Er waren geen gegevens over QT-interval of over het type ventrikularitmie (bv. of het ging om *torsades de pointes*). Volgens de auteurs van een bijhorend *Comment*<sup>2</sup> is de verhoogde mortaliteit waarschijnlijk maar ten dele te wijten aan de pro-aritmogene eigenschappen van CQ en HCQ : het aantal extra doden was veel hoger dan het aantal ventrikularitmieën. Het risico van overlijden was, tegen de verwachting in, onafhankelijk van het combineren met de macroliden die eveneens pro-aritmogene eigenschappen hebben. Volgens de auteurs van de *Comment* zouden de antivirale en immunomodulerende eigenschappen van CQ en HCQ de ernst van de COVID-19 bij sommige patiënten kunnen verergeren, en zou dit een verklaring kunnen zijn voor de verhoogde mortaliteit.

**Specifieke bronnen**

1. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6))
2. Funck-Brentano C, Salem J-E. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0))

Nieuws

## **Vaccins tegen rotavirus: gebruik hetzelfde rotavirusvaccin voor het volledige vaccinatieschema**

Voor de vaccinatie tegen rotavirus zijn twee vaccins beschikbaar: Rotarix® en Rotateq®. Het FAGG benadrukt dat hetzelfde rotavirusvaccin moet gebruikt worden voor het volledige vaccinatieschema. Het vaccinatieschema is voor de twee vaccins verschillend (voor Rotarix® in totaal 2 doses met een interval van minstens 4 weken; voor Rotateq® in totaal 3 doses met intervallen van minstens 4 weken). Daarenboven ontbreken gegevens over immuniteit, bescherming of veiligheid wanneer een schema niet met hetzelfde vaccin is afgewerkt. Voor de plaatsbepaling van het rotavirusvaccin, zie het Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.10.

Nieuws

## Speciale tegemoetkoming in de prijs van anticonceptiva voor vrouwen jonger dan 25 jaar, en voor de morning after pill ongeacht de leeftijd


Reeds sinds mei 2004 genieten vrouwen jonger dan 21 jaar van een speciale tegemoetkoming door het RIZIV voor de meeste anticonceptieve middelen. Deze speciale tegemoetkoming is sinds 1 april 2020 uitgebreid naar vrouwen jonger dan 25 jaar. Voor de *morning after pill* geldt deze speciale tegemoetkoming voor alle vrouwen, ongeacht hun leeftijd. Deze maatregel wil ongewenste zwangerschappen voorkomen door de toegang tot anticonceptiva verder te verbeteren. Voor meer informatie, zie de website van het RIZIV.

Het bedrag van de speciale tegemoetkoming is niet gewijzigd. Deze bedraagt 3 euro per maand anticonceptieve bescherming. Voor de *morning after pill* bedraagt de speciale tegemoetkoming 9 euro per verpakking.

### Hoe wordt de extra tegemoetkoming gevisualiseerd op onze website?

Ter hoogte van de specialiteiten op basis van anticonceptiva *enmorning after pills* wordt op onze website het volgende getoond.

- De letter J: betekent dat er speciale tegemoetkoming is in de prijs van het anticonceptivum bij vrouwen jonger dan 25 jaar, en bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd, voor de *morning after pill*.
- De letter aJ: betekent dat het anticonceptivum gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar, en bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd, voor de *morning after pill*.
- Wanneer de letter J gevolgd wordt door de letters cx betekent dit dat het anticonceptivum bij alle vrouwen terugbetaald wordt in de categorie cx.

In de prijsvergelijkingstabellen op onze website (klik op het symbool  ter hoogte van de verpakking) kan gezien worden hoeveel het remgeld bedraagt.

Nieuws

## **Wilt u in 2021 nog steeds een gedrukte versie ontvangen van het Repertorium?**

Bent u arts, apotheker of tandarts? Dan ontving u naar jaarlijkse gewoonte in mei de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium versie 2020 in uw brievenbus.

Opgelet! **Vanaf 2021** zal het BCFI de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium **niet meer automatisch verzenden** aan artsen, apothekers en tandartsen, **maar enkel nog op aanvraag**.

