

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2024

FOCUS

QT-verlenging in de praktijk - Kernboodschappen

Wat zijn de risicofactoren voor verlenging van het QT-interval? Welke voorzorgen kan je nemen? We bekijken het in dit artikel.

Update over twee tritherapieën in de pneumologie, 5 jaar na hun commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na de commercialisering: Vergeleken met een bitherapie lijken tritherapieën de exacerbaties iets te verminderen bij een beperkte populatie van patiënten met COPD (Trimbow® en Trelegy®) of astma (Trimbow®).

Antivirale middelen tegen hepatitis C Maviret® en Vosevi®: stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Er zijn geen nieuwe gegevens sinds ons artikel in de *Folia van april 2023*. Direct antivirale middelen zijn bewezen werkzaam in het klaren van het hepatitis C virus en kunnen mogelijk ook de incidentie van cirrose, leverkanker en sterfte verminderen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Stopzettingen van commercialisatie

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Terugbetalingen

- atogepant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Stopzettingen van terugbetaling

- tasonermine (Beromun®)

QT-verlenging in de praktijk - Kernboodschappen

Verlenging van het QT-interval kan leiden tot mogelijk fataal verlopende ventrikularitmieën: *torsades de pointes*. Daarom is er veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Een lang QT-interval wordt gedefinieerd als een **QTc-waarde > 450 ms (man) of > 460 ms (vrouw)**. *Torsades de pointes* treden niet systematisch op na inname van een QT-verlengend geneesmiddel. Het risico varieert naargelang de aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals inname van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect, elektrolytenstoornissen en hartlijden. Bij patiënten met meerdere risicofactoren dienen geneesmiddelen met risico op QT-verlenging vermeden te worden.

Inleiding

Wat is de klinische relevantie van de QT-verlengingen die gemeld worden in de praktijk en hoe pak je ze best aan? Hierover is weinig bekend. In dit artikel gaan we hier verder op in en geven we een update van ons Folia-artikel van november 2012. We focussen ons op de aanpak van dit risico in de praktijk.

Ter herinnering: bij het interpreteren van het QT-interval moet rekening worden gehouden met de hartslag. Daarom wordt de QTc-waarde gebruikt, dat is de waarde gecorrigeerd naar 60 slagen per minuut. Deze waarden worden meestal automatisch berekend.

Er is nog steeds veel onzekerheid over de impact van een verlengd QT-interval: de beschikbare gegevens zijn afkomstig van *case reports* en kleine observationele studies. Er is weinig geweten over de incidentie van door geneesmiddelen veroorzaakte *torsades de pointes* in de algemene bevolking.¹

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*:^{1, 2, 3}

- **Leeftijd > 65 j;**
- **Vrouwelijk geslacht;**
- **Hartlijden:** hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok.
- **Elektrolytenstoornissen:** hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie. Wees erop bedacht dat deze elektrolytenstoornissen veroorzaakt kunnen worden door medicatie (diuretica, laxativa,...), diarree, braken of verminderde nier- of leverfunctie.
- **Schildklierandoening;**
- **Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen;**
- **Congenitaal lang QT-syndroom** of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.

Geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is

In de onderstaande tabel zijn de geneesmiddelen opgenomen die een bewezen risico van QT-verlenging, en dus *torsades de pointes* (Tdp) kunnen geven. De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst "Known risk of Tdp" op de website van CredibleMeds® en op de lijst "High risk" in *Stockley's Drug Interactions*. Voor geneesmiddelen met symbool ▼, en voor de geneesmiddelen die enkel aanwezig zijn op de Belgische markt wordt de SKP gevolgd.

Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een "mogelijk" risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk. Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen inschatten, deze geneesmiddelen werden niet in deze tabel opgenomen. Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.

