

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2024

### FOCUS

#### Welke opties zijn er voor de behandeling van acne?

Acne is een veel voorkomende aandoening bij adolescenten. Hoe ziet de behandeling eruit? Er zijn veel opties, dus we geven je een overzicht.

#### De JAK-inhibitor baricitinib: nieuwe toepassingen sinds de commercialisering

De oorspronkelijke indicatie van de JAK-inhibitor baricitinib (Olmiant®), reumatoïde artritis, werd uitgebreid naar atopische dermatitis, alopecia areata en juveniele idiopathische artritis. De JAK-inhibitoren worden alleen aanbevolen wanneer er geen alternatieven zijn, gezien het risico op ernstige ongewenste effecten.

### 80+

#### Antipsychotica bij dementie: meer risico's dan gedacht?

Antipsychotica zouden patiënten met dementie blootstellen aan nog meer ernstige ongewenste effecten dan gedacht. Nieuwe gegevens tonen niet alleen een hoger risico op CVA, maar ook op andere ernstige ongewenste effecten zoals pneumonie en acute nierschade.

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Afbouwen van antidepressiva

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- budesonide (Kinpeygo®▼)
- dantroleen 120 mg (Agilus®)

#### Nieuwigheden in de oncologie

- glucarpidase (Voraxaze®▼)
- pirtobrutinib (Jaypirca®▼)
- talquetamab (Talvey®▼)

#### Nieuwe sterktes

- adalimumab (Amgevita®)

#### Terug op de markt

- tosylchlooramide (Clonazone®)

#### Nieuwe indicaties

- apremilast (Otezla®)
- empagliflozine + metformine (Synjardy®)
- midazolam buccaal (Buccolam®)
- peginterferon alfa 2a (Pegasys®)

#### Homeopathische geneesmiddelen

- Diarrheel®

#### **Stopzettingen van commercialisatie**

- alendronaat 10 mg (Alendronate Viatris 10 mg)
- calcium 600 mg + colecalciferol 400 IE (Sandoz Ca-D®)
- dantroleen 20 mg (Dantrium®)
- paracetamol 400 mg + coffeine 50 mg (Lonarid N®)

### **GENEESMIDDELENBEWAKING**

#### **SSRI + anticoagulans: rappel van het verhoogde bloedingsrisico**

Een observationele studie toont een verhoogd risico van ernstige bloedingen bij het combineren van een SSRI met een oraal anticoagulans (DOAC, warfarine). Het risico met de combinatie was 30% hoger dan met het anticoagulans alleen.

Focus

## Welke opties zijn er voor de behandeling van acne?

Acne is een huidaandoening die meestal optreedt tijdens de adolescentie, maar het kan optreden op elke leeftijd. Typisch zijn **niet-inflammatoire letsels** of comedonen (witte en zwarte puntjes) en de **inflammatoire letsels** zoals papels, pustels, nodules en cysten.

Dit artikel gaat dieper in op de verschillende behandelingen voor acne, rekening houdend met de meest recente gegevens uit onze bronnen.

### Niet-medicamenteuze behandelingen

Verscheidene niet-medicamenteuze behandelingen worden voorgesteld, maar de adviezen zijn gebaseerd op beperkte en onvoldoende overtuigende gegevens.

- Blootstelling aan de zon en aan uv-stralen beperken. Hoewel zonlicht vaak lijkt te zorgen voor een cosmetische verbetering, leidt het niet tot een werkelijke verbetering van de acne. De zon kan wel erytheem en pigmentatie veroorzaken, wat de acnelletsels gedeeltelijk kan maskeren en de subjectieve indruk van de patiënt kan verbeteren.<sup>1</sup>
- Zich dagelijks wassen, maximaal twee keer per dag, met zeepvrije producten met een neutrale of licht zure pH.<sup>2,5</sup>
- Adstringerende reinigingsmiddelen en uitdrogende producten vermijden, bv. producten met parfum of alcohol, die een irriterend effect op de huid hebben.<sup>3</sup>
- Comedogene producten zoals huidverzorgingsproducten op basis van olie vermijden.<sup>2,4</sup>

Bovenstaande adviezen gelden ook voor patiënten die medicamenteus worden behandeld voor acne.<sup>3,5,6</sup>

Van andere maatregelen, zoals een *aangepaste voeding* of het *gebruik van cosmetica*, werd geen effect op acne aangetoond. Tot op heden heeft geen enkele degelijke klinische studie aangetoond dat het normale gebruik van cosmetica acne verergert. Er is dus onvoldoende bewijs om het gebruik van cosmetica af te raden bij patiënten met acne. Ook wat voeding betreft, is er onvoldoende bewijs om specifieke diëten voor de behandeling van acne te ondersteunen.<sup>1,2</sup>

### Lokale behandelingen voor acne

Volgens verschillende bronnen vormen lokale **niet-antibiotische middelen** de basisbehandeling voor elke vorm van acne. Ze moeten worden geassocieerd met een antibiotische behandeling als die wordt opgestart, om het effect ervan te vergroten en de ontwikkeling van resistentie te vermijden.<sup>1,2,4</sup>

**Comedonale acne** (syn. comedonenacne) wordt enkel behandeld met lokale niet-antibiotische middelen.<sup>4</sup>

Beschikbare opties zijn benzoylperoxide, lokaal toegepaste retinoïden en azelaïnezuur.

- **Benzoylperoxide** kan 1 tot 2 keer per dag worden aangebracht. Om huidirritatie zoveel mogelijk te beperken, wordt de laagste concentratie gebruikt (5%). Die veroorzaakt minder irritatie dan de hogere concentraties en is toch even doeltreffend.<sup>5</sup> Het gebruik van benzoylperoxide kan leiden tot ongewenste effecten zoals allergische contactdermatitis, een droge huid, fotosensibiliteit en ontkleuring van textiel.<sup>3</sup> De gegevens over het gebruik van benzoylperoxide tijdens de zwangerschap zijn geruststellend<sup>7,8</sup> (zie 15.6.1. Benzoylperoxide).
- **Lokaal toegepaste retinoïden** (adapaleen, tretinoïne en trifaroteen) zijn vergelijkbaar met benzoylperoxide voor de behandeling van dit type acne.<sup>1</sup> Ze veroorzaken echter meer ongewenste effecten dan benzoylperoxide of lokaal gebruikte antibiotica<sup>3</sup>, waaronder irritatie, een droge huid en ook dermatitis (vooral in het begin van de behandeling), tijdelijke pigmentatiestoornissen, droge ogen en fotosensibiliteit. Lokale retinoïden worden 1 keer per dag aangebracht voor het slapengaan (zie 15.6.4. Lokale retinoïden).  
De risico's van het gebruik van lokale retinoïden tijdens de zwangerschap zijn waarschijnlijk beperkt, wegens hun zeer geringe resorptie. Dat beperkte risico wordt ook vermeld in onze zwangerschapsbronnen (Lareb, Le CRAT, ...) en in richtlijnen. Uit voorzorg zijn deze retinoïden volgens de SKP's **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap. Lareb beveelt ook uit voorzorg aan om geen adapaleen, tretinoïne of trifaroteen te gebruiken tijdens de zwangerschap. Voor lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen "zwangerschapspreventieprogramma" (PPP), voor systemische retinoïden wél (zie Folia juni 2022).
- **Azelaïnezuur**, dat comedolytische en antibacteriële eigenschappen heeft, is een derde optie<sup>6</sup> (zie 15.6.3. Azelaïnezuur).