Wilt u als arts, apotheker of tandarts dus **toch nog graag een gedrukt exemplaar** ontvangen in de toekomst? **Laat het ons dan zeker weten door snel even volgend formulier in te vullen: [www.bcfi.be/nl/rep2021](http://www.bcfi.be/nl/rep2021).**

Of wilt u ons laten weten dat u juist geen gedrukte versie meer wenst te ontvangen, en u liever op de hoogte blijft via andere kanalen? Dat kan natuurlijk ook! Laat het ons weten door volgend formulier in te vullen: [www.bcfi.be/nl/rep2021](http://www.bcfi.be/nl/rep2021).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijft uiteraard wekelijks geactualiseerd elektronisch beschikbaar via onze website: [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

Onderwijs- en andere instellingen zullen, zoals altijd, jaarlijks gecontacteerd worden om hun gewenst aantal exemplaren te bestellen. Studenten kunnen nog steeds hun exemplaar verkrijgen via de verantwoordelijke afdeling van de faculteit of (hoge)school.

**Recente informatie mei 2020****Nieuwigheden in de eerste lijn**

- chlooramfenicol
- drospirenon
- ertugliflozine
- ertugliflozine + metformine
- ertugliflozine + sitagliptine

**Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

- algeldraat
- busereline
- meloxicam voor injectie
- tolcapon
- vaccin tegen Haemophilus influenzae type b

**Andere wijzigingen**

- denosumab

▼: 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 eerste lijn****chlooramfenicol oogdruppels (Chloramphénicol® Théa)**

**Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: Chlooramfenicol (Chloramphénicol® Théa, hoofdstuk 16.1.2.)** oogdruppels zijn opnieuw op de Belgische markt. Ze zijn volgens de SKP geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van bacteriële oogaandoeningen die niet reageren op gewone antibiotica of wanneer de kiemen er resistent voor zijn. Volgens BAPCOC kunnen antibiotica voor oftalmologisch gebruik overwogen worden in geval van ernstige klachten, bij dragers van contactlenzen of als na 3 tot 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt. Wanneer een antibiotische behandeling noodzakelijk is, blijft chlooramfenicol een eerste keuze anti-infectieus geneesmiddel voor oftalmologisch gebruik. (zie hoofdstuk 11.5.7.1.).

**drospirenon (Slinda®)**

[tekst aangepast op 07/07/2020, erratum werd gepubliceerd op 07/07/2020]

**Indicatie: drospirenon (Slinda®)**, hoofdstuk 6.2.2.1) is nu beschikbaar als progestageen voor anticonceptie in monotherapie, volgens een continu schema 24 + 4.

**Commentaar van het BCFI:** Progestagenen in monotherapie kunnen een goede anticonceptiekeuze zijn, in het bijzonder bij borstvoeding of bij contra-indicaties of ongewenste effecten van oestrogenen. Drospirenon lijkt een anticonceptieve werking te hebben die vergelijkbaar is met desogestrel, maar is aanzienlijk duurder. Er zijn geen studies die drospirenon in monotherapie vergelijken met oestroprogestagene associaties of andere anticonceptiemethodes. Het veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend voor wat betreft het trombo-embolisch risico, maar er is nog maar een beperkte gebruikservaring.

- Drospirenon is een progestageen afgeleid van spiro lacton, dat al gecommmercialiseerd is in combinatie met ethinylestradiol als oestroprogestageen voor anticonceptie. Het wordt nu voorgesteld als progestageen voor anticonceptie in monopreparaat. Drospirenon wordt aangeboden volgens een 24 + 4-schema (24 actieve tabletten en 4 placebo's), in te nemen zonder onderbreking tussen de strips. Dit schema verschilt van het schema dat tot op heden is voorgesteld voor progestagenen die worden gebruikt als anticonceptie (ook gebruik zonder onderbreking, maar met 28 actieve tabletten).

