

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2020

### NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19: het Europees geneesmiddelagentschap EMA keurt het gebruik van dexamethason goed bij COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben

COVID-19: de WGO raadt aan om corticosteroïden niet te gebruiken bij niet-ernstige COVID-19

COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten [update van bericht van 09/06/2020]

COVID-19: Hydroxychloroquine: geen invloed op besmettingsrisico bij preventieve toediening aan gezondheidswerkers, en geen winst bij zwaar zieke COVID-19 patiënten

Hoe kan u op de hoogte blijven van onafhankelijke informatie over geneesmiddelen?

### FOCUS

Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen: herzien advies van de HGR

In dit artikel bespreken we het herziene advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) rond pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen. We vermelden voor elke doelgroep het vaccinatieschema. In het *Commentaar van het BCFI* bepalen we de plaats van pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen.

Hormonale substitutietherapie en het risico van borstkanker: 20-jaar follow-up van de Women's Health Initiative studies

De 20 jaar *follow up* van de *Women's Health Initiative* studies toont een verhoogd risico van borstkanker bij vrouwen die in de gerandomiseerde studies oestrogeen + progestageen namen, terwijl voor oestrogeen-alleen een bescheiden verlaging van dit risico werd gevonden.

### 80+

De behandeling van arteriële hypertensie bij ouderen – Aanpassingen in het Formularium

Ouderenzorg

Op basis van 2 epidemiologische studies en de recente internationale aanbevelingen stelt de redactie van het Formularium Ouderenzorg voor om geen antihypertensieve behandeling te starten bij ouderen met een systolische bloeddruk lager dan 150-160 mmHg en als streefwaarde bij behandeling een systolische bloeddruk lager dan 140-150 mmHg te nemen.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Terug op de markt

- gecombineerd vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella (ProQuad®)

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

- ranitidine/H2-antihistaminica: definitieve terugtrekking

#### **Andere wijzigingen**

- Uitbreiding van de speciale tegemoetkoming voor anticonceptie
- Wijzigingen in de terugbetalings- en voorschrijfmodaliteiten van influenzavaccins
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

### **GENEESMIDDELENBEWAKING**

#### **Chinolonen en hartkleplijden en aorta-afwijkingen**

Het signaal van een causaal verband tussen aorta-afwijkingen en gebruik van chinolonen blijft onzeker, maar recente gegevens wijzen ook op een mogelijk risico van hartkleplijden. Als besluit van een analyse van het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité PRAC moeten de waarschuwingen daarover in de SKP's worden geüpdatet.

Nieuws

## Deze maand in de Folia

De mogelijke associatie tussen hormonale substitutietherapie (HST) en borstkanker wordt besproken op basis van de 20-jaar *follow-up* van de postmenopauzale vrouwen uit de *Women's Health Initiative* (WHI) -studies. Het risico van een HST met oestrogeen + progestageen wordt besproken ten opzichte van het risico van een HST met oestrogeen-alleen of geen behandeling.

De Hoge Gezondheidsraad heeft haar advies over de vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen herzien. We beschrijven de herziene vaccinatieschema's.

Het voordeel van een antihypertensieve behandeling werd ruimschoots aangetoond en staat niet ter discussie bij de meeste patiënten. Bij hoogbejaarde patiënten zijn de grenswaarden om een behandeling te starten en de bloeddrukstreefwaarden echter verschillend. Bij meer kwetsbare hoogbejaarden, die zeer vaak worden uitgesloten van klinische studies, gaat een te strikte bloeddrukcontrole gepaard met hogere risico's en moeten de grenswaarden en streefwaarden worden aangepast.

Bij ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten werd een voordeel aangetoond van anticoagulatie en van een behandeling met dexamethason. Deze resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar niet-ernstig zieke (ambulant behandelde of gehospitaliseerde) COVID-19 patiënten. Bij deze patiënten, die een veel kleinere kans op trombose hebben, is anticoagulatie meestal niet geïndiceerd. Dexamethason is evenmin geïndiceerd bij niet-ernstig zieke patiënten en corticosteroïden zouden het risico op complicaties zelfs kunnen verhogen. De WGO raadt aan om corticosteroïden niet te gebruiken bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten.

Focus

## Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen: herzien advies van de HGR

De Hoge Gezondheidsraad heeft haar advies over de vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen herzien: Advies 9562 (juli 2020).<sup>1</sup> In onderstaand artikel vermelden we het volgende.

- de belangrijkste wijzigingen,
- de vaccinatieschema's, rekening houdend met deze wijzigingen,
- een "Commentaar van het BCFI".

Voor de vaccinatie tegen pneumokokken van volwassenen zijn er twee types vaccins beschikbaar: een 23-valent niet-geconjugerd polysaccharidevaccin (met polysacchariden van 23 pneumokokken serotypen: PPV23; Pneumovax 23®) en een 13-valent geconjugerd polysaccharidevaccin (met polysacchariden van 13 pneumokokken serotypen, geconjugerd aan een dragereiwit: PCV13; Prevenar 13®).

### De belangrijkste wijzigingen in het advies van de HGR

- **Diabetes en neuromusculaire aandoeningen met risico van aspiratiepneumonie** (n.v.d.r.: bv. ALS, ziekte van Parkinson) worden toegevoegd aan de lijst van chronische aandoeningen die een **indicatie** vormen voor pneumokokkenvaccinatie.

#### De doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen zijn nu als volgt:

- **volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (16-85 jaar):**
  - patiënten met immunodpressie (zie Advies HGR 9158 (2019)),
  - patiënten met anatomische of functionele asplenie,
  - patiënten met sikkelcelanemie of hemoglobinopathie,
  - patiënten met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat;
- **volwassenen met een in mindere mate verhoogd risico dan de voorgaande groep:**
  - volwassenen met comorbiditeit (50-85 jaar):
    - chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden,
    - chronische neuromusculaire aandoeningen met risico van aspiratiepneumonie (n.v.d.r.: bv. ALS, ziekte van Parkinson) (*nieuw*),
    - diabetici (*nieuw*),
    - alcoholici, rokers;
  - gezonde volwassenen van 65-85 jaar.
- Pneumokokkenvaccinatie na de leeftijd van 85 jaar wordt in principe niet meer aanbevolen (gebrek aan gegevens over werkzaamheid).

- Wijzigingen in het schema bij de **doelgroep "gezonde volwassenen tussen 65 en 85 jaar"**.
  - Het interval tussen de inspuitingen van 1 dosis PCV13 gevolgd door 1 dosis PPV23 wordt gewijzigd van "minstens 8 weken" naar "minstens 1 jaar".