**Bij milde tot matige papulopustuleuze acne** kunnen lokale antibiotica worden toegevoegd (zie 15.6.2. Lokale antibiotica), **in associatie** met een niet-antibiotisch middel.<sup>4</sup> Systematische reviews van placebogecontroleerde studies tonen dat erythromycine en clindamycine lokaal werkzaam zijn tegen de inflammatoire acnelletsels (vermindering met 46 tot 70%).<sup>1</sup>

- Volgens de BAPCOG-gids is **clindamycine 1%** de eerste keuze. Clindamycine wordt 1 keer per dag gebruikt gedurende minstens 6 weken en maximaal 4 maanden.
- **Erythromycine 2%** is een alternatief voor clindamycine, maar het is minder werkzaam wegens de toegenomen resistentie voor erythromycine.<sup>1,4</sup> Erythromycine wordt ook 1 keer per dag gebruikt gedurende minstens 6 weken en maximaal 4 maanden. Preparaten op basis van erythromycine voor lokaal gebruik kunnen magistraal worden bereid (zie Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF)).

De gegevens over het lokale gebruik van clindamycine en erythromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend.<sup>7,8</sup>

Er bestaan in België specialiteiten voor lokaal gebruik die een associatie bevatten van ofwel niet-antibiotische middelen, ofwel niet-antibiotische + antibiotische middelen (zie 15.6.5. Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne). Die associaties hebben verschillende nadelen: het is moeilijk vast te stellen welk bestanddeel verantwoordelijk is voor eventuele ongewenste effecten, antibiotica worden langer dan nodig gebruikt en de kostprijs is hoog. Daartegenover staat dat de associaties over het algemeen slechts een keer per dag moeten worden aangebracht en een betere therapietrouw mogelijk maken.<sup>1</sup>

## Orale behandelingen voor acne

Volgens de BAPCOG-gids kan *in geval van ernstige papulopustuleuze acne* direct gestart worden met orale antibiotica. De antibiotica moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische middelen.<sup>4</sup> Om bacteriële resistentie te beperken, worden de antibiotica over het algemeen toegediend gedurende maximaal 12 weken.<sup>6</sup>

Volgens de BAPCOG-gids kan azithromycine of doxycycline worden gebruikt.

- **Azithromycine** wordt 1 keer per week gebruikt in een dosis van 500 mg in 1 gift, gedurende minstens 6 weken en tot maximaal 3 maanden. Azithromycine geeft een risico op gastro-intestinale stoornissen. De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (zie 11.1.2.2. Neomacroliden).
- **Doxycycline** wordt 1 keer per dag gebruikt in een dosis van 100 mg in 1 gift, gedurende minstens 6 weken en tot maximaal 3 maanden. Doxycycline geeft een risico op onder meer oesofageale ulcera, dus een correcte inname (zittend of staand met een groot glas water) is belangrijk. Er zijn ook talrijke interacties met geneesmiddelen en voedingsmiddelen mogelijk (zie de rubriek "Interacties" in het Repertorium). Het gebruik van doxycycline is **gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester** van de zwangerschap. (zie 11.1.3. Tetracyclines).
- **Minocycline** wordt niet aanbevolen door onze bronnen, omdat niet is aangetoond dat het werkzamer is dan tetracycline en doxycycline.<sup>1,4</sup> Bovendien geeft het een risico op ernstige ongewenste effecten, zoals lupusachtige reacties met artralgie in geval van een langdurige behandeling, een risico op levertoxiciteit en benigne intracraniale hypertensie [zie Folia juli 2005].<sup>1,5</sup>

**In geval van ernstige acne of acne die resistent is voor andere behandelingen** wordt **isotretinoïne** aangeraden in onze bronnen, op basis van goed onderbouwde gegevens (zie 15.6.6. Isotretinoïne).<sup>1,6</sup> De initiële dosis is 0,5 mg/kg/dag. De onderhoudsdosis verschilt van patiënt tot patiënt en ligt tussen 0,5 mg en 1 mg/kg/dag (SKP).

Isotretinoïne kan onder meer hypertriglyceridemie, verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen en acute pancreatitis veroorzaken. Daarom worden regelmatige bloedcontroles (leverenzymen, serumlipiden) aanbevolen voorafgaand aan de behandeling, een maand na de start van de behandeling en vervolgens om de drie maanden.

Verder dient blootstelling aan fel zonlicht of aan uv-straling te worden vermeden. Indien nodig moet een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor worden gebruikt (minstens SPF 15) (SKP).

Patiënten die isotretinoïne gebruiken, kunnen veranderingen in stemming en/of gedrag ervaren en moeten daar ook van op de hoogte worden gebracht. Neuropsychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie, angst, stemmingsstoornissen, (poging van) zelfdoding) zijn gerapporteerd met isotretinoïne, maar recentere studies zijn geruststellend (zie Folia maart 2024). Patiënten en hun familie moeten zich daarvan bewust zijn en het met hun arts bespreken als het zich voordoet.

Isotretinoïne is **formeel gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap**, want het is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel).

Isotretinoïne mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij voldaan is aan alle voorwaarden van het **zwangerschapspreventieprogramma**.

De voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma zijn onder andere: de vereisten inzake zwangerschapstests en anticonceptie (effectieve anticonceptie ten minste 1 maand voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen van de behandeling) [zie Folia februari 2019].

Isotretinoïne mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.

Isotretinoïne is ook **gecontra-indiceerd** tijdens de periode van borstvoeding.