Cardiovasculair systeem
Amiodaron (zelden <i>torsades de pointes</i>)
Cibenzoline
Disopyramide
Flecainide

Ranolazine
Sotalol
Vernakalant
Gastro-intestinaal stelsel
Domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag)
Ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere 5HT ₃ -antagonisten
Hormonaal stelsel
Terlipressine
Pijn en koorts
Methadon
Osteo-articulaire aandoeningen
Hydroxychloroquine
Zenuwstelsel
<u>Antipsychotica:</u>
• droperidol
• haloperidol
• levomepromazine
• pimozide
• sertindol
• sulpiride
<u>Antidepressiva:</u>
• escitalopram
• citalopram
<u>Middelen bij ADHD en narcolepsie:</u>
• guanfacine
• pitolisant
<u>Ziekte van Alzheimer:</u>
• donepezil
• mogelijk galantamine
<u>Macroliden:</u>
• azitromycine
• claritromycine
• erytromycine
• roxitromycine
<u>Chinolonen:</u>
• ciprofloxacine
• levofloxacine
• moxifloxacine
• mogelijk ook norfloxacine
• mogelijk ook ofloxacine
<u>Bedaquiline</u>
<u>Azoolderivaten:</u>
• fluconazol
• mogelijk ook itraconazol
• mogelijk ook posaconazol
• mogelijk ook voriconazol
<u>Antimalariamiddelen:</u>
• artemether + lumefantrine
• artemimol + piperaquine
• kinine
<u>Pentamidine</u>
<u>Middelen tegen retrovirussen (HIV):</u>
• mogelijk atazanavir
• mogelijk fostemsavir
• mogelijk lopinavir
• mogelijk rilpivirine
• mogelijk associaties van deze middelen
Zie ook : https://www.hiv-druginteractions.org/
Immuniteit

Hydroxyzine
Voor de meest recente biologische geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).
Antitumorale middelen
<u>Platinumderivaten:</u>
• oxaliplatine
<u>Monoklonale antilichamen:</u>
• inotuzumab ozogamicine
<u>Diverse antitumorale middelen:</u>
• anagrelide
• arseentrioxide
• panobinostat
<u>Proteïnekinase-inhibitoren:</u> bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib
Voor de meest recente antitumorale geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).
Anesthesie
Propofol
Andere
Cocaïne

Risicosituaties en voorbeelden

- Het risico op *torsades de pointes* neemt toe met de **dosis**, een te snelle dosisverhoging of hoge plasmaconcentraties (bijvoorbeeld te snelle infusies). Dit risico neemt vaak af wanneer de dosis wordt verlaagd en is meestal reversibel na stoppen van de behandeling.¹
- Combinatie van **meerdere QT-verlengende geneesmiddelen**; ^{1,4}



Voorbeelden:

- Een patiënt die chronisch wordt behandeld met flecaïnide krijgt azitromycine voorgeschreven voor atypische pneumonie.
- Een patiënt met een posttraumatische stress wordt behandeld met psychotherapie en escitalopram 10 mg. Tijdens een consult stelt zijn huisarts pyelonefritis vast. Er wordt een behandeling gestart met ciprofloxacine 500 mg 2x daags gedurende 14 dagen.

In beide gevallen gaat het hier om een risicovolle situatie omdat twee geneesmiddelen worden gecombineerd die beide het QT-interval verlengen en goed bekend zijn voor hun risico op *torsades de pointes*.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel of voedingsmiddel of voedingssupplement dat diens metabolisme inhibiteert** ^{1,4}



Voorbeeld:

- Gebruik van claritromycine in combinatie met pompelmoessap.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytstoornissen (bv. diuretica) kan veroorzaken**.¹



Voorbeeld:

- Een patiënt krijgt domperidon voorgeschreven wegens braken. De patiënt heeft hypertensie en neemt daarvoor reeds lang chloortalidon.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddelen met een bradycardiserend geneesmiddel** (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer). De β -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect.¹