**Werkzaamheid**

- Drospirenon is geëvalueerd in studies zonder controlegroep of in vergelijking met desogestrel en heeft daarin een Pearl-index behaald tussen 0,73 en 2,9. De Pearl-index komt overeen met het aantal zwangerschappen per 100 vrouwen die een jaar lang een anticonceptivum gebruiken. Hij bedraagt ongeveer 0,3 voor orale vormen (gegroepeerde gegevens voor oestroprogestagene associaties en progestagenen alleen uit systematische reviews).<sup>1,2</sup>

- Twee Europese multicentrische studies bij 2000 vrouwen, één met één arm en de andere versus desogestrel, rapporteerden gegroepeerde Pearl-indexen (vergeten pillen + falen van de methode) van 0,73 voor drospirenon en 0,52 voor desogestrel. De percentages van stopzetting van de behandeling in deze 2 studies waren 28% en 20%, wat vergelijkbaar is met eerdere gegevens voor progestagenen in monotherapie.<sup>1,3,4</sup>

- Een Amerikaanse multicentrische studie met één arm bij 915 vrouwen jonger dan 35 jaar die geen borstvoeding gaven, rapporteerde een Pearl-index van 2,9 (95% BI; 1,5 tot 5,1), wat hoger is dan de gebruikelijke Pearl-indexen van orale methodes. De studie-uitval was zeer hoog: 65%, waarvan 17% door ongewenste effecten en 40% door verlies van follow-up met ongekende oorzaak.<sup>5</sup>

- In een kleine studie bij 130 vrouwen bleef de ovulatie onderdrukt ondanks geplande onderbrekingen tijdens de cyclus (op dag 3, 6, 11 en 22 van de cyclus).<sup>1,3</sup>

## Veiligheid

- De contra-indicaties van drospirenon zijn: actieve veneuze trombo-embolie, leverinsufficiëntie, acute of ernstige nierinsufficiëntie, maligniteiten gevoelig aan geslachtshormonen, onverklaarde vaginale bloedingen.
- De meest voorkomende ongewenste effecten (1-10%) zijn: verandering van libido, stemmingsschommelingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, acne, gevoelige borsten, menometrorragie en menstruatiestoornissen, dysmenorroe, gewichtstoename.
- Het risico op spotting en doorbraakbloedingen bij progestageen-monotherapie is bekend, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling, en zou ongeveer 25% van de vrouwen ertoe aanzetten de behandeling te stoppen.
- Een studie vergeleek de bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel. Drospirenon werd toegediend volgens het schema 24 + 4, desogestrel werd continu toegediend, beide gedurende 9 cycli. Het aantal vrouwen met doorbraakbloedingen (primair eindpunt) was lager met drospirenon dan met desogestrel in de eerste 6 cycli. Het verschil was na de zesde cyclus niet meer statistisch significant.<sup>5</sup>
- Het trombo-embolisch risico bij oestroprogestagenen is bekend en is het grootst bij progestagenen van de derde generatie (desogestrel en gestodeen), evenals bij drospirenon en cyproteron (zie ook Folia januari 2013). Dit risico lijkt niet aanwezig te zijn voor progestagenen die alleen worden gebruikt. De onderzoeksgegevens over het trombo-embolisch risico voor drospirenon in monotherapie zijn geruststellend.

- Onderzoeksgegevens over meer dan 20 000 cycli met drospirenon in monotherapie hebben geen veneuze of arteriële trombo-embolische events, longembolie, infarct of CVA gemeld. 15% van de vrouwen in de 2 Europese studies en 37% in de Amerikaanse studie hadden minstens één risicofactor voor veneuze trombo-embolie.<sup>3</sup>

- De werkzaamheid van drospirenon kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren. Een niet-hormonale methode moet voorgesteld worden tot 28 dagen na stopzetting van de behandeling met een CYP3A4-inductor. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren kan het risico op hyperkaliëmie verhogen (zie Tabel Ic. in InL.6.3.).
- Drospirenon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen.<sup>1,3,6</sup>

**Dosering** 1 tablet per dag volgens een schema van 24 + 4 (24 actieve tabletten en 4 placebo's).

**Kostprijs** 33,94 € voor 3 maanden, niet terugbetaald op 1 mei 2020.

## ertugliflozine (Steglatro®), ertugliflozine + metformine (Segluromet®), ertugliflozine + sitagliptine (Steglujan®)

**Ertugliflozine** is een nieuw glicoflozine (inhibitor van cotransporter SGLT2), gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes. Het wordt op de markt gebracht in monotherapie (**Steglatro®**, hoofdstuk 5.1.8.) en **in combinatie met metformine (Segluromet®**, hoofdstuk 5.1.10.) of **met sitagliptine (Steglujan®**, hoofdstuk 5.1.10.).