- De argumentatie in het Advies van de HGR voor de verlenging van het tijdsinterval tussen PCV13 en PPV23 is als volgt: *"Een tijdsinterval van minstens 8 weken wordt in acht genomen tussen vaccinatie met het PCV13 en het PPV23. Bij gezonde volwassenen van 65 jaar of ouder kan het interval tussen PCV13 en PPV23 verlengd worden tot minstens 1 jaar omdat dit een betere secundaire antistofrespons opwekt, er minder lokale bijwerkingen optreden bij de 2de vaccinatoediening en het risico op pneumokokkeninfecties t.o.v de populatie met hoog risico en/of comorbiditeiten lager is zodat verbreding naar het PPV23 minder snel kan gebeuren."*

- Bij de volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties en bij de volwassenen met comorbiditeit blijft het interval tussen de twee toedieningen "minstens 8 weken" met volgende argumentatie in het Advies van de HGR: *"Om de bescherming van volwassenen met een verhoogd risico op pneumokokkeninfecties en van volwassenen met comorbiditeit zo goed en zo snel mogelijk op te wekken en te verbreden wordt bij deze groepen een vaccinatie-interval van minstens 8 weken tussen het PCV13 en PPV23 aanbevolen."*

- Als alternatief vaccinatieschema wordt "éénmalig 1 dosis PPV23" voorgesteld.

- Het alternatief schema "éénmalig 1 dosis PPV23" is volgens de HGR geen eerste keuze. De HGR stelt wel: *"Indien er gekozen wordt om slechts 1 pneumokokkenvaccin te gebruiken wordt het gebruik van PPV23 aangeraden om de breedste bescherming te bieden."*

- Wijzigingen in het schema bij de **doelgroep “volwassenen tussen 50 en 85 jaar met comorbiditeit”**.
  - Er wordt nu een **herhalingsinenting aanbevolen** (éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie). Bij de personen met **ernstige** onderliggende comorbiditeit wordt zelfs aanbevolen om elke 5 jaar een herhalingsinenting (1 dosis PPV23) toe te dienen.

Er zijn geen wijzigingen in het schema bij de doelgroep “volwassenen van 16 tot 85 jaar met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfectie”.

## De vaccinatieschema's, rekening houdend met het herziene HGR advies

- **Volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (16 tot 85 jaar)**
  - Primovaccinatie: 1 dosis PCV13, en minstens 8 weken later 1 dosis PPV23.
  - Indien in het verleden reeds gevaccineerd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
  - Herhalingsinenting: 1 dosis PPV23 om de 5 jaar.
- **Volwassenen met comorbiditeit (50 tot 85 jaar):**
  - Primovaccinatie: 1 dosis PCV13, en minstens 8 weken later 1 dosis PPV23.
  - Indien in het verleden reeds gevaccineerd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
  - Herhalingsinenting:
    - éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie (*nieuw*);
    - bij **ernstige** onderliggende comorbiditeit: 1 dosis PPV23 om de 5 jaar (*nieuw*).
- **Gezonde volwassenen (65 tot 85 jaar)**
  - Primovaccinatie:
    - voorkeurschema: 1 dosis PCV13, en minstens 1 jaar later 1 dosis PPV23 (*nieuw*);
    - alternatief schema: 1 dosis PPV23 (*nieuw*).
  - Indien in het verleden reeds gevaccineerd werd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
  - Herhalingsinenting: niet aanbevolen.

## Commentaar van het BCFI

- Vaccinatie met het **13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin** (PCV13) beschermt tegen community-acquired pneumonia (CAP) en tegen invasieve pneumokokkeninfecties (CAPITA-studie, uitgevoerd bij immunocompetente 65-plussers, zie Folia oktober 2015). De evidentie voor een beschermend effect tegen CAP en invasieve pneumokokkenziektes met het **23-valent niet-geconjugerd polysaccharidevaccin** (PPV23) is beperkter en de resultaten zijn uiteenlopend, zeker voor wat de bescherming tegen CAP betreft.
- Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is **slechts partieel** en enkel gericht **tegen de pneumokokkentypes aanwezig in de vaccins**. Daarenboven is een winst op de mortaliteit door pneumokokkeninfectie of op de incidentie van CAP door eender welke oorzaak niet bewezen.
- Goede evidentie over de bescherming van PCV13 en PPV23 **bij patiënten met belangrijke comorbiditeit en bij de “hoogrisicopatiënten”** (bv. patiënten met asplenie of met immunodepressie) ontbreekt nog steeds. De “hoogrisicopatiënten” blijven echter de prioritaire doelgroep voor vaccinatie, ook al zullen de immuunrespons en de beschermingsduur mogelijk verminderd zijn. Bij de andere doelgroepen, en zeker bij de gezonde 65-plussers, dienen bij de beslissing tot vaccinatie de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn alle elementen niet altijd beschikbaar.
- PCV13 en PPV23 dekken nog steeds een (belangrijk) deel van de stammen verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen ouder dan 50 jaar in België: respectievelijk 30% en 74% van de gevallen op basis van cijfers in 2018 (zie Advies van de HGR voor details). Epidemiologische opvolging blijft belangrijk aangezien verschuiving van pathogene stammen en toename van infecties door serotypen die niet in de vaccins aanwezig zijn, zijn gerapporteerd (“serotypevervanging”).
- Het feit dat iemand gevaccineerd is mag nooit een reden zijn om bij vermoeden van een pneumokokkeninfectie een behandeling niet te starten.

## Nota.

- Het is in de Vlaamse Gemeenschap voorzien dat in het najaar van 2020 Pneumovax 23® gratis zal kunnen verkregen worden voor de vaccinatie van bewoners van woonzorgcentra : zie <https://www.vaccinnet.be>, situatie op 13/11/20.
- Er is door het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG een “tijdelijke onbeschikbaarheid” van Pneumovax 23® aangekondigd (sinds 24/09/20, en verwacht tot 08/01/2021).

## Specifieke bronnen

1 Vaccinatie tegen pneumokokken / volwassenen. Hoge Gezondheidsraad (HGR). Advies 9562, juli 2020. Via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9562-vaccinatie-tegen-pneumokokken-volwassenen>

Focus

## Hormonale substitutietherapie en het risico van borstkanker: 20-jaar follow-up van de Women's Health Initiative studies

Het is nog steeds niet duidelijk of hormonale substitutietherapie (HST) na de menopauze het risico van borstkanker verhoogt. Recent werden de resultaten gepubliceerd van een 20 jaar *follow up* analyse van 2 gerandomiseerde studies die in 2002 en 2004 vroegtijdig werden gestopt wegens een ongunstige risico-batenverhouding. Deze *follow up* analyse toont over 20 jaar bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studies oestrogeen + progestageen kregen, een verhoogd risico van borstkanker; voor oestrogeen-alleen was er daarentegen een ietwat lager risico. Niet-gerandomiseerde studies vinden in het algemeen een verhoogd risico voor zowel oestrogeen + progestageen als (zij het meer bescheiden) voor oestrogeen-alleen.