Wat **hormonale anticonceptie** betreft:

- Alle oestroprogestagene associaties hebben een positief effect op acne.<sup>1</sup>
- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol dient te worden voorbehouden voor de behandeling van therapieresistente androgene acne. De risico-batenverhouding is negatief wanneer de associatie enkel wordt gebruikt voor anticonceptie. Er is weinig evidentie dat de associatie cyproteron + ethinylestradiol bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva. Bovendien is er een groter risico op veneuze trombo-embolie dan met tweedegeneratie-anticonceptiva (d.w.z. met als progestageen levonorgestrel of norgestimaat).<sup>1</sup>
- Met de derdegeneratie-anticonceptiva (d.w.z. met als progestageen desogestrel of gestodeen) en met de oestroprogestagenen die drospirenon of diënogest bevatten, is het risico van veneuze trombo-embolie groter dan met de tweedegeneratie-anticonceptiva (d.w.z. met als progestageen levonogestrel of norgestimaat). Er is evenmin evidentie dat ze doeltreffender zijn dan tweedegeneratie-anticonceptiva.<sup>1</sup>
- Er zijn dus geen argumenten om preparaten met cyproteron, desogestrel, gestodeen, drospirenon of diënogest aan te bevelen.<sup>1</sup>[zie Folia november 2022 en Folia oktober 2015].

## Zwangerschap en borstvoeding

Gezien de leeftijd van de personen die geneesmiddelen tegen acne gebruiken, is het belangrijk rekening te houden met de mogelijkheid om die middelen al dan niet te gebruiken tijdens een zwangerschap of tijdens de periode van borstvoeding.

Samengevat:

- **Lokale retinoïden zijn** uit voorzorg **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap. De klinische gegevens in de SKP zijn geruststellend.
- **Doxycycline is gecontra-indiceerd** tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.
- **Isotretinoïne is formeel gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Meer informatie is na te lezen in de betrokken rubrieken in het Repertorium.

De behandeling van acne tijdens de zwangerschap werd ook besproken in ons artikel in Folia oktober 2023.

## Specialiteitsnamen:

- Azelainezuur: Skinoren® (zie Repertorium).
- Combinatiepreparaten van niet-antibiotische middelen: Acneplus®, Aknadue®, Epiduo® (zie Repertorium).
- Combinatiepreparaten van niet-antibiotische middelen en antibiotische middelen: Treclinax®, Zineryt® (zie Repertorium).
- Benzoylperoxide: Benzac®, Pangel® (zie Repertorium).
- Clindamycine: Zindaclin® (zie Repertorium).
- Erythromycine: Erycine®, Inderm® (zie Repertorium).
- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoïne EG®, Roaccutane® (zie Repertorium).
- Lokale retinoïden: Akliel® (trifaroteen), Differin® (adapaleen) (zie Repertorium).

## Bronnen

- 1 NHG-Richtlijnen, Acne, juni 2024, geraadpleegd op 21/08/24.
- 2 NICE, Acne vulgaris: management [NG198], 25 juni 2021.
- 3 Prescrire, Acné: Premiers choix Prescrire, 2022 ;42(461), geraadpleegd op 14/08/2024.
- 4 BAPCOC, Acne, geraadpleegd op 14/08/2024.
- 5 DynaMed, Acne>Overview and Recommendations>Management, geraadpleegd op 14/08/2024.

**6** BMJ Best Practice, Acne vulgaris>Management>Treatment algorithm, geraadpleegd op 14/08/2024.

**7** Le CRAT, <http://www.lecrat.fr/>, geraadpleegd op 20/08/24.

**8** Lareb, Bijwerkingencentrumlareb, geraadpleegd op 20/08/24.

Focus

## De JAK-inhibitor baricitinib: nieuwe toepassingen sinds de commercialisering

Baricitinib, een JAK-inhibitor, werd oorspronkelijk geïntroduceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en heeft sindsdien goedkeuring gekregen voor andere indicaties zoals atopische dermatitis, alopecia areata, en juveniele idiopathische artritis. Het blijkt effectief in het behandelen van matige tot ernstige symptomen in deze aandoeningen, hoewel langdurig gebruik voor alopecia areata vereist is om hernieuwde haargroei te behouden, wat kan leiden tot bijwerkingen en hoge kosten. Er zijn echter zorgen over ernstige bijwerkingen, zoals infecties, cardiovasculaire problemen, en verhoogde mortaliteit. Hierdoor adviseert het EMA terughoudendheid bij het voorschrijven van JAK-inhibitoren, vooral als er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn. Baricitinib werd ook onderzocht voor ernstige gevallen van COVID-19 en systemische lupus erythematoses, maar kreeg geen formele goedkeuring in Europa.

De JAK-inhibitor baricitinib (Olmiant®) werd in 2017 gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij falen of intolerantie van andere behandelingen (zie 9.2. Chronische artritis en Folia oktober 2020). De indicatie werd ondertussen uitgebreid naar de behandeling van atopische dermatitis, alopecia areata en juveniele idiopathische artritis. Als gevolg van nieuwe gegevens over **ernstige ongewenste effecten** gelden er beperkingen bij het voorschrijven van JAK-inhibitoren.

### Nieuwe indicaties

#### Juveniele idiopathische artritis

De indicatie van baricitinib werd uitgebreid naar actieve juveniele idiopathische artritis na falen van eerdere behandelingen bij patiënten vanaf 2 jaar<sup>1</sup>. Baricitinib kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat.

#### Atopische dermatitis

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling matige tot ernstige atopische dermatitis.

De goedkeuring voor volwassenen is gebaseerd op 3 RCT's waar baricitinib al dan niet in combinatie met lokale corticosteroïden significant beter was dan placebo met aanwijzingen van klinisch relevante verschillen wat betreft werkzaamheid (zie "meer info") en levenskwaliteit na 16 weken behandeling. De werkzaamheid lijkt aan te houden in vervolgonderzoek met gegevens tot 68 weken. Er waren geen vergelijkende onderzoeken.

Baricitinib was ook werkzamer dan placebo in een RCT bij patiënten die eerder faalden op oraal ciclosporine, dit niet verdroegen of die een contra-indicatie voor ciclosporine hadden.