**Commentaar van het BCFI:** Ertugliflozine lijkt qua werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar met de andere SGLT2-inhibitoren, maar directe vergelijkingen ontbreken. De effecten van ertugliflozine op cardiovasculaire eindpunten zijn niet bekend. De klinische voordelen en veiligheid op lange termijn zijn onduidelijk.<sup>7,8</sup> Er is geen bewijs dat de vaste associatie van ertugliflozine

met metformine of sitagliptine doeltreffender is dan aparte toediening van beide componenten. Het mogelijke voordeel wat betreft therapietrouw moet worden afgewogen tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing.

De combinatie ertugliflozine + sitagliptine is de eerste specialiteit die een SGLT2-inhibitor combineert met een inhibitor van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), die verantwoordelijk is voor de inactivatie van de incretinehormonen.

### Indicatie volgens de SKP

Ertugliflozine is geïndiceerd bij volwassenen met type 2-diabetes, als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, ter verbetering van de glykemische controle:

- als monopreparaat: in monotherapie als het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht, of als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes
- vaste associatie met metformine: bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van diabetes
- vaste associatie met sitagliptine: als metformine en/of een hypoglykemiërende sulfamide en één van de afzonderlijke bestanddelen van Steglujan® onvoldoende glykemiecontrole geven

### Werkzaamheid

- De werkzaamheid van ertugliflozine is onderzocht in 7 studies versus placebo of een actieve comparator bij in totaal 4863 patiënten met type 2-diabetes, en met als belangrijkste eindpunt de variaties in HbA1c-gehalte na een behandeling van 6 maanden of 1 jaar.
- Deze studies tonen een daling van het HbA1c-gehalte met verschillen variërend van -0,7% tot -1,2% tussen ertugliflozine (alleen of in combinatie) en placebo, een daling van de systolische bloeddruk met gemiddelde verschillen tussen ertugliflozine en vergelijkingsgroepen (placebo of glimepiride) variërend van -1,7 mmHg tot -4,5 mmHg, en een statistisch significante gewichtsvermindering van -1,6 kg tot -2,2 kg voor ertugliflozine (alleen of in combinatie) versus placebo. (Zie "meer info" voor de details van die studies).
- Tot op heden is niet aangetoond dat ertugliflozine voordelen heeft op klinische eindpunten op langere termijn, zoals vermindering van cardiovasculaire events, in tegenstelling tot wat is gemeld voor bepaalde andere gliflozinen (zie Folia november 2015, februari 2017, augustus 2017 en oktober 2017).<sup>9</sup> De cardiovasculaire werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine bij patiënten met type 2-diabetes worden momenteel geëvalueerd in de VERTIS-CV studie.<sup>10</sup> De plaatsbepaling van gliflozinen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico is onlangs herzien in de nieuwe aanbevelingen voor diabetesbehandeling (zie Folia mei 2019).
- De werkzaamheid van ertugliflozine is lager bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en is waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij deze patiënten. Er zijn argumenten dat bepaalde gliflozinen een nefroprotectief effect hebben (zie Folia oktober 2019).<sup>11</sup> Tot op heden zijn er geen klinische studies met ertugliflozine gepubliceerd met renale eindpunten.
- Een netwerk-meta-analyse toonde een vergelijkbare werkzaamheid op HbA1c voor ertugliflozine, canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine. Directe vergelijkende studies ontbreken.