Voorzorgsmaatregelen en voorbeelden

- Vermijd het voorschrijven van QT-verlengende geneesmiddelen: als er verschillende opties beschikbaar zijn, opteer dan voor het geneesmiddel dat het QT-interval niet verlengt.
- **Corrigeer indien mogelijk de risicofactoren** vooraleer de behandeling te starten en volg ze nadien goed op.¹
- Systematische ECG-monitoring bij starten van een QT-verlengend geneesmiddel is niet realistisch. Het verdient echter wel de voorkeur om een **ECG** in te plannen **voor en tijdens de behandeling bij patiënten met meerdere risicofactoren**.^{1,2,4}



Er is geen unanieme definitie van QT-intervalverlenging. Talrijke onderzoeken hebben echter aangetoond dat patiënten met een QTc \geq 500 msec, of een stijging van meer dan 60 msec ten opzichte van een eerder ECG, een hoog risico lopen op *torsades de pointes* en plots overlijden.^{1,2,4}

- Hoewel QT-verlenging over het algemeen asymptomatisch is, is er risico op ontstaan van *torsades de pointes*. Het is daarom belangrijk om de **patiënt te wijzen op de alarmsignalen van torsades de pointes** bij het voorschrijven van risicovolle geneesmiddelen: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, ...^{1,4} Bij optreden van dergelijke symptomen moet het verdachte geneesmiddel worden gestopt, het ECG moet worden gecontroleerd en eventuele onderliggende risicofactoren (hypokaliëmie, bradycardie,...) moeten worden gecorrigeerd.
- Als het QTc-interval verlengd is maar kleiner dan 500 msec, **wordt de dosis van het verdachte geneesmiddel verlaagd of wordt er overgeschakeld naar een ander geneesmiddel**.¹
- **Vanaf een QTc-interval > 500 msec wordt het verdachte geneesmiddel best gestopt.**



De definitie van een verlengd QTc-interval varieert, maar algemeen wordt aangenomen dat een interval van meer dan 500 msec een hoog risico op *torsades de pointes* geeft.

Kort samengevat

Klik hier om de samenvatting te downloaden.

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en <i>torsades de pointes</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd > 65 j; • Vrouwelijk geslacht; • Hartlijden: hartfalen, ischemie, myocardi hypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok; • Elektrolytenstoornissen: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie; • Schildklierandoening; • Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen; • Congenitaal lang QT-syndroom of familiale antecedenten die wijzen op verlenging van het QT-interval.
Risicosituaties
<ul style="list-style-type: none"> • Risico neemt toe met de dosis, hoge plasmaconcentraties of een te snelle dosisverhoging van het QT-verlengende geneesmiddel; • Combinaties van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen; • Combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert; • Combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen veroorzaakt of een bradycardiserend geneesmiddel.
Voorzorgsmaatregelen
<ul style="list-style-type: none"> • Risicofactoren corrigeren voor starten van de behandeling en daarna; • ECG inplannen voor en tijdens de behandeling bij patiënten met meerdere risicofactoren; • Patiënten wijzen op de alarmsignalen: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, enz. • Bij alarmsignalen, het verdachte geneesmiddel stoppen, het ECG controleren en eventuele risicofactoren corrigeren (hypokaliëmie, bradycardie). • Bij verlengd QTc-interval (maar < 500 msec), de dosis van het verdachte geneesmiddel verlagen of overschakelen naar een ander geneesmiddel. • Bij interval >500 msec, het verdachte geneesmiddel best stoppen.

Bronnen

1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2021 ; 41 (452) : 428-436.

2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval geraadpleegd op 09/04/2024.

3 CredibleMeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP geraadpleegd op 09/04/2024.

4 CredibleMeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes geraadpleegd op 09/04/2024.

Update over twee tritherapieën in de pneumologie, 5 jaar na hun commercialisering

Twee tritherapieën voor inhalatie met een combinatie van een inhalatiecorticosteroid (ICS) + een langwerkend β_2 -mimeticum (long-acting β_2 -agonist: LABA) + een langwerkend anticholinergicum (long-acting muscarinic antagonist: LAMA) werden in 2018 gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA :

- Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®) onder vorm van een dosisaërosol (oplossing)
- Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®) onder vorm van een inhalatiepoeder

De initiële indicatie werd uitgebreid naar andere vormen van COPD en, alleen voor Trimbow®, naar bepaalde vormen van astma.