#### Werkzaamheid bij volwassenen

- In twee studies werden 3 groepen vergeleken na 16 weken behandeling: baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Het primaire eindpunt was een globale beoordeling door de behandelaar (*Investigator's Global Assessment* (IGA)-score (range: 0-4) waarbij een IGA-score van 0 of 1 correspondeert met een responder). Het percentage responders was respectievelijk 14%-17%, 11% en 5%.
- In één studie werden baricitinib en placebo met elkaar vergeleken in combinatie met lokale corticosteroïden na 16 weken behandeling. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met 75% verbetering van de *Eczema Area and Severity Index* (EASI)-score ten opzichte van baseline (EASI-75). Het percentage responders was 31%, 24% en 15% in respectievelijk de groep op baricitinib 4 mg + lokale corticosteroïden, baricitinib 2 mg + lokale corticosteroïden en placebo + lokale corticosteroïden.
- In één studie werd baricitinib onderzocht bij falen van oraal ciclosporine of in geval van intolerantie of contra-indicatie ervoor. Het primair eindpunt was het aantal patiënten die EASI-75 bereikten na 16 weken behandeling. Het percentage responders was 31,5%, 28% en 17% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo.

Baricitinib werd later ook nog goedgekeurd voor pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar<sup>2</sup>. Het veiligheidsprofiel in een studie bij deze populatie was over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassenen. Gegevens van langere termijn zijn nodig om het effect van baricitinib op de groei bij pediatrische patiënten te beoordelen. Zie "meer info" voor de resultaten voor het primaire eindpunt van deze studie.

#### Werkzaamheid bij kinderen

- In een studie bij 483 patiënten (gemiddelde leeftijd 12 jaar) werden 4 groepen vergeleken na 16 weken behandeling: placebo, baricitinib 1 mg, baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg. Het primaire eindpunt was een globale beoordeling door de behandelaar (Validated Investigator's Global Assessment (vIGA-AD) score (range: 0-4) waarbij een vIGA-AD score van 0 of 1 correspondeert met een responder). Het percentage responders was respectievelijk 16%, 18%, 26%, 42%.

**Conclusie van het BCFI:** er zijn meer gegevens nodig om de precieze risico-batenverhouding van de JAK-inhibitoren bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis te bepalen. Zie verder voor informatie over de veiligheid van de JAK-inhibitoren.

#### Alopecia areata

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassenen op basis van twee fase III studies. Het gaat om de eerste fase III studies ooit met gelijk welk geneesmiddel voor deze indicatie. Er was met baricitinib een klinisch relevant verschil voor werkzaamheid vergeleken met placebo (zie "meer info"). De levenskwaliteit en psychosociale effecten (met uitzondering van de HADS schaal voor angst en depressie) zijn helaas niet onderzocht.

Baricitinib moet continu ingenomen worden om de hernieuwde haargroei te behouden<sup>3</sup> wat een risico op belangrijke ongewenste effecten met zich meebrengt (zie "veiligheid"). Daarnaast dient rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van deze behandeling<sup>4,5</sup>.

#### Werkzaamheid

- Baricitinib werd onderzocht in 2 fase III studies bij patiënten met ernstige alopecia areata gedefinieerd als een *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score van  $\geq 50\%$ . Een SALT-score van 100 correspondeert met een volledig verlies van hoofdhuidbedekking met haar. Het primair eindpunt was een SALT-score van  $\leq 20$  na 36 weken behandeling. Het percentage patiënten dat een SALT-score van  $\leq 20$  bereikte was 34%, 20% en 4% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo<sup>4</sup>.

**Conclusie van het BCFI:** gecontroleerd onderzoek in dit zeer weinig onderzocht probleem is toe te juichen. De mogelijke ernstige ongewenste effecten en de hoge kostprijs van baricitinib zijn echter belangrijke nadelen.

#### Andere onderzochte indicaties (niet vergund)

Baricitinib is ook onderzocht geweest voor ernstige COVID-19 en systemische lupus erythematoses, maar dit heeft niet geleid tot een vergunning voor deze indicaties. De WHO geeft wel een plaats aan baricitinib bij ernstige COVID-19.

- Een aanvraag bij het EMA voor een uitbreiding van de indicatie van baricitinib naar de behandeling van bepaalde gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 werd door de firma ingetrokken. Op het moment van de intrekking werd de risico-batenverhouding door het EMA als negatief beschouwd. Daarentegen, werd baricitinib voor deze indicatie wel goedgekeurd in de Verenigde Staten en wordt het onder bepaalde voorwaarden aanbevolen door NICE in het Verenigd Koninkrijk (off-label gebruik)<sup>6,7</sup>.  
In de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 wordt erop gewezen dat de "levende" WHO-richtlijn een plaats geeft aan baricitinib, ondanks de negatieve evaluatie van de EMA. De WHO-richtlijn geeft een sterke aanbeveling voor baricitinib als alternatief voor IL-6 inhibitoren in combinatie met corticosteroiden bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19<sup>8</sup>.
- Na tegenvallende resultaten in studies bij systemische lupus erythematoses<sup>9-11</sup>, besliste de firma om hun programma met baricitinib voor deze indicatie niet verder te zetten.

#### Veiligheid

Studies met de JAK-inhibitor tofacitinib wijzen op een hoger risico op ernstige infecties, cardiovasculaire events, veneuze tromboembolie, kanker en mortaliteit vergeleken met de TNF-inhibitoren. Preliminaire gegevens met baricitinib wijzen ook in deze richting. Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) beschouwt dit als een klasse-effect en beveelt aan JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn: zie Folia december 2022.

## Bronnen

- 1 Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):528.
- 2 Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23-32.
- 3 King B, Ko J, Kwon O, et al. Baricitinib Withdrawal and Retreatment in Patients With Severe Alopecia Areata: The BRAVE-AA1 Randomized Clinical Trial *JAMA Dermatol*. 2024;160(10):1075–1081.
- 4 King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
- 5 Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1751-1752.
- 6 COVID-19 Update: Baricitinib (Olumiant) FDA-Approved for Treatment of COVID-19 (online only). *Med Lett Drugs Ther*. 2022 Jun 13;64(1652):e2-3
- 7 COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>. Accessed on 09/06/2023
- 8 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2022; 376 :o80 doi:10.1136/bmj.o80
- 9 Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet*. 2023;401(10381):1001-1010.
- 10 Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet*. 2023;401(10381):1011-1019.
- 11 Durcan L, Murphy G. SLE-BRAVE I and II. *Lancet*. 2023;401(10381):972-973.

80+

## Antipsychotica bij dementie: meer risico's dan gedacht?

### Kernboodschap

- Patiënten met dementie krijgen vaak antipsychotica voorgeschreven voor gedragsstoornissen, ondanks hun beperkte werkzaamheid en waarschuwingen over een verhoogd risico op cerebrovasculaire accidenten (CVA) en overlijden.
- Een cohortstudie in de British Medical Journal (BMJ)<sup>1</sup> bevestigt dat antipsychotica bij dementie het risico op cerebrovasculaire accidenten verhogen. Daarnaast vindt de studie ook meer kans op veneuze trombo-embolie, myocardinfarct, hartfalen, fracturen, pneumonie en acute nierschade.
- Het risico op deze ernstige ongewenste effecten is het grootst in het begin van de behandeling.