Er is nog steeds veel onzekerheid over de risico's van hormonale substitutietherapie (HST), en vooral over de mogelijke verhoging door HST van het risico van borstkanker en de daaraan gekoppelde mortaliteit. Recent werd in de JAMA (28 Juli 2020)<sup>1</sup> een studie gepubliceerd over deze problematiek. De JAMA-publicatie gaat over de 20 jaar *follow-up* van 2 gerandomiseerde studies bij postmenopauzale vrouwen van 50 tot 79 jaar, uitgevoerd in het kader van het *Women's Health Initiative* (WHI).

### Meer info over definities en afkortingen

- **Hazard ratio (HR)**: is de verhouding van de 'hazard rate' (risico van een ongewenst effect, bv. borstkanker, per tijdseenheid) in een behandelingsgroep (bv. HST) tot de 'hazard rate' in de controlegroep (bv. placebo). Een *hazard ratio* van 2 bv. betekent dat je op elk tijdstip dubbel zoveel kans loopt op het ongewenst effect in de behandelingsgroep dan in de controlegroep.
- **95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI)**: geeft het gebied van waarden aan waarbinnen de werkelijke waarde van een HR ligt met een waarschijnlijkheid van 95%. Indien 1 binnen dit betrouwbaarheidsinterval ligt, is de gevonden waarde niet statistisch significant. De uiterste waarden van het betrouwbaarheidsinterval geven weer hoe nauwkeurig de schatting is van de werkelijke waarde (hoe smaller het BI hoe nauwkeuriger de schatting).

## De Women's Health Initiative studies

Deze gerandomiseerde studies toonden destijds voor HST met oestrogeen + progestageen een statistisch significant verhoogd risico van borstkanker, voor HST met oestrogeen-alleen een verlaagd risico (zij het statistisch gezien net niet significant).

- **De ene WHI-studie** includeerde 16.608 vrouwen met uterus ter plaatse die gerandomiseerd werden tot hetzij geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg per dag) + medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg per dag), hetzij placebo (JAMA 2002). De analyse van deze gerandomiseerde studie toonde een verlaagd risico van heupfractuur en van colorectale kanker, maar een verhoogd cardiovasculair en cerebrovasculair risico en van longembool, en ook een verhoogd risico van invasieve borstkanker. Voor borstkanker was er een *hazard ratio* (HR) van 1,26 (95%-BI: 1,00 tot 1,59), wat neerkomt op 8 gevallen meer van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Omdat geoordeeld werd dat de risico-batenverhouding ongunstig was, werd de studie voortijdig gestopt in 2002, na gemiddeld 5,2 jaar [zie Folia november 2002 en oktober 2003].
- **De andere WHI-studie** includeerde 10.739 vrouwen bij wie vroeger hysterectomie was gebeurd. Zij werden gerandomiseerd tot hetzij geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg per dag), hetzij placebo (JAMA 2004). De studie toonde een verlaagd risico van heupfractuur, maar een verhoogd cerebrovasculair risico. Er was een reductie van de incidentie van borstkanker, met een HR van 0,77 (95%-BI: 0,59 tot 1,01), wat neerkomt op 7 gevallen minder van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Deze reductie van het risico van borstkanker was statistisch gezien net niet significant. De studie werd in 2004 om veiligheidsredenen gestopt, na gemiddeld 7 jaar [zie Folia februari 2007].
- In beide studies maakte het laag aantal borstkanker-gerelateerde sterfgevallen statistische analyse daaromtrent onmogelijk.

## De follow-up analyse na 20 jaar

In de jaren na de publicatie van de gerandomiseerde gegevens van de WHI-studies en dus het stoppen van de medicatie (2002 en 2004), werden de vrouwen opgevolgd qua risico van borstkanker, en meerdere analyses bevestigden wat bij het stoppen van de gerandomiseerde studies werd gevonden. Nu werden de resultaten van een follow-up van ongeveer 20 jaar na stoppen van de

gerandomiseerde studies gepubliceerd in de JAMA (28 Juli 2020)<sup>1</sup>. Er dient opgemerkt dat ongeveer 4% van de vrouwen gedurende de jaren na het stoppen van de gerandomiseerde studies HST gebruikten. De auteurs vatten de resultaten van hun analyse samen als volgt.

- **Oestrogeen + progestageen.** De incidentie van borstkanker over 20 jaar was statistisch-significant hoger bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studie oestrogeen + progestageen hadden gekregen dan bij de vrouwen die toen tot de placebogroep behoorden. Er was geen statistisch-significant verschil in borstkanker-gerelateerde mortaliteit.
- **Oestrogeen alleen.** De incidentie van borstkanker en van borstkanker-gerelateerde mortaliteit over 20 jaar was statistisch-significant lager bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studie oestrogeen-alleen hadden gekregen, dan bij de vrouwen die toen tot de placebogroep behoorden.

- Oestrogeen + progestageen. Vergeleken met placebo was er na 20 jaar een statistisch-significant hogere incidentie van borstkanker: 584 gevallen/8.506 vrouwen (6,8%) tegenover 447 gevallen/8.102 vrouwen (5,5%) (HR 1,28; 95%-BI: 1,13 tot 1,45), wat neerkomt op 9 gevallen meer van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Voor borstkanker-gerelateerde mortaliteit was er geen statistisch-significant verschil: 71 doden/8.506 vrouwen (0,83%) tegenover 53 doden/8.102 vrouwen (0,65%) (HR 1,35; 95%-BI: 0,94 tot 1,95).

- Oestrogeen alleen. Vergeleken met placebo was er na 20 jaar een statistisch-significant lagere incidentie van borstkanker: 238 gevallen/5.310 vrouwen (4,4%) tegenover 296 gevallen/5.429 vrouwen (5,4%) (HR 0,78; 95%-BI: 0,65 tot 0,93), wat neerkomt op 7 gevallen minder van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. De borstkanker-gerelateerde mortaliteit was eveneens statistisch-significant lager: 30 doden/5.310 vrouwen (0,56%) tegenover 46 doden/5.429 vrouwen (0,85%) (HR 0,60; 95%-BI: 0,37 tot 0,97), wat neerkomt op 2 gevallen minder van borstkanker-gerelateerde mortaliteit per 10.000 persoons-jaren.

De auteurs van de 20-jaar *follow up* analyse van de twee gerandomiseerde studies wijzen er op dat hun bevindingen omtrent de oestrogeen-alleen behandeling verschillen van de bevindingen van een recent gepubliceerde meta-analyse van prospectieve observationele (dus niet-gerandomiseerde) studies en van een nieuwe analyse van *The Million Women Study* (beide besproken in de Folia van november 2019). Bij deze niet-gerandomiseerde studies werd inderdaad ook voor oestrogeen-alleen een verhoogd risico van borstkanker gevonden, zij het minder uitgesproken dan met oestrogeen + progestageen. Volgens de auteurs van de 20 jaar *follow up* analyse zou deze discrepantie o.a. verklaard kunnen worden door verschillen in leeftijd bij start van HST (hogere gemiddelde leeftijd in de gerandomiseerde studies), door verschillen in interval tussen menopauze en start van HST, of door verschillen in frequentie van mammografische screening (en dus kans op detectie van borstkanker).