- Bij **COPD** zijn er geen nieuwe specifieke gegevens voor Trimbow®. Voor Trelegy® wijzen de gegevens op een **grotere werkzaamheid** dan een bitherapie LABA + LAMA in de preventie van **matige tot ernstige exacerbaties**, in het bijzonder **in geval van eosinofilie en exacerbatie in het voorgaande jaar**. De mortaliteit lijkt ook lager, maar dat moet nog worden bevestigd. De gegevens versus een bitherapie ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en er is geen bijkomende winst aangetoond op de mortaliteit. De resultaten van een Cochrane Review over tritherapieën in het algemeen zijn gelijkaardig, met bovendien een **verbetering van de levenskwaliteit**. De **ICS** verhogen echter het **risico op pneumonie**.
- Bij **astma** toont Trimbow® een **beperkte daling van het aantal exacerbaties** en een **verminderde nood voor orale corticosteroiden, zonder winst met betrekking tot de levenskwaliteit, symptomen of mortaliteit**, in vergelijking met een bitherapie ICS + LABA.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Ze lijken een soortgelijke werkzaamheid te hebben.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na de commercialisering:

- Vergeleken met een bitherapie lijken tritherapieën de exacerbaties bij een beperkte populatie van patiënten met COPD (Trimbow® en Trelegy®) of astma (Trimbow®) te verminderen.

Initiële en huidige indicaties

De initiële indicatie voor de tritherapieën Trimbow® en Trelegy® was matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA.

Sinds hun commercialisering is hun indicatie uitgebreid naar patiënten die onvoldoende onder controle zijn met LABA + LAMA.^{1,2}

Voor de specialiteit Trimbow® zijn de extra wijzigingen de volgende :

- nieuwe indicatie: behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met ICS (middelhoge of hoge dosis) + LABA met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar;
- een hogere sterkte, enkel voor gebruik bij astma;
- nieuwe vorm: inhalatiepoeder, voor gebruik bij COPD.¹

Update over de werkzaamheid

COPD

Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

Er zijn geen nieuwe studies gevonden volgens onze methodologie.

Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®)

In een RCT (IMPACT³) werd het effect van de tritherapie fluticason + vilanterol + umeclidinium (ICS + LABA + LAMA) geëvalueerd versus fluticason + vilanterol (ICS + LABA) of umeclidinium + vilanterol (LAMA + LABA) gedurende 52 weken bij patiënten met matige tot ernstige COPD met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar.

- **Incidentie matige tot ernstige exacerbaties per jaar** (primaire eindpunt): tritherapie is iets **werkzamer dan bitherapie**.
 - Tritherapie versus ICS + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,07, RR 0,85; 95%-BI 0,80 tot 0,90; 15% verschil.
 - Tritherapie versus LAMA + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,21, RR 0,75; 95%-BI 0,70 tot 0,81; 25% verschil.

All-cause mortaliteit: een secundaire analyse van de IMPACT-studie toont een **lagere mortaliteit met de tritherapie dan met LAMA + LABA**: 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95%-BI 0,53 tot 0,99), maar de resultaten versus ICS + LABA zijn niet statistisch significant (2,4% versus 2,6%).⁴