### Opzet van de studie

- Het gaat om een Brits, populatie-gebaseerd, retrospectief cohortonderzoek. De studie vergeleek over een periode van twee jaar ouderen met dementie die antipsychotica kregen met een gematchte controlegroep van ouderen met dementie die geen antipsychotica kregen.

- De deelnemers (n=173 910, gemiddelde leeftijd 82 jaar) mochten in het jaar voorafgaand aan hun diagnose van dementie geen antipsychotica hebben ingenomen.
- Elke patiënt met dementie die antipsychotica voorgeschreven kreeg, werd gematcht met maximaal 15 patiënten met dementie die geen antipsychotica voorgeschreven kregen.
- De gegevens waren afkomstig uit verschillende databases, waarbij informatie van meer dan 2 000 huisartsenpraktijken (ongeveer 20% van de Britse bevolking) gekoppeld kon worden aan datasets met informatie over ziekenhuisopnames en mortaliteit.
- De onderzochte eindpunten waren CVA, veneuze trombo-embolie, myocardinfarct, hartfalen, ventrikularitmie, fracturen, pneumonie en acute nierschade.
- Elk eindpunt dat zich voordeed vanaf het moment dat een antipsychoticum werd voorgeschreven tot maximaal 2 jaar na het voorschrijf werd geregistreerd.
- Patiënten die een bepaald eindpunt (bv. CVA) doorgemaakt hadden voor ze antipsychotica voorgeschreven kregen, werden uitgesloten uit de risicoanalyse voor datzelfde eindpunt, om vertekening van de resultaten te vermijden.

- De studie gebruikte propensity score-methoden om te corrigeren voor verschillen tussen antipsychoticagebruikers en gematchte niet-gebruikers in persoonskenmerken, levensstijl, comorbiditeit en voorgeschreven geneesmiddelen.

### Resultaten in het kort

- In totaal kregen 35 339 personen een antipsychoticum voorgeschreven over de studieperiode. De meest voorgeschreven antipsychotica waren risperidon (29,8% van alle voorschriften), quetiapine (28,7%), haloperidol (10,5%) en olanzapine (8,8%), die samen bijna 80% van alle voorschriften voor hun rekening namen. [N.v.d.r.: alleen risperidon en haloperidol hebben behandeling van gedrags- en psychische symptomen van dementie als indicatie in de SKP]
- Vergeleken met niet-gebruikers ging gebruik van antipsychotica gepaard met een statistisch significant verhoogd risico op pneumonie (HR (*hazard ratio*) 2.03), acute nierschade (HR 1.57), veneuze trombo-embolie (HR 1.52), CVA (HR 1.54), fracturen (HR 1.36), myocardinfarct (HR 1.22) en hartfalen (HR 1.16), maar niet voor aritmie. Dit was zowel het geval voor de klassieke als voor de atypische antipsychotica.
- Voor vrijwel alle eindpunten was het risico het hoogst in de eerste zeven dagen na het voorschrijven van een antipsychoticum (te weinig events voor een analyse van het eindpunt ventriculaire aritmie), met een 10 keer hoger risico voor pneumonie als opvallendste resultaat.
- Het risico op pneumonie, acute nierschade, veneuze trombo-embolie, CVA, en fractuur bleef verhoogd tot twee jaar na het voorschrijven van een antipsychoticum. Voor hartfalen was het risico verhoogd tot 180 dagen na de opstart en voor myocardinfarct tot een jaar na de opstart.
- In de eerste 180 dagen na het voorschrijven van een antipsychoticum bedroeg *denumber needed to harm* (NNH) 9 voor pneumonie, 35 voor acute nierschade, 107 voor veneuze trombo-embolie, 29 voor CVA, 40 voor fracturen, 167 voor myocardinfarct en 63 voor hartfalen.

### Beperkingen van de studie

- Zoals bij alle observationele studies betekent een associatie niet noodzakelijk een causaal verband en kan residuele confounding

niet worden uitgesloten. Polyfarmacie komt bijvoorbeeld vaak voor bij ouderen, zodat interacties tussen geneesmiddelen mogelijk de resultaten beïnvloed hebben.

- De onderzoekers hadden geen informatie over de indicatie waarvoor het antipsychoticum werd voorgeschreven, noch over de specifieke dosering en gebruiksduur, factoren die het risico op ongewenste effecten mee bepalen.
- Het betreft een retrospectieve studie waarbij de verzamelde gegevens niet geregistreerd werden in functie van de onderzoeksvraag. Bovendien komen voorschrijfgegevens niet altijd overeen met werkelijk gebruik.

### Commentaar van het BCFI

- De bevindingen ondersteunen de boodschap in het Repertorium (zie 10.2 Antipsychotica): antipsychotica hebben een negatieve risico-batenbalans in het kader van gedragsstoornissen bij patiënten met dementie, omdat hun werkzaamheid heel beperkt is en ze gepaard gaan met een verhoogd risico op CVA en plots overlijden. Deze studie stelt daarnaast ook een verhoogd risico vast op tal van andere ernstige ongewenste effecten: veneuze trombo-embolie, myocardinfarct, hartfalen, fracturen, pneumonie en acute nierschade.
- De Belgische Multidisciplinaire richtlijn voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers beveelt aan om personen met dementie die gedragsproblemen vertonen, in de eerste plaats gedragsmatige en psychologische begeleiding aan te bieden.<sup>2</sup> Antipsychotica zouden enkel gebruikt moeten worden indien een niet-medicamenteuze benadering onvoldoende effect heeft, of als de gedragsstoornissen een gevaar betekenen voor de patiënt, zijn omgeving of verzorgers. De noodzaak om de behandeling verder te zetten moet regelmatig geëvalueerd worden.<sup>3</sup>
- In de e-learning Gedragsproblemen bij dementie kom je meer te weten over de niet-medicamenteuze aanpak van gedragsproblemen bij dementie en het goed gebruik van psychofarmaca. Ook een veilige afbouw van antipsychotica komt aan bod.

### Bronnen

**1** Mok PLH, Guthrie B, Morales DR, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ* 2024;385:e076268. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076268> (Published 17 April 2024)

**2** Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn. Multidisciplinaire richtlijn voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers. <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1242>

**3** BMJ Best Practice. Alzheimer's disease. Management (geraadpleegd op 15-10-2024). <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach>

Auditorium

## **Nieuwe e-learning: Afbouwen van antidepressiva**

Afbouwen van antidepressiva is in de praktijk niet altijd eenvoudig.

