

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
15 september 2009

Uw kenmerk  
Farmactec/FZ-2956117

Datum  
24 november 2009

Ons kenmerk  
PAK/29124208

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH-rapport 09/22: doxycycline (Efracea®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 15 september heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot doxycycline (Efracea®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/22 dat als bijlage is toegevoegd.

Doxycycline (Efracea®) is geregistreerd ter vermindering van papulo-pustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea. Het product is in de handel als capsules met gereguleerde afgifte.

Bij de behandeling van rosacea heeft doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd een gelijke therapeutische waarde als doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte 1 dd en tetracycline 250 mg 2 dd.

Doxycycline 40 mg kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering, met een standaarddosering van 100 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/22

doxycycline (Efracea®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23  
november 2009

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	29100931
Afdeling	Pakket
Auteur	dr. M. van der Graaff
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797 889232
Bestellingen	CFH-rapporten st aan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).

## Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	doxycycline (Efracea®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	3.	Conclusie

### Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d. d. 15 september 2009.
2. Farmacotherapeutisch rapport Efracea®

## 1. Inleiding

In de brief van 15 september 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Efracea®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. doxycycline (Efracea®)

Samenstelling

Doxycycline (als monohydraat). Capsule 40 mg met gereguleerde afgifte.

Geregistreerde indicatie

Vermindering van papulopustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de regeling Zorgverzekering.  
"Efracea is effectief in het verminderen van inflammatoire laesies en heeft daarnaast een bijwerkingenprofiel nagenoeg vergelijkbaar met placebo. De eenmaal daagse dosering heeft voordelen ten opzichte van de tweemaal daagse dosering van middelen die in de farmacotherapeutische richtlijn staan. Door het gebruik van Efracea in submicrobiële doseringen zal blootstelling aan microflora verminderen en daardoor de mate van resistentie tegen micro-organismen als *P. acnes*, *S. aureus* en in de gemeenschap verworven MRSA niet additioneel beïnvloeden."

## 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid van doxycycline capsule 40 mg met gereguleerde afgifte komt in eerste instantie doxycycline tablet 100 mg met onmiddellijke afgifte in aanmerking, omdat het dezelfde werkzame stof betreft die eveneens bij de behandeling van rosacea wordt toegepast.

Meer informatie is te vinden in het Farmacotherapeutisch rapport over doxycycline 40 mg (Efracea).

Gelijksoortig  
indicatiegebied

## 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Doxycycline 40 mg is het enige middel dat is geregistreerd voor toepassing bij het papulopustulaire type van rosacea (zie boven).

Doxycycline 100 mg is breder geregistreerd:

“... is klinisch effectief bevonden bij de behandeling van een grote verscheidenheid van aandoeningen, veroorzaakt door gevoelige stammen van micro-organismen, zoals:

- infecties van de luchtwegen (met inbegrip van KNO-infecties);
- infecties van het urogenitale stelsel met inbegrip van ongecompliceerde gonorrhoe, non-gonokokken-urethritis en syfilis (bij patiënten die intolerant of allergisch zijn voor penicillinen of cefalosporinen);
- infectie van de huid en weke delen, *Borrelia burgdorferi* infecties;
- infecties van het maag-darmkanaal;
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom.”

Bij beide middelen gaat het om dezelfde werkzame stof. De relevantie van het doseringsverschil is beperkt.

Conclusie: het indicatiegebied van de vergeleken middelen is gelijksoortig.

Gelijke  
toedieningsweg

De vergeleken middelen worden oraal toegepast.

Conclusie: de toedieningsweg van de vergeleken middelen is gelijk.

Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie

De vergeleken middelen zijn bestemd voor volwassen patiënten. Ze zijn gecontra-indiceerd voor kinderen.

Conclusie: de vergeleken middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Bij de behandeling van rosacea heeft doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd een gelijke effectiviteit als doxycycline 100 mg 1 dd. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen. Een verschil in resistentieontwikkeling is onvoldoende aangetoond.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen de vergeleken middelen.

#### 2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Doxycycline capsule 40 mg is onderling vervangbaar met doxycycline tablet 100 mg.