- Studies uitgevoerd met ertugliflozine 5 mg of 15 mg in monotherapie gedurende 6 maanden bij 461 patiënten toonden, vergeleken met placebo, verschillen in HbA1c-gehalte van -1,0% (95% BI: -1,2; -0,8) tot -1,2% (95% BI: -1,4; -0,9) en verschillen in lichaamsgewicht van -1,8 kg (95% BI: -2,6; -0,9) tot -2,2 kg (95% BI: -3,0; -1,3). Ertugliflozine 15 mg verlaagde de systolische bloeddruk met -3,9 mmHg vergeleken met een verlaging van -2,2 mmHg voor placebo.
- Een studie, uitgevoerd bij 1326 patiënten, vergeleek ertugliflozine met glimepiride (een hypoglykemiërende sulfamide) als aanvulling op metformine gedurende 1 jaar. Ze toonde non-inferioriteit van ertugliflozine 15 mg per dag ten opzichte van glimepiride (HbA1c-verskil: 0,1% (95% BI: -0,0; 0,2)), maar niet voor ertugliflozine 5 mg per dag (HbA1c-verskil: 0,2% (95% BI: 0,1; 0,3)). Non-inferioriteit werd aanvaard wanneer de bovengrens van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het gemiddelde verschil minder was dan 0,3%. In deze studie werden grotere verschillen in lichaamsgewicht opgemerkt tussen ertugliflozine 5 mg of 15 mg en glimepiride (-3,9 kg (95% BI: -4,4; -3,4) en -4,3 kg (95% BI: -4,8; -3,8)), wat niet verrassend is gezien de gewichtstoename die in het algemeen is geassocieerd met hypoglykemiërende sulfamiden.
- Ertugliflozine als aanvulling op metformine is gedurende 6 maanden onderzocht bij 621 patiënten. Ertugliflozine 5 mg en 15 mg zorgen voor een Hb1Ac-daling van -0,7% (95% BI: -0,9; -0,5) en -0,9% (95% BI: -1,1; -0,7) respectievelijk vergeleken met placebo (gecombineerd met metformine).
- Dit verschil in Hb1Ac versus placebo is verhoogd tot -1,2% (95% BI: -1,5; -0,8) en -1,2% (95% BI: -1,6; -0,9) voor ertugliflozine 5 mg of 15 mg in combinatie met sitagliptine, een dieet en lichaamsbeweging (studie uitgevoerd bij 291 patiënten gedurende 6 maanden).

## Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties van ertugliflozine zijn die van glijflozinen (hoofdstuk 5.1.8). (Zie ook die voor metformine (hoofdstuk 5.1.10.) en sitagliptine (hoofdstuk 5.1.10) voor de respectievelijke combinaties.)
- De meest voorkomende ongewenste effecten ( $\geq 1/10$ ) met ertugliflozine zijn genitale schimmelinfecties. Uitscheiding van glucose via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties. De incidentie van urineweginfecties is niet significant hoger met ertugliflozine dan met placebo.
- Zoals met andere glijflozinen, zijn zeldzame gevallen (1/1000) van levensbedreigende diabetische ketoacidose gemeld met ertugliflozine, soms met een atypisch klinisch beeld. Voor de start van een behandeling moeten patiënten moeten beoordeeld worden op risicofactoren (lage bèta-celfunctiereserve, voorgeschiedenis van pancreatitis, koolhydraatarm dieet, uitdroging, verlaagde insulinedoses of verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, een medische ingreep of overmatig alcoholgebruik).
- In een lopende klinische studie waarin ertugliflozine werd toegevoegd aan de bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes met een voorgeschiedenis van vastgestelde hart- en vaatziekte, werd een ongeveer 1,2 tot 1,6-voudige stijging waargenomen van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die behandeld werden met ertugliflozine. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft veiligheidsvoorschriften gepubliceerd over het mogelijke verhoogde risico op amputatie bij patiënten behandeld met ertugliflozine.<sup>12</sup> Gevallen van amputatie van de onderste ledematen zijn ook waargenomen in langdurige klinische studies met canagliflozine.<sup>13</sup> Het is niet bekend of dit een klasse-effect is.
- Beoordeling van de nierfunctie wordt aanbevolen vóór het starten van de behandeling en daarna op regelmatige tijdstippen. Starten met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie. De behandeling met ertugliflozine dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend minder is dan 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> of de CrCL aanhoudend minder is dan 45 mL/min.
- Ertugliflozine mag niet gebruikt worden bij patiënten met type 1-diabetes, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.<sup>14-16</sup>

## Dosering

Ertugliflozine: aanbevolen startdosering: 1 tablet van 5 mg eenmaal per dag, kan verhoogd worden naar 1 tablet van 15 mg eenmaal per dag.

Ertugliflozine + metformine: tabletten van ertugliflozine 2.5 mg /metformine 1 g en van ertugliflozine 7.5 mg /metformine 1 g zijn verkrijgbaar. De aanbevolen dosering is tweemaal 1 tablet per dag, zodat de aanbevolen maximumdosis van 3 g metformine per dag niet overschreden wordt.