Sommige patiënten nemen jarenlang antidepressiva, veel langer dan aanbevolen. Als je als arts denkt dat je patiënt zou kunnen stoppen, kan je overwegen om afbouwen te bespreken.

Twijfel je of dit zinvol is? Ben je bezorgd dat je patiënt zou hervallen? Of misschien voel je weerstand bij je patiënt? En hoe pak je de afbouw aan in de praktijk ?

Veel artsen en apothekers ervaren drempels om te spreken over het antidepressivagebruik van hun patiënt. Wij willen je met deze e-learning helpen deze drempels te verkleinen.

In deze e-learning ontdek je :

- wat de nadelen zijn van langdurig gebruik van antidepressiva - en de risico's van stoppen ;
- hoe je een afbouw kan aanbrengen bij de patiënt ;
- hoe je concreet afbouwt.

Ga samen met je patiënt op stap richting een succesvolle afbouw.

Ben je apotheker? Ook jij hebt een belangrijke rol bij het afbouwen van antidepressiva. Jouw rol en de samenwerking met de huisarts komt ook aan bod in deze e-learning.

Totale duur: 1 uur

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning!

**Nieuwigheden geneesmiddelen december 2024****Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- budesonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼): immunoglobuline A-nefropathie
- dantroleen 120 mg (Agilus<sup>®</sup>): maligne hyperthermie bij algemene anesthesie

**Nieuwigheden in de oncologie**

- glucarpidase (Voraxaze<sup>®</sup>▼): verlaging van de plasmaconcentratie van methotrexaat
- pirtobrutinib (Jaypirca<sup>®</sup>▼): mantelcellymfoom
- talquetamab (Talvey<sup>®</sup>▼): multipel myeloom

**Nieuwe sterktes**

- adalimumab (Amgevita<sup>®</sup>)

**Terug op de markt**

- tosylchloramide (Clonazone<sup>®</sup>)

**Nieuwe indicaties**

- apremilast (Otezla<sup>®</sup>): plaque-psoriasis bij kinderen
- empagliflozine + metformine (Synjardy<sup>®</sup>): type 2 diabetes vanaf 10 jaar
- midazolam buccaal (Buccolam<sup>®</sup>): convulsieve aanvallen bij volwassenen
- peginterferon alfa 2a (Pegasys<sup>®</sup>): polycythaemia vera en essentiële trombocytemie

**Homeopathische geneesmiddelen**

- Diarrheel<sup>®</sup>

**Stopzettingen van commercialisatie**

- alendronaat 10 mg (Alendronate Viatris 10 mg)
- calcium 600 mg + colecalciferol 400 IE (Sandoz Ca-D<sup>®</sup>)
- dantroleen 20 mg (Dantrium<sup>®</sup>)
- paracetamol 400 mg + coffeïne 50 mg (Lonarid N<sup>®</sup>)

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

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

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 29 november 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van januari.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 20 december 2024 aangepast.

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****budesonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼)**

**Budesonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼**, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, oraal) is een **corticosteroïde** met als indicatie primaire **immunoglobuline A-nefropathie** met proteïnurie bij volwassenen (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Kinpeygo<sup>®</sup> is geregistreerd als "hybride geneesmiddel", gedefinieerd als een geneesmiddel dat lijkt op een reeds vergund geneesmiddel, met dezelfde actieve stof maar een andere indicatie, sterkte of farmaceutische vorm.<sup>2</sup> In dit geval is het referentiegeneesmiddel Entocort<sup>®</sup>, dat wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn en microscopische colitis.<sup>3</sup> Kinpeygo<sup>®</sup> heeft een andere indicatie, maar dezelfde farmaceutische vorm (harde capsules met geregleerde afgifte) en de sterkte is vergelijkbaar (4 mg voor Kinpeygo<sup>®</sup>, tegenover 3 mg voor Entocort<sup>®</sup>).

Kinpeygo<sup>®</sup> wordt gecommmercialiseerd voor een zeldzame ziekte en heeft de status van "weesgeneesmiddel".

**Kostprijs:** € 7 846 voor 120 harde capsules, terugbetaald in op 1 december 2024.

### dantroleen 120 mg (Agilus®)

Dantroleen 120 mg (Agilus®, hoofdstuk 18.1.7., voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneus) is een **spierrelaxans** met als indicatie **maligne hyperthermie bij algemene anesthesie** (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Volgens BMJ Best Practice kan dantroleen ook *off-label* worden gebruikt bij het maligne antipsychoticasyndroom of bij overdoses amfetaminen.<sup>2,3</sup> Vroeger bestond dantroleen in een lagere sterkte (Dantrium®20 mg).

**Kostprijs:** € 2195 voor 6 flacons, niet terugbetaald op 1 december 2024.

## Nieuwigheden in de oncologie

### glucarpidase (Voraxaze®▼)

**Glucarpidase (Voraxaze®▼**, hoofdstuk 13.6, weesgeneesmiddel, voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneus) is een enzym dat wordt gebruikt als **detoxificans**, met als indicatie het **verlagen van de plasmaconcentratie van methotrexaat** in de oncologie bij mensen met een vertraagde eliminatie van methotrexaat of met een risico op methotrexaatotoxiciteit (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Glucarpidase wordt enkel gebruikt in het kader van bepaalde chemotherapieën waarbij hoge doses methotrexaat worden toegediend.

De belangrijkste ongewenste effecten zijn warmtegevoelens, hoofdpijn en paresthesie.<sup>2</sup>

**Kostprijs:** € 24 778 voor een flacon, terugbetaald in op 1 december 2024.

### pirtobrutinib (Jaypirca®▼)

**Pirtobrutinib (Jaypirca®▼**, hoofdstuk 13.2.2.4, aflevering in het ziekenhuis, oraal) is een Bruton's tyrosinekinase-inhibitor (BTK-inhibitor) met als indicatie bepaalde vormen van recidiverend of refractair **mantelcellymfoom** bij volwassenen (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn vermoeidheid, neutropenie, gastro-intestinale stoornissen en hematomen.

Ernstige en vaak voorkomende ongewenste effecten zoals pneumonie, infecties van de urinewegen, neutropenie en anemie zijn mogelijk.<sup>2</sup>

Pirtobrutinib bestaat in sterktes van 50 en 100 mg, maar momenteel is enkel 100 mg op de markt (situatie op 1 december 2024).