#### 2.a.5. Standaarddosering

De DDD van doxycycline oraal is 100 mg. Dit is tevens de standaarddosering.

### 3. Conclusie

Doxycycline 40 mg kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering, met een standaarddosering van 100 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport doxycycline (Efracea®) bij de indicatie rosacea

### 1. Samenvatting

5 De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel doxycycline (Efracea®) als capsule van 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte 1 dd en tetracycline 250 mg 2 dd. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

10 Effectiviteit. Doxycycline 40 mg is even effectief in het verminderen van rosacea-symptomen als de vergeleken behandelingen.

15 Bijwerkingen. Doxycycline 40 mg leidt bij minder patiënten tot maagdarfstoornissen dan doxycycline 100 mg en theoretisch ook dan tetracycline 250 mg, maar voor een klinisch relevant verschil in bijwerkingen is er onvoldoende onderbouwing.

Ervaring. De ervaring met doxycycline 40 mg is voldoende, maar minder dan die met de vergeleken behandelingen.

Toepasbaarheid. Doxycycline 40 mg is even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

20 Gebruiksgemak. Doxycycline 40 mg 1 dd is even gemakkelijk in het gebruik als de vergeleken behandelingen.

Eindconclusie therapeutische waarde

25 Bij de behandeling van rosacea heeft doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd een gelijke therapeutische waarde als doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte 1 dd en tetracycline 250 mg 2 dd.

### 2. Inleiding

Geneesmiddel	doxycycline (Efracea)
Samenstelling	doxycycline 40 mg capsule met gereguleerde afgifte
Geregistreerde indicatie	"vermindering van papulo-pustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea"
Dosering	40 mg 1 dd
Werkingsmechanisme	Doxycycline remt de werking van neutrofiële granulocyten en mediators, zoals fosfolipase A2, stikstofmonoxide en interleukine-6, die bijdragen aan de ontstekingslaesies bij rosacea.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

35 Symptomen. Rosacea is een chronische aandoening van de gelaatshuid die wordt gekenmerkt door een vasculaire component (roodheid, erytheem en teleangiëctasieën) en door episoden van ontsteking met oedeem en papulopustels. Er zijn 4 subtypen te onderscheiden, te weten het erythematoteleangiëctatische, het papulopustulaire, het fymateuze (rhinophyma) en het oculaire type. Predisponerende factoren zijn huidbeschadiging door zonlicht en vasculaire hyperreactiviteit. Prevalentie. Gegevens over de incidentie en prevalentie in Nederland zijn niet bekend. In een Zweeds onderzoek uit 1989 kwam de aandoening voor bij 10% van de bevolking; daarvan had 19% het papulopustulaire type.<sup>1</sup>

40 Ernst. De belangrijkste klachten zijn cosmetisch (zie symptomen). Deze kunnen de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

45 De behandeling van rosacea is symptomatisch. Bij hinderlijke klachten van erytheem in combinatie met papulopustels en onvoldoende resultaat van metronidazolcrème en van azelaïnezuurcrème, adviseert de NHG over te gaan op tetracycline 250 mg 2 dd per os gedurende maximaal zes maanden.<sup>2</sup> Daarnaast wordt in de praktijk doxycycline 100 mg 1 dd voorgeschreven. Er is geen

richtlijn van de vereniging voor dermatologie. Er is niet vergeleken met minocycline, omdat de NHG dit middel niet aanbeveelt vanwege gebrek aan goed onderzoek naar de effectiviteit van dit middel (noot 10).

Conform bovenstaande is in dit rapport doxycycline 40 mg 1 dd vergeleken met doxycycline 100 mg 1 dd en met tetracycline 250 mg 2 dd.

### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de UPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 15 september 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: rosacea, Efracea, Oracea, doxycycline, tetracycline. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

## 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van doxycycline is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

#### Criteria

Ziekte-ernst. De relevantste uitkomstmaat bestaat uit afname van de ziekte-ernst, gemeten aan het aantal papels, pustels en noduli en aan de mate van erytheem.