### Het editoriaal bij de publicatie van de 20 jaar *follow up* analyse

In het editoriaal<sup>2</sup> bij de publicatie van de 20-jaar *follow-up* wordt ingegaan op een aantal vragen die zich stellen bij deze analyse. De auteurs van het editoriaal wijzen er op dat ook met deze nieuwe informatie, de beslissing al of niet langetermijn-HST in te stellen complex blijft, ook bij vrouwen die, gezien een vroegere hysterectomie, met oestrogeen alleen kunnen behandeld worden.

Het editoriaal bespreekt een aantal vragen die de analyse oproept.

- De zeer lage therapietrouw in de gerandomiseerde WHI studies: in de oestrogeen + progestageen studie bv. stopten 42% van de patiënten op actieve behandeling de inname vroegtijdig.
- De discrepantie wat betreft de oestrogeen-alleen behandeling tussen de hier besproken resultaten van de WHI-follow-up (verlaagd risico van borstkanker, zij het bescheiden) en de resultaten van de niet-gerandomiseerde studies (verhoogd risico van borstkanker).
- De vraag hoe de inname van hormonen gedurende enkele jaren, na 20 jaar nog steeds het risico van borstkanker en de daaraan gerelateerde mortaliteit kan beïnvloeden.
- De mogelijkheid dat de gevonden, bescheiden verlaging van de mortaliteit met oestrogeen-alleen toch op populatieniveau belangrijk zou kunnen zijn.
- De moeilijkheid om ook met deze nieuwe informatie de juiste indicaties van HST te definiëren. Er zijn daarenboven geen gegevens over het effect van HST op het borstkankerrisico bij vrouwen met risicofactoren ervoor, bv. genetische voorbeschiktheid. Bij de beslissing al dan niet een langetermijn-HST in te stellen, spelen naast het risico van borstkanker, ook andere elementen mee, zoals het risico van cerebrovasculaire accidenten en trombo-embolie.

## Commentaren van het BCFI

Hoe beïnvloeden de nieuwe gegevens wat we reeds in de Folia schreven?

In de Folia van november 2019 werden *follow up* studies van observationele, dus niet-gerandomiseerde studies besproken die gepubliceerd waren in *The Lancet* van augustus 2019. Het standpunt van het BCFI in dat Folia-artikel luidde “*Het BCFI is van oordeel dat HST een plaats kan hebben als kortdurende behandeling (< 1 jaar) van hinderlijke menopauzale klachten, waarbij de beslissing gebeurt in samenspraak met de patiënte en de noodzaak tot voortzetten van de behandeling regelmatig wordt geëvalueerd. [...] Wanneer HST wordt overwogen gedurende lange termijn (meer dan 1 jaar en zeker meer dan 5 jaar), bv. ter preventie van osteopose, moet de risico-batenverhouding worden besproken met de patiënte: zij moet duidelijk worden geïnformeerd over het verhoogde risico van borstkanker (en van trombo-embolie)*”. Deze waarschuwing werd nog eens herhaald in de Folia van februari 2020. De resultaten van de 20 jaar *follow up* van de WHI-studies wijzigen dit BCFI-standpunt niet.

### NOOT

- De HST-producten toegepast in deze studies zijn niet meer degene die vandaag in België worden gebruikt in het kader van HST.
- Er dient aan herinnerd te worden dat de optie oestrogeen-alleen slechts kan worden overwogen bij vrouwen die in het verleden hysterectomie hebben ondergaan, gezien gebruik van oestrogenen zonder progestageen leidt tot endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker.
- In de Folia van augustus 2020 werden de aanbevelingen vermeld van het PRAC (het Geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA, het Europees Geneesmiddelenbureau), over hoe in de SKP's de waarschuwingen omtrent de risico's van HST i.v.m. borstkanker scherper dienen verwoord te worden. Deze aanbevelingen van het PRAC zijn gebaseerd op de hoger vermelde gegevens uit niet-gerandomiseerde studies.

### Specifieke bronnen

1 Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

2 Minami CA en Freedman RA. Menopausal Hormone Therapy and Long-term Breast Cancer Risk. Further Data From the Women's Health Initiative Trials. Editorial. *JAMA* 2020;324:347-8 (doi: 10.1001/jama.2020.9620)

Nieuws

## COVID-19: het Europees geneesmiddelenagentschap EMA keurt het gebruik van dexamethason goed bij COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA heeft op 18 september groen licht gegeven voor het gebruik van dexamethason bij COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben.<sup>1</sup>

- Het EMA keurt dexamethason goed als een behandelingsoptie voor COVID-19 bij adolescenten vanaf 12 jaar en volwassenen die extra zuurstof nodig hebben (al dan niet via kunstmatige beademing). De dosis bedraagt 6 mg p.d. gedurende 10 dagen, en dit zowel voor de orale als voor de intraveneuze toediening.
- De beslissing van het EMA komt er na een analyse van de resultaten van de RECOVERY-studie over dexamethason. De RECOVERY-studie is een gerandomiseerde studie die de effecten van verschillende geneesmiddelen bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten onderzocht. De resultaten met dexamethason werden reeds kort besproken in de *Folia* van juli 2020, op een ogenblik dat ze nog niet *peer reviewed* waren. Sindsdien zijn de resultaten gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> In het kort: dexamethason verminderde de mortaliteit ten opzichte van “standaardzorg” bij de meest ernstig zieke COVID-19 patiënten, d.w.z. de patiënten die kunstmatig werden beademd (mortaliteit na 28 dagen 29% versus 41%) en de patiënten die zuurstof kregen via een masker (mortaliteit na 28 dagen 23% versus 26%). Dexamethason gaf geen winst bij de groep van patiënten die geen extra zuurstof nodig hadden.
- Het EMA verwijst ook naar een meta-analyse van 7 gerandomiseerde studies (met inclusie van de patiënten uit de RECOVERY-studie die kunstmatige beademing kregen), uitgevoerd door de Wereldgezondheidsorganisatie, over gebruik van corticosteroiden bij kritisch zieke COVID-19 patiënten. Ook deze meta-analyse toont een daling van de mortaliteit in de corticosteroidgroep, vergeleken met standaardzorg of placebo (mortaliteit na 28 dagen 32% versus 40%). Deze meta-analyse werd recent gepubliceerd in *JAMA*.<sup>3</sup>

**Het is belangrijk er aan te herinneren dat dexamethason in de RECOVERY-studie geen winst gaf bij de niet-ernstig zieke gehospitaliseerde patiënten, en dat extrapolatie naar ambulante behandelde COVID-19 patiënten niet aan de orde is.**

### Specifieke bronnen

1. EMA. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Bericht van 18/09/20. Via <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
2. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New Engl J Med*, 17 juli 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2021436), met editoriaal in *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMe2024638)
3. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*, online op 2 september 2020 (doi:10.1001/jama.2020.17023), met editoriaal in *JAMA* (doi:10.1001/jama.2020.16747)

Nieuws

## COVID-19: de WGO raadt aan om corticosteroiden niet te gebruiken bij niet-ernstige COVID-19

In ons Goed om te weten bericht van 22 september meldden we dat het Europees geneesmiddelenagentschap EMA het gebruik van dexamethason heeft goedgekeurd bij COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben, dus bij ernstig zieke COVID-19 patiënten. We herinnerden er aan dat dexamethason in de RECOVERY-studie geen winst gaf bij **niet-ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten**. We meldden ook dat extrapolatie naar **ambulant behandelde COVID-19 patiënten** niet aan de orde is: de meeste eerstelijnspatiënten hebben weinig klachten en genezen spontaan. Er zijn geen gegevens uit studies die op enige wijze een positief effect doen vermoeden. Ongewenste effecten kunnen zeker optreden en massaal gebruik riskeert tekorten te veroorzaken.