**Kostprijs:** € 8406 voor 56 tabletten, terugbetaald in op 1 december 2024.

### talquetamab (Talvey®▼ )

**Talquetamab (Talvey®▼** , hoofdstuk 13.2.1, weesgeneesmiddel, voor gebruik in het ziekenhuis, subcutaan) is een **bispecifiek monoklonaal antilichaam** gericht tegen zowel T-lymfocyten als cellen met GPRC5D-expressie. Het heeft als indicatie bepaalde vormen van recidiverend en refractair **multipel myeloom** (synthese van de SKP).

Talquetamab heeft een "voorwaardelijke vergunning" gekregen.

Talrijke ongewenste effecten zijn mogelijk. Sommige komen zeer vaak voor, zijn ernstig en mogelijk fataal: cytokine-release-syndroom, neurologische toxiciteit, infecties.<sup>1,2</sup>

Er is RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities* ) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars, voor de opsporing en aanpak van neurologische toxiciteit.

**Kostprijs:** tussen € 392 en € 5219 (afhankelijk van de sterkte) voor een flacon, terugbetaald in op 1 december 2024.

## Nieuwe sterktes

### adalimumab (Amgevita® )

De fabrikant van de specialiteit **Amgevita®** heeft de beschikbare sterktes vervangen (zie Amgevita®). De nieuwe **sterktes** zijn **twee keer zo geconcentreerd** als de oude, wat kan **leiden tot fouten** bij mensen die gewoon zijn deze specialiteit te gebruiken. **Het is belangrijk de patiënten te informeren, omdat dit geneesmiddel ook door de patiënt zelf kan worden toegediend** (subcutane injectie). Deze nieuwe sterktes stemmen overeen met de reeds bestaande sterktes van andere specialiteiten op basis van adalimumab. Adalimumab wordt gebruikt bij veel inflammatoire aandoeningen, zoals bepaalde vormen van artritis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of uveïtis.

**Kostprijs:** € 1359,09 voor 6 voorgevulde spuiten of pennen, terugbetaald in voor bepaalde indicaties (zie Amgevita®, klik op het symbool naast de betrokken specialiteit om naar de voorwaarden en formulieren te gaan).

## Terug op de markt

### tosylchlooramide (Clonazone®)

**Tosylchlooramide (Clonazone®**, hoofdstuk 15.1.1.) is opnieuw op de markt in de vorm van tabletten of poeder voor oplossing, gebruikt als antisepticum en desinfectans.

**Kostprijs:** € 12,38 voor 20 g poeder of 60 tabletten, niet terugbetaald op 1 december 2024.

## Nieuwe indicaties

### apremilast (Otezla® )

**Apremilast (Otezla®** , hoofdstuk 12.3.2.7.3, oraal) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **plaque-psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 6 jaar die minstens 20 kg wegen** (synthese van de SKP).

Het geeft vaak voorkomende ongewenste effecten. In het bijzonder moet worden gelet op het verschijnen van gastro-intestinale stoornissen, een eventueel **gewichtsverlies** en **psychiatrische stoornissen** zoals depressie, suïcidedachten en suïcidaal gedrag.<sup>1</sup> Voor kinderen en adolescenten met een gewicht van 20 tot 50 kg is de gebruikelijke dosering na het initiële schema 20 mg 2x/dag. Momenteel bestaat er in België geen verpakking met tabletten van 20 mg (behalve de verpakking die wordt gebruikt voor het opstarten van de behandeling, die slechts 4 tabletten van 10 mg en 20 mg bevat).

**Kostprijs:** € 337,47 voor 27 tabletten (10 mg, 20 mg en 30 mg), niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 december 2024.

### empagliflozine + metformine (Synjardy® )

De associatie **empagliflozine + metformine (Synjardy®** , hoofdstuk 5.1.10) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **type 2-diabetes** bij kinderen **vanaf 10 jaar**. Beide moleculen waren reeds goedgekeurd als monotherapie bij kinderen van die leeftijd.<sup>1</sup>

Deze uitbreiding van de indicatie werd toegekend op basis van de DINAMO-studie die al werd besproken bij de uitbreiding van de indicatie van empagliflozine naar kinderen (zie Folia maart 2024).

**Kostprijs:** € 148,60 voor 200 tabletten, niet terugbetaald bij kinderen op 1 december 2024.

### midazolam buccaal (Buccolam®)

**Midazolam buccaal (Buccolam®**, hoofdstuk 10.1.1, buccaal) heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor de behandeling van **langdurige convulsieve aanvallen bij volwassenen**. Het was reeds goedgekeurd bij kinderen.

De begeleider mag **één enkele dosis midazolam toedienen** tijdens de aanval, tussen de wang en het tandvlees. Is de aanval binnen de 10 minuten niet gestopt, dan moet een beroep worden gedaan op de hulpdiensten. De lege spuit moet aan een professionele zorgverlener worden gegeven, zodat die op de hoogte is van de dosis die de patiënt heeft gekregen.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 87,09 voor 4 doses, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 december 2024.

### peginterferon alfa 2a (Pegasys® )

**Peginterferon alfa-2a (Pegasys®** , hoofdstuk 12.3.2.3.1) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van

**polycythaemia vera** (ziekte van Vaquez) en **essentiële trombocytemie**. Het had reeds als indicatie chronische hepatitis B en C. Vaak voorkomende en soms zeer ernstige ongewenste effecten zijn mogelijk.

Bij deze indicatie is de aanbevolen dosis 45 mg, stapsgewijs te verhogen. In België is enkel 180 mg als sterkte op de markt (situatie op 1 december 2024).

**Kostprijs:** € 671,10 voor 4 spuiten van 180 mg, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 december 2024.

## Homeopathische geneesmiddelen

### Diarrheel®

Diarrheel® is een homeopathisch geneesmiddel met als indicatie de ondersteunende behandeling van diarree (synthese van de SKP). Deze indicatie wordt door geen enkele klinische studie onderbouwd in de SKP.<sup>1</sup>

Bij diarree is **dehydratie voorkomen en behandelen** van **essentieel** belang, vooral bij jonge kinderen en ouderen.

Er is op dit ogenblik geen valabele evidentie van de werkzaamheid van homeopathische middelen vergeleken met placebo (zie Folia november 2010 en Folia januari 2018). De eisen inzake werkzaamheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan die voor de klassieke geneesmiddelen.

**Kostprijs:** € 14,95 voor 50 tabletten, niet terugbetaald op 1 december 2024.

## Stopzettingen van commercialisatie

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

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

### alendronaat 10 mg (Alendronate Viatris 10 mg)

**Alendronaat 10 mg** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Deze sterkte werd gebruikt als dagelijkse inname voor de behandeling van osteoporose bij vrouwen in de menopauze en bij mannen. De sterkte van **70 mg blijft beschikbaar voor inname een keer per week** (zie Alendronaat).