Het aantal laesies wordt beoordeeld met de 'investigator's global assessment' (IGA)-schaal. Deze loopt van 0 (geen symptomen) tot 4 ( $\geq 20$  papels/pustels en noduli), hoewel verschillende varianten zijn beschreven (zie de voetnoten in tabel 1 en 2). Ook een uiterste score van 5 wordt gehanteerd (papels/pustels, noduli, erytheem rond de laesies, en oedeem).

Erytheem wordt gemeten met de 'clinician's erythema assessment' (CEA)-schaal. Deze loopt van 0 (geen roodheid) tot 4 (vurige roodheid). De score-uitkomsten zijn dus 0-4. Daarnaast kan een totaalscore van 0-20 worden berekend door de scores van 5 gebieden in het gezicht bij elkaar op te tellen. In de hieronder genoemde, placebogecontroleerde studies is 'matig-ernstig' gedefinieerd als een score van  $\geq 2$  (duidelijke roodheid) in  $\geq 1$  gebied in het gezicht en een totaalscore  $\geq 5$ .<sup>3</sup>

Kwaliteit van leven. Een andere relevante uitkomstmaat is de kwaliteit van leven. Deze is niet onderzocht in de studies met doxycycline 40 mg 1 dd.

#### Onderzoeksgegevens

Doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg, directe vergelijking. Doxycycline 40 mg 1 dd is vergeleken met doxycycline 100 mg 1 dd in 1 gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij totaal 91 volwassen patiënten met matig-ernstig rosacea, gedefinieerd als: 8-40 papels of pustels en  $\leq 2$  noduli (IGA-score: 2-5) met matig-ernstig erytheem (CEA-score: 2-4) en teleangiëctasieën.<sup>4</sup> Beide onderzoeksgroepen gebruikten daarnaast lokaal metronidazol-gel. De statistische analyse was op basis van 'per protocol', die werd aangevuld met een 'last observation carried forward'-benadering. De uitkomsten werden gemeten na 16 weken behandeling. Er was geen statistisch significant verschil in effectiviteit (tabel 1).

Tabel 1. Effectiviteit van doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte en doxycycline 100 mg, beide 1 dd, bij volwassen patiënten met papulopustulair rosacea, na 16 weken behandeling, uitgedrukt in veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden (die in het artikel niet zijn vermeld)\*<sup>4</sup>

	doxycycline 40 mg (n = 47)	doxycycline 100 mg (n = 44)
primaire uitkomstmaat		
aantal papels, pustels en noduli	-14,3	-13,0
idem, 'last observation carried forward'	-12,5	-12,2
secundaire uitkomstmaten		
'investigator's global assessment' (IGA)	-2,0	-1,7
'clinician's erythema assessment' (CEA)	-4,6	-4,0

IGA = 'investigator's global assessment'-schaal met als score-uitkomsten 0 (geen symptomen) en 5 (> 25 papels/pustels, noduli, erytheem rond de laesies, en oedeem).

CEA = 'clinician's erythema assessment'-schaal met als score-uitkomsten 0 (geen roodheid) en 4 (vurige roodheid).

\*P > 0,05 voor het verschil op alle vermelde uitkomstmaten.

Doxycycline 40 mg versus tetracycline 250 mg, indirecte vergelijking. De effectiviteit van tetracycline 250 mg 2 dd bij rosacea (waarvoor het niet is geregistreerd) is in beperkte mate onderzocht. Uit enkele placebogecontroleerde studies bleek dat het middel op de uitkomstmaat IGA een statistisch significant beter effect had dan placebo (OR: 6; 95%-BI: 3-12).<sup>5</sup>

- 5 De effectiviteit van doxycycline 40 mg 1 dd is onderzocht in 2 gerandomiseerde placebogecontroleerde trials (studie 301 en 302) onder in totaal 537 volwassen patiënten met matig-ernstig rosacea, gedefinieerd als: 10-40 papels of pustels en  $\leq 2$  noduli (IGA-score: 3-4) met matig-ernstig erythem (CEA-score: 2-4) en teleangiëctasieën.<sup>3</sup> De statistische analyse was op basis van 'intention to treat'. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de
- 10 onderzoeksgroepen in ernst van de aandoening (aantal laesies, CEA- en IGA-score). De uitkomsten werden gemeten na 16 weken behandeling. Daarbij bleek doxycycline statistisch significant effectiever dan placebo (tabel 2).