Tritherapieën in het algemeen

- Een Cochrane Review (van Geffen 2023⁵) groepeerde een aantal initiële en recentere studies die de werkzaamheid van tritherapieën versus LABA + LAMA beoordeelden.
 - 4 studies: 3 studies van 52 weken en 1 van 24 weken. In totaal n = 15.412 personen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, met meestal symptomatische COPD, een ESW < 50% en minstens één matige tot ernstige exacerbatie in het voorgaande jaar.
 - **Daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties:** RR 0,74; 95%-BI 0,67 tot 0,81 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,46 tot 1,08 matige tot ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,59 tot 1,42 (LABA + LAMA). De werkzaamheid lijkt **hoger bij eosinofilie** ($\geq 150/\mu\text{l}$ in 3 studies en $\geq 200/\mu\text{l}$ in 1 studie): RR 0,67; 95%-BI 0,60 tot 0,75.
 - **Daling van het aantal ernstige exacerbaties:** RR 0,75; 95%-BI 0,67 tot 0,84 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,07 tot 1,14 ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,09 tot 0,19 (LABA + LAMA).
 - **Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit** (verschil van minstens 4 punten volgens de SGRQ-score): 42,4% vs. 35,3%, OR 1,35; 95%-BI 1,26 tot 1,45 (**hoge graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 71 personen met een verbeterde levenskwaliteit per 1000 behandelde personen.
 - **Daling van de all-cause mortaliteit:** 1,4% vs. 2%, OR 0,70; 95%-BI 0,54 tot 0,90 (**lage graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 6 overlijdens minder per 1000 behandelde personen.
 - Resultaten onder de drempel van klinische relevantie voor een andere dyspneu-meetscore en voor de ESW.
- Een cohortstudie^{6,7} waarin tritherapieën versus LABA + LAMA-bitherapieën bij COPD werden beoordeeld, stelde geen verschil vast wat betreft het aantal matige tot ernstige exacerbaties. In die studie had slechts 20% van de patiënten minstens 2 exacerbaties doorgemaakt in het voorgaande jaar, wat een minder ernstig zieke populatie vertegenwoordigt dan in de andere hier aangehaalde studies. Uit subgroepenanalyses bleek echter dat tritherapieën werkzamer waren bij patiënten met eosinofilie of frequente exacerbaties.

Astma

Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

- In 2021 werd de associatie beclomethason + formoterol + glycopyrronium goedgekeurd voor de behandeling van astma bij volwassenen op basis van de TRIGGER- en TRIMARAN-studies (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021). Alleen de TRIMARAN-studie toonde een (klein) voordeel op het aantal exacerbaties ten opzichte van ICS + LABA-bitherapieën: 1,8 versus 2,2, dit kwam overeen met één exacerbatie minder over een periode van 3 jaar behandeling.
- Specifiek voor astma werd ook een hogere sterkte (enkel het ICS) op de markt gebracht, gebaseerd op de TRIGGER-studie, die nochtans geen enkele winst had aangetoond op exacerbaties vergeleken met een associatie ICS + LABA (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021).

Tritherapieën in het algemeen

- In een systematische review met meta-analyse (Kim 2021⁸) werd het effect geëvalueerd van het toevoegen van een LAMA aan een CSI + LABA-bitherapie **ten opzichte van een CSI + LABA-bitherapie**.
 - 20 RCT's, n = 11.894 volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met matige tot ernstige astma, gebruik

van tiotropium in een apart hulpmiddel voor de kinderen. De meeste gegevens zijn afkomstig uit studies met een duur van 24 tot 52 weken.

- **Lichte daling van het risico op ernstige exacerbatie:** 0,35 ernstige exacerbaties per jaar versus 0,41, RR 0,83; 95%-BI 0,77 tot 0,90 (hoge graad van zekerheid).
- **Klinisch niet relevante verbetering van de astmacontrole:** gemiddeld verschil van 0,04 punt op een schaal van 0 tot 6. Een klinisch relevant verschil wordt gedefinieerd door een verbetering van minstens 0,5 punt.
- **Geen winst met betrekking tot de levenskwaliteit of mortaliteit** (hoge graad van zekerheid).
- In een Cochrane Review (Oba 2022⁹, 17 studies, n = 17.161) werd ook de werkzaamheid van tritherapieën geëvalueerd ten opzichte van ICS + LABA gedurende gemiddeld 26 weken bij volwassenen en adolescenten met niet-gecontroleerde astma.
 - **Vermindering van exacerbaties die het gebruik van orale corticosteroiden (OCS) vereisen** met middelhoge of hoge doses van een tritherapie ten opzichte van middelhoge doses ICS + LABA (HR 0,84; 95%-BI 0,71 tot 0,99). De daling was groter bij personen met antecedenten van exacerbaties in het voorgaande jaar (HR 0,69; 95%-BI 0,58 tot 0,82, hoge graad van zekerheid).
 - Er was geen verschil wat betreft ziekenhuisopnames.
 - **Er was geen of weinig klinisch relevant verschil** voor **symptomen** of **levenskwaliteit** ten opzichte van een bitherapie.