**Het BCFI ontving de vraag naar meer gegevens over corticosteroiden bij niet-ernstige COVID-19. In een aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) over corticosteroiden bij COVID-19 (02/09/20)<sup>1</sup> vinden we volgende informatie.**

- De WGO beveelt aan om corticosteroiden **niet** te gebruiken bij (gehospitaliseerde of ambulante) patiënten met **niet-ernstige COVID-19** (d.w.z. geen tekenen van ernstige of kritieke COVID-19). De WGO labelt deze aanbeveling als *“conditional”*, gebaseerd op *low certainty evidence*. De WGO houdt er zelfs rekening mee dat **corticosteroiden bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten de mortaliteit na 28 dagen zouden kunnen doen toenemen**. Inderdaad, de op dit ogenblik beschikbare studieresultaten bij patiënten met niet-ernstige COVID-19 (n=1.535) tonen voor systemische corticosteroiden in vergelijking met geen corticosteroidbehandeling een toename van de mortaliteit na 28 dagen, al was deze toename niet statistisch significant (relatief risico van 1,22; 95%-BI: 0,93 tot 1,61). De effecten van systemische corticosteroiden bij COVID-19 patiënten met pneumonie maar zonder hypoxemie blijven op dit ogenblik onduidelijk, en verder onderzoek is aangewezen.
- Wanneer de klinische toestand van een (gehospitaliseerde) patiënt met niet-ernstige COVID-19 verergert, worden systemische corticosteroiden **wel** aanbevolen. Voor meer details verwijzen we naar de WGO-aanbeveling.
- De WGO beveelt aan om bij patiënten met **niet-ernstige COVID-19 die reeds behandeld worden met systemische corticosteroiden** (bv. COPD-exacerbatie, chronische auto-immuunaandoeningen), de behandeling niet te stoppen.
- Bij zwangere vrouwen met risico van premature bevalling die in aanmerking komen voor **prenatale corticosteroidbehandeling**, en die milde of matige COVID-19 ontwikkelen, moet de balans worden gemaakt: de voordelen van de corticosteroidbehandeling voor het kind wegen mogelijk op tegen de nadelen.

### Specifieke bronnen

**1** Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1 Sur <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

Nieuws

**COVID-19 en coagulopathie: wat met ambulante patiënten [update van bericht van 09/06/2020]**

Een grote Amerikaanse observationele studie (4.389 patiënten) bevestigt het belang van anticoagulatie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19<sup>1</sup>. Het gebruik van zowel preventieve als therapeutische doses van anticoagulantia was geassocieerd met een significant lagere mortaliteit en nood aan intubatie, vergeleken met geen gebruik van anticoagulantia. Tussen preventieve en therapeutische doses onderling werd voor deze eindpunten geen significant verschil gezien. Er waren wel meer majeure bloedingen in de groep die therapeutische doses kreeg, maar het globaal aantal bloedingen was laag.

Een kleine Belgische voor-en-na-studie toonde dat de mortaliteit van COVID-19-patiënten op intensieve zorgen sterk daalde na implementatie van een intensiever en geïndividualiseerd tromboprofylaxe-protocol met bijna-therapeutische doses van een heparine met laag moleculair gewicht (vergeleken met routine toediening van preventieve doses)<sup>2</sup>.

De resultaten van deze studies bij gehospitaliseerde patiënten kunnen in geen geval geëxtrapoleerd worden naar ambulante patiënten, die een veel kleinere kans op trombose hebben. Voor deze patiënten zijn er dus nog steeds onvoldoende gegevens beschikbaar om het beleid op vlak van tromboprofylaxe te sturen. De informatie hierover in ons vorig Goed om Weten bericht (update van 9 juni 2020) blijft geldig. De daarin aangehaalde op consensus gebaseerde richtlijner<sup>3-5</sup> blijven tot op heden ongewijzigd.

**Referenties**

- 1 Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *J Am Coll Card.* 2020 (Journal Pre-proof). doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
- 2 Stessel B, Vanvuchelen C, Bruckers L, Geebelen L, Callebaut I et al. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: a longitudinal controlled before-after study. *Thromb Res.* 2020;194:209-15. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.038
- 3 Belgian Society of Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients. BSTH consensus guideline [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_Anticoagulation\\_Management.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf). Consulté la dernière fois le 8 octobre 2020.
- 4 Nederlands Huisartsengenootschap. Leidraad Stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor de huisarts. 19/05/2020. [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/nhg-leidraad\\_stollingsafwijkingen\\_bij\\_covid-19\\_voor\\_de\\_huisarts\\_0.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nhg-leidraad_stollingsafwijkingen_bij_covid-19_voor_de_huisarts_0.pdf)
- 5 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: Hydroxychloroquine: geen invloed op besmettingsrisico bij preventieve toediening aan gezondheidswerkers, en geen winst bij zwaar zieke COVID-19 patiënten

### 1. Preventieve toediening van HCQ aan gezondheidswerkers in het ziekenhuis in direct contact met COVID-19 patiënten, had geen invloed op het besmettingsrisico

In *JAMA Internal Medicine*<sup>1</sup> verscheen op 30 september 2020 een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie die onderzocht of preventieve toediening van hydroxychloroquine (HCQ) aan gezondheidswerkers in het ziekenhuis en in direct contact met COVID-19 patiënten (op de COVID-afdeling/intensieve zorgen) een invloed heeft op het risico van besmetting met het SARS-COV2-virus (pre-exposure profylaxe). De studiepersonen (n=132, mediane leeftijd: 33 jaar, allemaal bewezen negatief bij de start van de studie) kregen hydroxychloroquine (600 mg p.d.) of placebo gedurende 8 weken.

- De studie voorzag 200 deelnemers, maar werd vroegtijdig gestopt omdat bij interim-analyse bleek dat het vooropgestelde verschil in het eindpunt tussen de groepen niet zou behaald worden.
- De resultaten tonen **geen evidentie van een preventief effect van HCQ**: in beide groepen bedroeg de incidentie van besmetting na 8 weken ongeveer 6%. De infectie evolueerde bij geen enkele patiënt naar een ernstige toestand.
- Diarree was frequenter in de HCQ-groep dan in de placebogroep (32% versus 12%). Er waren geen cardiale ongewenste effecten.