Tabel 2. Effectiviteit van doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd in 2 placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij volwassen patiënten met papulopustulair rosacea, na 16 weken behandeling<sup>3</sup>

	studie 301			studie 302		
	doxycycline (n = 127)	placebo (n = 124)	p	doxycycline (n = 142)	placebo (n = 144)	p
<b>primaire uitkomstmaat</b>						
gemiddelde aantal papels, pustels en noduli (SD)						
vooraf	19,5 (8,8)	20,3 (10,4)		20,5 (11,7)	21,2 (12,5)	
verschil voor-na	-11,8	-5,9	< 0,001	-9,5	-4,3	< 0,001
<b>secundaire uitkomstmaten</b>						
gemiddelde CEA-score (SD)						
vooraf	9,7 (3,0)	9,5 (2,7)		9,5 (2,9)	9,1 (2,5)	
verschil voor-na	-2,7	-1,8	0,02	-1,4	-1,2	> 0,05
<b>% patiënten met IGA 0 of 1</b>						
vooraf	0	0		0	0	
na	31	19	0,04	15	6	0,01

IGA = 'investigator's global assessment'-schaal met als uitersten 0 (geen symptomen) en 4 ( $\geq 20$  papels/pustels en noduli).

CEA = 'clinician's erythema assessment'-schaal met als uitersten 0 (geen roodheid) en 4 (vurige roodheid).

## 15 Discussie

- De effectiviteit van doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte, 1 dd, op vermindering van rosacea-symptomen verschilt niet van die van de vergeleken behandelingen. De resultaten van de directe vergelijking tussen beide doxycycline-formuleringen zijn enigszins lastig te interpreteren doordat een eventueel bestaand verschil in effectiviteit tenietgedaan zou kunnen zijn door het gebruik van metronidazol-gel, in beide onderzoeksgroepen. Een dergelijk groot effect van de gel, groter dan van systemisch gebruik van doxycycline, is echter onwaarschijnlijk.<sup>6</sup> De gereguleerde afgifte maakt het dus mogelijk om met een lagere dosering eenzelfde effect te bereiken als bij gebruik van doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte. Dit effect ontstaat via een anti-inflammatoire en sub-antimicrobiële plasmaconcentratie (de piek-plasmaconcentratie komt niet
- 20
- 25
- boven de 'minimale inhiberende concentratie'(MIC)-drempel).

## Conclusie

Doxycycline 40 mg is even effectief in het verminderen van rosacea-symptomen als de vergeleken behandelingen.

30

### 4. b. Bijwerkingen

Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte leidt bij minder patiënten tot maag-darmstoornissen dan doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte (tabel 3). Op basis van de 1B-teksten zijn de middelen niet goed te vergelijken op aard en prevalentie van de bijwerkingen.

35



Tabel 3. Bijwerkingen van doxycycline 40 mg en vergeleken behandelingen, in gerandomiseerde onderzoeken

	direct vergelijkend onderzoek <sup>4</sup>		placebogecontroleerd onderzoek <sup>3</sup>	
	doxycycline 40 mg (n = 44)	doxycycline 100 mg (n = 47)	doxycycline 40 mg (n = 269)	placebo (n = 268)
% patiënten met bijwerkingen:				
totaal	43	47	55	46
maagdarmstoornis	5	26		
behandeling-gerelateerd			31	14
gestopt met onderzoek	11	9	7	5
ernstig			1	1
aantal bijwerkingen:				
totaal	28	51		
behandeling-gerelateerd	5	12		

### Discussie

5 Het verschil tussen beide doxycycline-formuleringen in het voorkomen van de bijwerking 'maagdarmstoornissen' lijkt klinisch relevant, maar informatie ontbreekt over de intensiteit van bijvoorbeeld de gemelde misselijkheid. De bijwerkingen lijken niet heel ernstig te zijn geweest, aangezien de percentages patiënten bij wie bijwerkingen reden waren om te stoppen met het onderzoek, nauwelijks van elkaar verschilden (zie tabel 3).