Update over ongewenste effecten

COPD

Pneumonie

- De Cochrane Review van 2023⁹ bevestigt een risico op pneumonie met tritherapieën versus LABA + LAMA: 18 extra pneumonieën per 1000 personen behandeld met een tritherapie: 3,3% versus 1,9%, OR 1,74; 95%-BI 1,39 tot 2,18 (matige graad van zekerheid).
- De cohortstudie Suissa 2020¹⁰ toont hetzelfde resultaat: 4% pneumonieën voor tritherapieën versus 2% voor de bitherapie LAMA + LABA.

Cardiovasculaire veiligheid

- Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de bi- en tritherapieën met umeclidinium en vilanterol werd geëvalueerd tijdens een studie van 52 weken bij COPD-patiënten met een risico op exacerbatie, van wie de meesten minstens één cardiovasculaire risicofactor hadden. Ten opzichte van fluticason + vilanterol kwamen cardiovasculaire events, met inbegrip van ernstige events, niet vaker voor met bi- of tritherapie.¹¹

Astma

- De systematische review Kim 2021⁸ rapporteert meer symptomen van droge mond en dysfonie bij gebruikers van tritherapie in vergelijking met ICS + LABA.

Standpunt van de richtlijnen

COPD

- Volgens GOLD 2024 kan een tritherapie worden voorgesteld aan patiënten uit groep E (≥ 2 matige exacerbaties in het voorgaande jaar of ≥ 1 exacerbatie met ziekenhuisopname tot gevolg) met een eosinofilie $\geq 300/\mu\text{l}$.¹²

Astma

- Volgens GINA 2024 kan het toevoegen van een LAMA aan een bitherapie ICS + LABA overwogen worden voor patiënten bij wie de astma slecht onder controle blijft ondanks het correcte gebruik van een middelhoge of hoge dosis ICS + LABA.¹²

Conclusie van het BCFI

- Voor bepaalde categorieën van patiënten met **COPD** lijkt de rol van ICS enigszins in eer te zijn hersteld.
 - De tritherapieën ICS + LABA + LAMA lijken iets werkzaamere dan de bitherapieën LABA + LAMA
 - om de matige tot ernstige exacerbaties te verminderen, in het bijzonder bij patiënten met eosinofilie en exacerbaties in het voorgaande jaar;
 - ze lijken ook de levenskwaliteit te verbeteren;
 - ze lijken ook de mortaliteit te verminderen maar dat moet nog worden bevestigd omdat dit een secundair eindpunt was in de studies.
 - De gegevens versus ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en geen bijkomende winst aangetoond op mortaliteit.
 - Het wordt bevestigd dat het toevoegen van een ICS een verhoogd risico op pneumonie met zich meebrengt.
- Bij **astma** (indicatie voor Trimbrow® maar niet voor Trelegy®),
 - lijkt de **winst beperkt** wat betreft het verminderen van **exacerbaties** ten opzichte van de optimalisatie van een ICS + LABA-bitherapie.
 - Een tritherapie kan **de nood voor behandeling met orale corticosteroiden** tijdens een exacerbatie verminderen.
 - Er is **geen winst** met betrekking tot de **levenskwaliteit, symptomen of mortaliteit**.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Indirecte vergelijkingen suggereren een gelijkaardige werkzaamheid.