Ertugliflozine + sitagliptine: startdosering van 1 tablet per dag van ertugliflozine 5 mg/sitagliptine 100 mg, kan verhoogd worden naar 1 tablet per dag van ertugliflozine 15 mg /sitagliptine 100 mg.

**Kostprijs**

Ertugliflozine en ertugliflozine + metformine: 46 € per maand, terugbetaald in a !, vergelijkbaar met dapagliflozine en empagliflozine.  
 Ertugliflozine + sitagliptine: 78 € per maand, terugbetaald in a !

**Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)****algeldraat (Maglid®)**

De specialiteit op basis van **algeldraat (Maglid®)**, hoofdstuk 3.1.2.), gebruikt als antacidum, is niet meer beschikbaar. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van algeldraat, maar andere antacida zijn beschikbaar (zie hoofdstuk 3.1.2.).

**busereline (Suprefact®)**

**Busereline (Suprefact®)**, hoofdstuk 5.3.6.) een gonadoreline-analoog voor nasale toediening, is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van busereline, noch een specialiteit in de vorm van een neusspray voor deze klasse geneesmiddelen. Andere gonadoreline-analogen in injecteerbare vorm of s.c. implantaat zijn op de Belgische markt verkrijgbaar voor dezelfde indicaties: ovariële stimulatie ter voorbereiding op IVF en endometriose en baarmoederfibromen.

**meloxicam voor injectie (Mobic® sol. inj. i.m.)**

**Meloxicam** voor injectie (**Mobic®** sol. inj. i.m. 15 mg/1.5ml, hoofdstuk 9.1.1.4.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van meloxicam in ampullen. Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) zijn nog steeds beschikbaar voor injectie. Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bijvoorbeeld bij postoperatieve pijnbestrijding en nierkoliek). Met deze toedieningsweg worden de ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten niet vermeden.

**tolcapon (Tasmar®)**

Sinds april is er op de Belgische markt geen specialiteit meer op basis van **tolcapon (Tasmar®)**, hoofdstuk 10.6.3.), een inhibitor van het catechol-O-methyltransferase (COMT), die het metabolisme van levodopa vertraagt. Wanneer een COMT-inhibitor geïndiceerd is bij de ziekte van Parkinson, blijft entacapon beschikbaar. Tolcapon was geen eerstekeuzemiddel, maar was voorbehouden voor patiënten bij wie entacapon niet doeltreffend is of niet wordt verdragen, zonder dat het superioriteit heeft aangetoond vergeleken met entacapon (Folia juni 2006).

**vaccin tegen Haemophilus influenzae type b (Act Hib®)**

**Het monovalente vaccin** met een capsulair polysaccharide van **Haemophilus influenzae type b (Hib) (Act Hib®)**, hoofdstuk 12.1.2.4.) is niet meer beschikbaar. Er bestaat geen monovalent vaccin meer, wel een gecombineerd vaccin met Hib (zie hoofdstuk 12.1.3.7. hexavalent vaccin), wat problematisch is als er contra-indicaties zijn voor andere componenten van het hexavalente vaccin. Het zal mogelijk zijn om Act Hib® vanuit het buitenland te importeren (zie Folia september 2013, Voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn), maar in dat geval zal het voor de patiënt veel duurder zijn en is er geen terugbetaling voorzien. Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b maakt deel uit van het basisvaccinatieschema bij zuigelingen (met hexavalent vaccin, zie Tabel 12a.) en wordt aanbevolen voor de preventie van invasieve infecties door Haemophilus influenzae type b, vooral meningitis en epiglottitis. Na de leeftijd van 2 jaar wordt vaccinatie tegen Hib alleen aanbevolen bij immunodeficiëntie, vooral bij kinderen en volwassenen met asplenie (anatomisch of functioneel). Een rappel met het monovalente Hib vaccin wordt aanbevolen als ze niet eerder zijn gevaccineerd.

**Andere wijzigingen****denosumab (Prolia®)**

Sinds april 2020 wordt de specialiteit **Prolia®** ([hoofdstuk 9.5.5.](#)) terugbetaald (categorie b, hoofdstuk IV, ) voor mannelijke patiënten met osteoporose en hoog fractuurrisico.