10 In het algemeen is te stellen dat bijwerkingen die typisch zijn voor tetracyclinen, waarschijnlijk minder vaak voorkomen bij gebruik van 40 mg met gereguleerde afgifte, vanwege de lagere dosering en de relatief lage plasmaspiegels. Deze veronderstelling is echter onvoldoende onderbouwd door de karige verslaglegging van het ene onderzoek.<sup>4</sup> Fototoxiciteit kan optreden bij zowel hoge als lage doseringen.

15 Ook een minder vaak voorkomen van bacteriële resistentie tegen antibiotica door de sub-antimicrobiële spiegel bij doxycycline 40 mg, is onvoldoende onderbouwd. Het is niet zo dat een doxycyclineconcentratie die lager is dan de 'minimaal remmende concentratie' (MIC), niet kan leiden tot resistentievorming. De concentratie in het bloed is bovendien niet de enige factor die meespeelt in het resistent worden van (darm)bacteriën. In de 1B-tekst van Efracea staat hierover: "Hoewel niet geobserveerd tijdens klinisch onderzoek met een lage dosis doxycycline (40 mg/dag), kan het risico van ontwikkeling van resistentie in de normale microflora niet worden  
20 uitgesloten bij patiënten behandeld met Efracea".

### Conclusie

25 Doxycycline 40 mg leidt bij minder patiënten tot maagdarmstoornissen dan doxycycline 100 mg en theoretisch ook tetracycline 250 mg, maar voor een klinisch relevant verschil in bijwerkingen is er onvoldoende onderbouwing.

### 4.c. Ervaring

30 Doxycycline 40 mg is in mei 2006 onder de naam Oracea in de VS geregistreerd en op de markt gebracht (tabel 4). In april 2008 heeft Galderma de registratie overgenomen. In de periode tussen de lancering en de laatste 'periodic safety update report' van november 2008 is het product gebruikt door ruim 170.000 patiënten. Zij hebben geen andere bijwerkingen gemeld dan al in de 1B-tekst stonden. Doxycycline 100 mg en tetracycline 250 mg zijn langer dan 10 jaar in de handel.

Tabel 4. Ervaring met doxycycline 40 mg en vergeleken behandelingen\*

	doxycycline 40 mg	doxycycline 100 mg	tetracycline 250 mg
bepert: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	ja		
ruim: > 10 jaar op de markt		ja	ja

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

### 35 Conclusie

De ervaring met doxycycline 40 mg is voldoende, maar minder dan die met de vergeleken behandelingen.

## 4.d. Toepasbaarheid

Doxycycline en tetracycline horen tot de groep van tetracyclinen. Op basis van de 1B-teksten is er een verschil tussen de middelen bij patiënten met niet-ernstige nierfunctiestoornis (tabel 5).

5

Tabel 5. Toepasbaarheid van doxycycline 40 mg en vergeleken behandelingen (letterlijke passages uit de 1B-teksten)

	doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte	doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte	tetracycline 250 mg	relevant verschil
contra-indicaties	- kinderen < 12 jaar - 2e en 3e trimester van de zwangerschap - achloorhydrie - chirurgische ingreep hebben ondergaan voor een bypass of exdusie van het duodenum	- kinderen < 8 jaar - zwangerschap en lactatie - ernstige nier- en leverinsufficiëntie - ernstige leverfunctiestoornis	- kinderen < 8 jaar - zwangerschap - lactatie - ernstige lever- of nierfunctiestoornis	nee
specifieke groepen				
jongeren	gecontra-indiceerd bij kinderen < 12 jaar	gecontra-indiceerd bij kinderen < 8 jaar of < 50 kg	gecontra-indiceerd bij kinderen < 8 jaar	nee
ouderen	niet vermeld			
gestoorde leverfunctie	voorzichtigheid geboden	contra-indicatie	dosering verlagen	nee
zwangeren	contra-indicatie tijdens 2e en 3e trimester	contra-indicatie	contra-indicatie	nee
interacties				
aluminium of magnesium bevattende middelen: antacida, ijzerpreparaten, bismutzouten	gelijktijdige toediening leidt tot mindere biologische beschikbaarheid van tetracyclinen en mindere absorptie van ijzerionen			nee
anticoagulantia	verstert werking van anticoagulantia			nee
penicilline en beta-lactam-antibiotica	gelijktijdig gebruik ontvaden			nee
orale anticonceptiva	verlaagt plasma-ethinyloestradiolspiegels, kan leiden tot doorbraakbloedingen en tot zwangerschap			nee
middelen die leverenzymen induceren, zoals alcohol, barbituraten, carbamazepine, fenytoïne	leverenzym-inducerende middelen verkorten de halfwaardetijd van doxy/tetracycline			nee