Het vroegtijdig stopzetten van de studie en het beperkt aantal studiepersonen beperken de bewijskracht van de resultaten. Toch voegt deze studie zich bij alle **andere negatieve studies met HCQ, preventief of therapeutisch bij patiënten met beginnende symptomen van COVID-19** [zie ook ons "Goed om te weten"-bericht in Folia september 2020].

### 2. RECOVERY-studie over HCQ: geen winst bij ernstig zieke COVID-19 patiënten in het ziekenhuis

In de *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> verscheen op 8 oktober 2020 de finale publicatie van de **RECOVERY-studie** over het gebruik van HCQ bij ernstig zieke, gehospitaliseerde COVID-19 patiënten [de RECOVERY-studie is een van de gerandomiseerde studies naar de effecten van verschillende geneesmiddelen - ook dexamethason bv. - bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten]. De publicatie bevestigt de eerdere aankondiging dat het toedienen van HCQ bij ernstig zieke patiënten de mortaliteit na 28 dagen niet verlaagt t.o.v. standaardzorg.

**Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie op onze website "COVID-19 update"**

### Specifieke bronnen

1. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, online op 30 september 2020. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319

2. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New Engl J Med*, online 8 oktober 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2022926

Nieuws

## **Hoe kan u op de hoogte blijven van onafhankelijke informatie over geneesmiddelen?**

In het huidige digitale tijdperk is het nog meer van belang om op de hoogte te blijven van **onze onafhankelijke geneesmiddeleninformatie**. Maar hoe doet u dat als zorgverlener?

Het BCFI helpt u hierbij! Naast het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, dat ook volledig online toegankelijk is, reiken we ook verschillende **digitale middelen aan**. Schrijf u bijvoorbeeld in voor onze **Folia** en ontvang maandelijks ons digitaal tijdschrift rechtstreek in uw mailbox, met het laatste nieuws, interessante artikelen, wijzigingen in de markt en meer.

U kan ook gebruik maken van ons **geaccrediteerd online vormingsplatform Auditorium**. Het BCFI maakte al 12 interactieve e-learnings over verschillende onderwerpen. Test u graag uw kennis? Zijn er enkele onderwerpen waarover u graag wilt bijleren? Of verkrijgt u graag accreditatiepunten op een interactieve manier? Neem dan snel een kijkje op ons e-learningplatform Auditorium. De e-learnings zijn gratis beschikbaar na een korte registratie en accreditatiepunten staan steeds duidelijk vermeld.

**Mis nu geen enkele nieuwe update, artikel of e-learning meer, en registreer je hier om op de hoogte te blijven van onze onafhankelijke geneesmiddeleninformatie.**

80+

## De behandeling van arteriële hypertensie bij ouderen – Aanpassingen in het Formularium Ouderenzorg

Bij hoogbejaarden ( $\geq 80$  jaar) en ouderen ( $\geq 65$  jaar) is er geen unanimititeit over de drempelwaarden en streefwaarden voor bloeddruk. Op basis van twee epidemiologische studies, gepubliceerd in 2018, die het verband tussen bloeddruk en morbi-mortaliteit bij ouderen evalueren, en de recente internationale aanbevelingen, stelt de redactie van het Formularium Ouderenzorg voor:

1. om geen behandeling te starten als de patiënt een systolische bloeddruk heeft lager dan 150-160 mmHg (afhankelijk van de algemene gezondheidstoestand van de patiënt)
2. om voorzichtig te blijven en als therapeutisch doel een systolische bloeddruk lager dan 140-150 mmHg te nemen en enkel lagere waarden na te streven als de behandeling goed wordt verdragen

### Context

Bij ouderen, en vooral bij hoogbejaarden, is er geen unanimititeit over de drempelwaarden en streefwaarden voor bloeddruk. De meest kwetsbare personen met comorbiditeit, en dus vaak de oudere populatie, zijn zeer slecht vertegenwoordigd in de studies, wat het bewijs en de toepasbaarheid van de resultaten voor deze populatie beperkt. Resultaten van studies uitgevoerd in de algemene populatie, die statistisch significante associaties tussen de verlaging van de bloeddruk en cardiovasculaire events rapporteren, moeten daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden bij ouderen (zie Folia van maart 2018).

### Studies bij oudere patiënten

Twee epidemiologische studies, gepubliceerd in 2018, evalueren het verband tussen bloeddruk en morbi-mortaliteit bij hoogbejaarden.

De eerste<sup>1</sup> is een prospectieve observationele studie die gedurende drie jaar in China uitgevoerd werd bij 4.658 personen met een gemiddelde leeftijd van 92,1 jaar en die het verband tussen bloeddruk en mortaliteit (globale mortaliteit en specifieke mortaliteit) evalueert. Er wordt een U-vormig verband waargenomen tussen systolische bloeddruk en sterfterisico. De bloeddruk die gepaard gaat met het laagste risico is 129 mmHg. Een hoger risico wordt waargenomen bij een druk lager dan 107 mmHg (niet-cardiovasculaire mortaliteit) of hoger dan 154 mmHg (cardiovasculaire mortaliteit).

De tweede studie<sup>2</sup>, ook prospectief observationeel, bestudeert het verband tussen systolische bloeddruk en de globale mortaliteit enerzijds en cognitieve stoornissen (geëvalueerd door het *Mini-Mental State Examination* – MMSE) anderzijds, bij een populatie van 570 mensen van 85 jaar. Bij aanvang was de gemiddelde systolische bloeddruk 155 mmHg. Van deze patiënten kregen 249 (44%) een antihypertensieve behandeling. De globale mortaliteit was hoger bij deze laatsten en nam toe met 29% voor elke verlaging van 10 mmHg in systolische bloeddruk ( $p < 0,001$ ). De cognitieve stoornissen volgden dezelfde ongunstige trend, met een jaarlijkse afname in MMSE van -0.35 punten ( $p = 0.004$ ) voor elke verlaging van 10 mmHg in systolische bloeddruk. Bij personen die geen antihypertensieve behandeling kregen, werd geen statistisch significant verband gevonden tussen systolische bloeddruk en mortaliteit of cognitieve stoornissen.

### Kritische discussie

#### Drempelwaarden

De herzieningen van de hypertensierichtlijnen van het American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, in 2017)<sup>3</sup>, de European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH in 2018)<sup>4</sup> en van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE in 2019)<sup>5</sup> stellen niet langer een specifieke drempel vast voor ouderen en nemen hen op in de algemene aanbevelingen. De Europese richtlijn betreffende de behandeling van hypertensie, beschreven in de Folia van maart 2019, beveelt echter aan om geen behandeling te starten bij personen ouder dan 80 jaar als de systolische bloeddruk onder 160 mmHg blijft. De NICE-richtlijn legt deze drempel op 150 mmHg voor niet-kwetsbare personen. Het Formularium Ouderenzorg past zich aan deze nieuwe gegevens aan en houdt rekening met de algemene gezondheidstoestand van de persoon en de risico-batenverhouding bij het starten van de behandeling.