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam gebruikt voor de behandeling van osteoporose. Studies bij 242 mannen met osteoporose hebben aangetoond dat denosumab de botmineraaldichtheid (BMD) verhoogt. De behandeling werd geassocieerd met

minstens 1000 mg calcium en minstens 800 IE vitamine D per dag. De werkzaamheid voor wat betreft fractuurrisico, de belangrijke klinische parameter, werd niet geëvalueerd. De baten-risicoverhouding van denosumab is onduidelijk. De ongewenste effecten kunnen ernstig zijn (zie Folia januari 2017).

## Bronnen

1 Slinda®, SKP.

2 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>

3 Palacios S, Regidor PA, Colli E, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill : new data and a revue of the literature, Eur J Contracept Reprod Health Care 2020 Apr 21;1-7. doi: 10.1080/13625187.2020.1743828.

4 A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen, Kimble et al. Contraception: X, Volume 2, 2020, 100020 <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>

5 Palacios, S., Colli, E. & Regidor, P. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. Arch Gynecol Obstet 300, 1805–1812 (2019). doi: 10.1007/s00404-019-05340-4

6 Drospirenone (Slynd) - A New Progestin-Only Oral Contraceptive, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, (2020 Feb 10) 62 (1591):18-9.

7 Ertugliflozine (steglatro® et autres) et diabète de type 2, La revue prescrire (2019 Dec 1) 39 (434) : 896.

8 Ertugliflozine dans le traitement du diabète de type 2, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (2018 Mai 21) 42 (1545) : 21-24.

9 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials, Circulation 2019;139(17):2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

10 Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). Am Heart J. (2018 Dec) 206: 11-23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

11 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

12 EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-Minutes of meeting on 14-17 Jan 2019, PSUSA/00010682/201806.

13 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New Engl J Med June 12,2017 (doi : 10.1056/NEJMoa1611925).

14 Steglatro®, SKP.

15 Segluromet®, SKP.

16 Steglujan®, SKP.

Geneesmiddelenbewaking

## Selectieve serotonine-heropnameremmers: oorzaak van compulsief gedrag?

Het is bekend dat compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag, boulimie, hyperseksualiteit) niet zeldzaam is bij patiënten behandeld met een dopamine-agonist, vooral met pramipexol en ropinirol, en dit vraagt de nodige aandacht [zie Folia maart 2019].

*La Revue Prescrire*<sup>1</sup> vestigde onlangs de aandacht op meldingen van compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag) met verschillende selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en vortioxetine, een antidepressivum met eveneens serotoninerge eigenschappen en recent gecommmercialiseerd in België [zie Repertorium, hoofdstuk 10.3.5.]. Deze meldingen, geregistreerd in de Franse, Europese en WGO-geneesmiddelenbewakingsdatabanken, werden geanalyseerd door het *Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier*.

Er zijn gevallen van gokverslaving gemeld in de Europese en/of WGO-databanken met citalopram (n=29), escitalopram (n=17), fluoxetine (n=8), fluvoxamine (n=1), paroxetine (n=36), sertraline (n=29) en vortioxetine (n=3). Gevallen van compulsief koopgedrag zijn ook gemeld in de Franse en/of Europese databanken met citalopram (n=3), escitalopram (n=8), fluoxetine (n=7), paroxetine (n=8), sertraline (n=6) en vortioxetine (n=3). Er worden geen verdere details gegeven over de meldingen. Het *Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier* verwijst ook naar twee patiënten bij wie het compulsief gedrag verminderde na stoppen van het antidepressivum.

**Voor de praktijk.** Het gaat hier over spontane meldingen van ongewenste effecten, met hun gekende beperkingen waardoor de causaliteit niet valt te beoordelen en waardoor er zo goed als zeker onderrapportering is. Incidenties kunnen op basis van deze meldingen niet berekend worden. Wanneer echter compulsief gedrag optreedt bij een patiënt behandeld met een SSRI of met vortioxetine, en nadat andere oorzaken uitgesloten zijn, moet de rol van het antidepressivum overwogen worden. Vermoede gevallen worden best gemeld aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking via [eenbijwerkingmelden.be](http://eenbijwerkingmelden.be).

### Specifieke bron

**1** Antidépresseurs IRS : achats compulsifs, jeux pathologiques. *La Revue Prescrire* 2019;39:909

### 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](mailto:redactie@bcfi.be))

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

#### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.