Bronnen

1 Trimbrow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, geraadpleegd op 14 augustus 2024

2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, geraadpleegd op 14 augustus 2024

3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901

4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020

5 van Geffen_WH, Tan_DI, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600.

DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.

6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>

7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N Engl Med J Journal Watch April 14, 2020.

8 JAMA. doi:10.1001/jama.2021.7872

9 Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799.

DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.

10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>

11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>

12 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

13 <https://ginasthma.org/2024-report/>

Antivirale middelen tegen hepatitis C Maviret® en Vosevi®: stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De directe antivirale middelen (DAA's) tegen hepatitis C glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®) werden 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van chronische hepatitis C. We schreven in april 2023 een artikel over de stand van zaken van 10 jaar na de commercialisatie van de eerste DAA's tegen hepatitis C (zie Folia april 2023). In dat artikel concludeerden we dat :

- Combinaties van DAA's in meer dan 90% van de gevallen effectief zijn in het bereiken van een sustained virological response (SVR), wat betekent dat het virus 12 of 24 weken na de behandeling niet meer in het bloed aanwezig is.
- Observatieve studies tonen aan dat er een vermindering is van cirrose, leverkanker en sterfte.
- Wat betreft de veiligheid zijn er echter te weinig grootschalige, langdurige observatieve studies die de veiligheid van DAA's op lange termijn hebben onderzocht om hier definitieve uitspraken over te doen.

Sinds het artikel vonden we geen nieuwe gegevens over veiligheid en werkzaamheid in onze bronnen.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®) behoren tot de groep van de direct antivirale middelen tegen hepatitis C die zeer doeltreffend zijn in het klaren van het hepatitis C virus. Ze hebben mogelijk ook een positief effect op de incidentie van cirrose, leverkanker en sterfte.

Nieuwigheden geneesmiddelen september 2024

Stopzettingen van commercialisatie

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Terugbetalingen


- atogepant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)


Stopzettingen van terugbetaling

- tasonermine (Beromun®)

▼: 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 m²).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² 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 30 augustus 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van oktober.

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

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.

roxithromycine (Roxithromycine EG®)

De specialiteit op basis van roxithromycine, Roxithromycine EG®, is niet meer beschikbaar.

Roxithromycine behoort tot de neomacroliden en had als indicatie in de SKP de behandeling van infecties (respiratoir, uro-genitaal, van de huid en weke delen) gevoelig voor roxithromycine.

Roxithromycine wordt niet vermeld in de BAPCOC-gids. Andere neomacroliden zijn beschikbaar, zie 11.1.2.2. Neomacroliden.

Terugbetalingen

atogepant (Aquipta®)

Atogepant (Aquipta®), gecommmercialiseerd sinds maart 2024, wordt vanaf nu terugbetaald bij een specifieke populatie in categorie b¹ (a priori). Het gaat om een CGRP-receptor antagonist, met als indicatie in de SKP de preventieve behandeling van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben. De werkzaamheid en veiligheid van atogepant werden besproken in de Folia van maart 2024.

Voor meer informatie, zie voorwaarden voor terugbetaling en aanvraagformulier.

tapentadol (Palexia®)

Tapentadol (Palexia®), een sterkwerkend opioïd en tevoren terugbetaald in categorie b¹ wordt vanaf nu terugbetaald in categorie **b**. Tapentadol heeft als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen (preparaat met normale vrijstelling) en van ernstige chronische pijn bij volwassenen, kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten (preparaat met vertraagde vrijstelling) die alleen met opioïden adequaat kunnen worden behandeld. De ervaring met tapentadol is nog beperkt. Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten. Zie Folia september 2016, Folia februari 2018, en 8.3. Opioïden.

Stopzettingen van terugbetaling

tasonermine (Beromun®)

Tasonermin (Beromun®), tumornecrosefactor alfa-1a (TNF α -1a), wordt niet meer terugbetaald. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik, met als indicatie de behandeling van wekedelensarcomen van de ledematen (synthese van de SKP).

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.