#### Streefwaarden

Het Formularium stelt ook streefwaarden vast voor de bloeddrukcontrole, die de waarden benaderen die voorgesteld worden in de Europese richtlijn. Deze beveelt als therapeutisch doel een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg aan voor de meeste patiënten, zelfs ouderen (65+ en zelfs 80+), op voorwaarde dat de behandeling goed verdragen wordt. Het Formularium blijft voorzichtig en

volgt de NICE-richtlijn die de streefwaarde voor deze leeftijdsgroep hoger legt (< 145/85 mmHg) en herinnert aan de noodzaak om de persoon globaal te evalueren om te beslissen of deze streefwaarde de meest geschikte is.

De twee voorgestelde observationele studies<sup>1,2</sup> bevestigen deze boodschap van voorzichtigheid bij hoogbejaarden. Het lijkt er inderdaad op dat een te uitgesproken daling van de bloeddruk door een antihypertensieve behandeling in verband kan worden gebracht met een toename van de totale mortaliteit en een versnelling van het cognitief verval. Het is echter niet mogelijk om een oorzakelijk verband te leggen, omdat andere versturende factoren kunnen bijdragen aan deze resultaten (aanwezigheid van comorbiditeit, kwetsbaarheid). In een andere studie werden ongewenste effecten, zoals syncope of hypotensie, in verband gebracht met een intensievere antihypertensieve behandeling<sup>6</sup>. De therapeutische aanpak bij ouderen moet dus aangepast en proportioneel zijn.

## Specifieke bronnen

1. Lv YB, Gao X, Yin ZX, Chen HS, Luo JS, et al. Revisiting the association of blood pressure with mortality in oldest people in China: community based, longitudinal prospective study. *BMJ*. 2018;361:k2158. doi:10.1136/bmj.k2158
2. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47:545-50. doi:10.1093/ageing/afy072
3. 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 <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)
5. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG 136. Published date: 28 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
6. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, Bates JT, Berlowitz D et al. Syncope, Hypotension, and Falls in the Treatment of Hypertension: Results from the Randomized Clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:679-86. doi:10.1111/jgs.15236

Nieuwigheden geneesmiddelen

## Recente informatie oktober 2020: gecombineerd vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella, ranitidine/H<sub>2</sub>-antihistaminica, uitbreiding van de speciale tegemoetkoming voor anticonceptie, influenzavaccins, programma voor gebruik in schrijnende gevallen

### Terug op de markt

- gecombineerd vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella

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

- ranitidine/H<sub>2</sub>-antihistaminica: definitieve terugtrekking

### Andere wijzigingen

- uitbreiding van de speciale tegemoetkoming voor anticonceptie
- wijzigingen in de terugbetalings- en voorschrijffmodaliteiten van influenzavaccins
- programma voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

De recente informatie van de maand oktober houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 21 september 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van november opgenomen.

### Terug op de markt

#### gecombineerd vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella (ProQuad®)

Sinds september 2020 is een **gecombineerd vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella** op basis van levende, verzwakte virussen (ProQuad®, hoofdstuk 12.1.3.2.) opnieuw beschikbaar in België. Het is geïndiceerd voor simultane vaccinatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij personen vanaf 12 maanden oud (9 maanden in bepaalde omstandigheden-synthese van de SKP). De contra-indicaties, ongewenste effecten, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn vergelijkbaar met die van de componenten. Huiduitslag op de injectieplaats treedt wel frequenter op met ProQuad® dan met de componenten ervan (varicellavaccin en vaccin tegen mazelen-bof-rubella). Een verhoogd risico van koortsstuipen wordt eveneens waargenomen bij kinderen van 12 maanden tot 12 jaar na toediening van de eerste dosis ProQuad®, in vergelijking met de gelijktijdige toediening op verschillende injectieplaatsen van het mazelen-bof-rubellavaccin en het varicellavaccin<sup>1</sup>.

**Commentaar van het BCFI:** De plaats van dit gecombineerde vaccin is erg beperkt:

- Varicella is bij de meeste kinderen een goedaardige kinderziekte waarvoor veralgemeende vaccinatie niet aanbevolen kan worden. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan, maar varicellavaccinatie wordt wel aanbevolen bij bepaalde risicogroepen (zie Folia april 2018 voor meer details).
- Rekening houdend met het verhoogde risico van koortsstuipen na de eerste dosis van het gecombineerde vaccin bij kinderen van 12 maanden tot 12 jaar, wordt bij een varicellavaccinatie een monovalent varicellavaccin aanbevolen voor de eerste dosis<sup>2</sup>.
- Voor optimale bescherming tegen varicella zijn twee injecties nodig met 4 à 6 weken interval. Bij toediening van twee doses van het gecombineerde vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella is er onnodig op korte tijd tweemaal blootstelling aan de "mazelen-bof-rubella" componenten.

**Kostprijs:** 73,69 €, niet terugbetaald op 1 oktober 2020.

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

#### ranitidine/H<sub>2</sub>-antihistaminica: definitieve terugtrekking

Door de aanwezigheid van N-nitrosodimethylamine (NDMA) in verschillende loten, waren veel geneesmiddelen op basis van ranitidine al verschillende maanden niet langer beschikbaar in de EU, in afwachting van het onderzoek door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Het comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA bevestigde onlangs zijn aanbeveling om alle geneesmiddelen op basis van ranitidine in de EU te schorsen vanwege de aanwezigheid van NDMA (zie de website van het EMA).

In België werden verschillende specialiteiten op basis van ranitidine geleidelijk uit de markt genomen. De laatste specialiteit op basis van **ranitidine (Zantac®)**, eveneens langdurig onbeschikbaar, hoofdstuk 3.1.1.1.) werd in september 2020 ook uit de markt genomen. Er zijn voortaan geen H<sub>2</sub>-antihistaminica meer beschikbaar in België.

De mogelijke alternatieven zijn:

- Antacida (zie hoofdstuk 3.1.2.): bij milde of intermitterende refluxsymptomen, dyspepsie of gastritis zonder gastro-duodenaal ulcus.
- Protonpompinhibitoren (PPI's, zie hoofdstuk 3.1.1.2.): indien antacida niet voldoende zijn (zie hierboven, in de laagste effectieve dosis/halve dosis), voor de behandeling van gastro-duodenaal ulcus, gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen gepaard gaande met verontrustende symptomen of oesofagitis, en ter preventie van stressulcera bij toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) of acetylsalicylzuur (ASA) bij risicopatiënten. Continue behandeling met PPI's moet worden vermeden. Al na 4 weken behandeling bestaat er een risico van rebound reflux bij stoppen van de behandeling. (zie ook: "Goed om te weten: onbeschikbaarheid van ranitidine" (3 oktober 2019)).