Conclusie

Doxycycline 40 mg is even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

10

## 4.e. Gebruiksgemak

Tabel 6. Gebruiksgemak van doxycycline 40 mg en vergeleken behandelingen

	doxycycline 40 mg	doxycycline 100 mg	tetracycline 250 mg
toedieningswijze	per os	per os	per os
toedieningsfrequentie	1 dd	1 dd	2 dd

Conclusie

Doxycycline 40 mg 1 dd is even gemakkelijk in het gebruik als de vergeleken behandelingen.

15

## 5. Door de fabrikant aangegeven waarde van doxycycline

## 5.a. Claim van de fabrikant

“Efracea is effectief in het verminderen van inflammatoire laesies en heeft daarnaast een bijwerkingenprofiel nagenoeg vergelijkbaar met placebo. De eenmaal daagse dosering heeft voordelen ten opzichte van de tweemaal daagse dosering van middelen die in de farmacotherapeutische richtlijn staan. Door het gebruik van Efracea in submicrobiële doseringen zal blootstelling aan microflora verminderen en daardoor de mate van resistentie tegen micro-organismen als *P. acnes*, *S. aureus* en in de gemeenschap verworven MRSA niet additioneel beïnvloeden.”

25

## 5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte is inderdaad even effectief als de vergeleken behandelingen in het verminderen van inflammatoire laesies als de gebruikelijke behandelingen. Het bijwerkingenprofiel is volgens de placebogecontroleerde studies<sup>4</sup> niet zo goed als dat van

30

5 placebogebruik. Theoretisch heeft het middel minder bijwerkingen dan de gebruikelijke behandeling, maar die veronderstelling is onvoldoende onderbouwd. De frequentie van inname is een voordeel ten opzichte van tetracycline, maar niet ten opzichte van doxycycline 100 mg. Een minder vaak voorkomen van bacteriële resistentie tegen antibiotica door de sub-antimicrobiële spiegel bij doxycycline 40 mg, is onvoldoende onderbouwd.

## 6. Kosten

Apotheekinkoopprijs in euro, excl. BTW

	doxycycline 40 mg 1 dd	doxycycline 100 mg 1 dd	tetracycline 250 mg 2 dd
per verpakking	39,20 voor 56 stuks	32,32 voor 100 stuks 2,08 voor 8 stuks	40,39 voor 1000 stuks 1,21 voor 30 stuks
per 28 dagen	19,60	7,28-9,05	2,26

10

## 7. CFH-advies

15 Patiënten met papulopustulair rosacea en onvoldoende respons op lokale behandeling, kunnen in aanmerking komen voor systemisch gebruik van antibiotica. Daarvoor zijn 3 mogelijkheden: doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1 dd, doxycycline 100 mg met onmiddellijke afgifte 1 dd, en tetracycline 250 mg 2 dd. De effectiviteit van de middelen is gelijk. Er is onvoldoende aangetoond dat doxycycline 40 mg minder bijwerkingen geeft dan doxycycline 100 mg.

## Literatuur

- 20 1 Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
- 2 Draijer LW, Folmer H, Verduijn MM. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea. Eerste herziening augustus 2008. *Huisarts Wet* 2008;51:451-4.
- 3 Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791-802.
- 25 4 Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:573-6.
- 5 Van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub3.
- 30 6 Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2007;6:641-5.

35 Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 november 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10B van het Farmacotherapeutisch Kompas.