### calcium 600 mg + colecalciferol 400 IE (Sandoz Ca-D®)

De associatie van **calcium 600 mg en colecalciferol (vitamine D) 400 IE** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn nog **veel andere sterktes** beschikbaar voor de preventie en behandeling van osteoporose (zie Calcium en vitamine D).

### dantroleen 20 mg (Dantrium®)

**Dantroleen 20 mg** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van maligne hyperthermie door anesthesie. Het wordt vervangen door Agilus® 120 mg, dat zal worden besproken bij de nieuwigheden in de Folia van eind december.

### paracetamol 400 mg + coffeïne 50 mg (Lonarid N®)

De associatie van **paracetamol 400 mg en coffeïne 50 mg** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn nog andere, vergelijkbare sterktes beschikbaar (zie Paracetamol + coffeïne). De associatie van coffeïne met paracetamol zou chronisch gebruik en misbruik in de hand kunnen werken. Het gebruik moet worden **voorbehouden voor een kortdurende behandeling bij acute pijn**.

## Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of

Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

## Specifieke bronnen

### apremilast

1. Otezla® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

### empagliflozine + metformine

1. Synjardy® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

### midazolam buccaal

1. Buccolam® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

### peginterferon alfa 2a

1. Pegasys® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

### Diarrheel®

1. Diarrheel® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

### budesonide

1. Kinpeygo® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

2. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/hybrid-medicine>

3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kinpeygo>

### dantroleen

1. Agilus® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

2. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000227/treatment-algorithm>

3. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/341/emergingtxs>

### glucarpidase

1. Voraxaze® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>

### pirtobrutinib

1. Jaypirca® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca>

### talquetamab

1. Talvey® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 29 november 2024

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>

Geneesmiddelenbewaking

**SSRI + anticoagulans: rappel van het verhoogde bloedingsrisico**

Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) **verhogen het risico van bloedingen**. Het bloedingsrisico **neemt toe** bij associëren van het SSRI met andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen zoals antitrombotische middelen, NSAID's (zie Folia april 2005 en april 2024) of acetylsalicylzuur (zie Repertorium 10.3.1.1.).

Een recent artikel in *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> vestigt de aandacht op dit risico en verwijst naar een recent gepubliceerd case-control onderzoek<sup>2</sup> dat het **verhoogde risico op bloedingen bevestigt wanneer SSRI's worden gecombineerd met een direct oraal anticoagulans (DOAC) of een vitamine K antagonist**. Het onderzoek was gebaseerd op een grote database met gegevens van meer dan 2 000 Britse huisartspraktijken. Patiënten die werden behandeld met een oraal anticoagulans (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban of warfarine) omwille van voorkamerfibrillatie werden geselecteerd. De blootstelling aan SSRI's bij patiënten met majeure bloeding (gedefinieerd als bloedingen met ziekenhuisopname of overlijden tot gevolg) (n=42 190, de "cases", gemiddelde leeftijd 74,2 jaar) werd vergeleken met de blootstelling aan SSRI's bij patiënten zonder majeure bloeding (1 156 641, de "controles", gemiddelde leeftijd 74,2 jaar).

**De belangrijkste resultaten:**

- **Het risico van majeure bloeding was ongeveer 30% hoger bij patiënten behandeld met een oraal anticoagulans + SSRI ten opzichte van patiënten behandeld met een oraal anticoagulans alleen:** incidence rate ratio van 1,3 (95%-BI van 1,2 tot 1,4).
- De analyse gebeurde voor de DOAC's en warfarine apart.
  - Risico van majeure bloeding met DOAC + SSRI ten opzichte van DOAC alleen: incidence rate ratio van 1,25 (95%-BI van 1,12 tot 1,40). Er was geen analyse voor elke DOAC afzonderlijk.
  - Risico van majeure bloeding met warfarine + SSRI ten opzichte van warfarine alleen: incidence rate ratio van 1,36 (95%-BI van 1,25 tot 1,47).
- Analyse van de types bloedingen toonde een risicotoenname van intracranieële bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en "andere" majeure bloedingen.
- Het risico was het grootst in de eerste 30 dagen van de gelijktijdige behandeling (incidence rate ratio van 1,7; 95%-BI van 1,4 tot 2,2). De risicotoenname daalde nadien maar bleef gedurende 6 maanden statistisch significant verhoogd.

De verhoging van het bloedingsrisico is waarschijnlijk te verklaren door het cumulatief bloedingsrisico van het SSRI en het oraal anticoagulans. Daarenboven kunnen fluoxetine en fluvoxamine de afbraak van warfarine inhiberen door inhibitie van CYP1A2 (fluoxetine en fluvoxamine) en CYP2C9 (fluoxetine), en kunnen ze zo de plasmaspiegels van warfarine verhogen (zie Tabel Ic in InL.6.3.). Fluoxetine en fluvoxamine kunnen de afbraak van apixaban en rivaroxaban inhiberen door inhibitie van CYP3A4, en kunnen zo de plasmaspiegels van apixaban en rivaroxaban verhogen (zie Tabel Ic in InL.6.3.).

**Voor de praktijk:** indien mogelijk wordt het gelijktijdig gebruik van een SSRI en een ander geneesmiddel dat bloedingen bevordert, zoals een anticoagulans, een NSAID of acetylsalicylzuur, vermeden. Als de combinatie toch noodzakelijk is, is voorzichtigheid geboden, vooral in de eerste maanden en bij risicopatiënten (bijv. ouderen of personen met antecedenten van bloedingen). Er is ook een bloedingsrisico met de antidepressiva die behoren tot de klasse van de serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's): duloxetine en venlafaxine.

**Specifieke bronnen**

1 Antidépresseurs IRS et anticoagulants oraux : hémorragies. *La Revue Prescrire* 2024;489:511

2 Rahman AA et coll. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2024;49:1-10

2024;7(3):e243208 (doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3208), ook besproken in Drug and Therapeutics Bulletin (2024;62:164 (doi:10.1136/dtb.2024.000061))

**Specialiteitsnamen:**

- AODs: apixaban (Repertorium), dabigatran (Repertorium), edoxaban (Repertorium), rivaroxaban (Repertorium)
- Warfarine (Repertorium)
- ISRS: citalopram (Repertorium), escitalopram (Repertorium), fluoxetine (Repertorium), fluvoxamine (Repertorium), paroxetine (Repertorium), sertraline (Repertorium)

## Colofon

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

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

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

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.