## Andere wijzigingen

### Uitbreiding van de speciale tegemoetkoming voor anticonceptie

Sinds 10 september zijn de volgende uitbreidingen van de speciale tegemoetkoming door het RIZIV van kracht:

- Anticonceptie: de speciale tegemoetkoming is er voortaan voor alle vrouwen met recht op "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd.
- *Morning after pill*: als er geen voorschrift is, mag de derdebetalingsregeling worden toegepast voor de aflevering van de *morning after pill*.

Meer details in onze "Goed om te weten" van september 2020.

### Wijzigingen in de terugbetalings- en voorschrijfmodaliteiten van influenzavaccins

Influenzavaccins worden vanaf 1 oktober 2020 terugbetaald in categorie b, hoofdstuk IV (vroeger categorie cs, hoofdstuk IV). Alle personen die tot de risicogroepen behoren, zoals gedefinieerd door de HGR<sup>3</sup>, komen voortaan in aanmerking voor terugbetaling. Wij verwijzen ook naar de "Goed om te weten: De aflevering van influenzavaccins verloopt dit jaar in 2 fasen, met prioriteit voor de risicogroepen" (31 augustus 2020).

Daarenboven kunnen apothekers van 5 oktober 2020 tot en met 2 april 2021, als uitzonderlijke maatregel, zelf een voorschrift maken voor het influenzavaccin – en het vaccin dus zonder voorschrift van een arts afleveren – voor personen van 50 jaar en ouder (zie website RIZIV). De arts blijft verantwoordelijk voor de toediening van het influenzavaccin.

### Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Het gebruik van entrectinib (Entrectinib®), nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG (entrectinib®).

## Bronnen

1 ProQuad®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

2 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen varicella (HGR 9212), maart 2017, via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9212-varicella>.

3 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2020-2021 (in het kader van Covid-19) (HGR 9581), mei 2020, via <https://www.health.belgium.be/nl/avis-9581-vaccinatie-griep-winterseizoen-2020-2021>.

Geneesmiddelenbewaking

## Chinolonen en hartkleplijden en aorta-afwijkingen

In de Folia van oktober 2018 werd gewezen op de mogelijkheid van aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie) bij behandeling met chinolonen. Dit mogelijk risico, vooral voor ouderen, wordt nu reeds vermeld in de SKP.

Recent is er ook een signaal van hartkleplijden gekomen: er zijn een aantal meldingen van hartklepregurgitatie en -insufficiëntie waarvoor een causaal verband minstens “mogelijk” wordt geacht, en in een observationele studie (2019)<sup>1</sup> was het risico van mitralisklep- en aortaklepregurgitatie ongeveer tweemaal hoger bij de patiënten behandeld met een chinolon dan bij de patiënten die amoxicilline of azithromycine namen.

Het hartkleplijden en de aorta-afwijkingen zouden te wijten kunnen zijn aan een aantasting van het collageen door het chinolon (ditzelfde mechanisme zou ook een rol spelen bij het risico op tendinitis).

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het EMA heeft alle beschikbare gegevens over de chinolonen en risico van aorta-afwijkingen en van hartkleplijden (regurgitatie en insufficiëntie) geëvalueerd. **Het PRAC concludeert dat de waarschuwingen over aorta-afwijkingen moeten worden aangescherpt, en dat moet gewaarschuwd worden voor een mogelijk risico van hartkleplijden.**<sup>2</sup>

- Een **update van de SKP en de bijsluiter** van geneesmiddelen die een chinolon bevatten voor systemisch gebruik is noodzakelijk.
  - Toevoeging van mogelijk risico op hartklepregurgitatie en -insufficiëntie.
  - Toevoeging van mogelijke risicofactoren die zouden maken dat de plaats van chinolonen in deze gevallen beperkter is: onder andere aanwezigheid van aangeboren hartkleplijden, bepaalde bindweefselafwijkingen, syndroom van Turner, reumatoïde artritis, infectieuze endocarditis, hypertensie, gebruik van corticosteroiden.
  - Noodzaak om de risico-batenverhouding goed te beoordelen voordat de behandeling wordt gestart en andere behandelingsopties te overwegen als bovenstaande risicofactoren aanwezig zijn.
  - Noodzaak om een arts te raadplegen in het geval van symptomen die verband kunnen houden met hartkleplijden: dyspnoe, hartkloppingen, oedeem in de buik of onderste ledematen.
- Er wordt een **brief naar de zorgverleners (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication)** gestuurd.

Het is belangrijk vermoede gevallen van aorta-afwijkingen en hartkleplijden door een chinolon te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Dit kan via [eenbijwerkingmelden.be](http://eenbijwerkingmelden.be).

### Nota

Twee recente observationele studies, op 8 september gepubliceerd in *JAMA Internal Medicine*<sup>3, 4</sup>, kunnen het **signaal van aorta-aneurysma en -dissectie** door chinolonen niet versterken. De ene studie vond geen hogere incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie met chinolonen dan met andere antibioticaklassen. De andere studie vond een licht verhoogde incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie met chinolonen in vergelijking met azithromycine bij gebruik bij pneumonie, maar niet in vergelijking met co-trimoxazol bij gebruik bij urineweginfecties. Een duidelijk causaal verband blijft volgens de auteur van een bijbehorend editoriaal onbewezen<sup>5</sup>. Door hun recente publicatiedatum werden deze studies niet opgenomen in de evaluatie van het PRAC.

### Commentaar van het BCFI

De verscherping van het signaal van aorta-afwijkingen (al blijft het noodzakelijk om dit door meer gegevens te onderbouwen) en het nieuwe signaal van hartkleplijden met de chinolonen, versterken het **standpunt van het BCFI in de rubriek “Plaatsbepaling” van het Repertorium (hoofdstuk 11.1.5.)**: *“Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling, de soms sterk invaliderende ongewenste effecten [zie Folia december 2018] en het signaal van aorta-afwijkingen en hartkleplijden [zie Folia november 2020], is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica. Bij een restrictieve en strikte indicatiebepaling (volgens BAPCOC) wegen de voordelen van de chinolonen wel op tegenover de risico's.”*

### Specifieke bronnen

1. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S et al. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation, *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1444-50 (DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.035)
2. PRAC-aanbevelingen via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf). DHPC "Fluorochinolon-antibiotica voor systemisch gebruik en inhalatie – risico van hartklepregurgitatie of -insufficiëntie" via <https://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2020/10/DHPC-fluoroquinolones-NL-02102020-clean.pdf>

3. Dong Y-H, Chang C-H, Wang J-L et al. Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4192)
4. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4199)
5. DeGette RL en Grant RW. Observational Study Design Challenges—The Case of Fluoroquinolones and Aortic Disease. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4191)

### 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.