FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19 mRNA-vaccins: bij welke allergieën zijn ze gecontra-indiceerd of zijn bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist?

COVID-19: de mRNA-vaccins bij zwangerschap en borstvoeding

COVID-19: “voorwaardelijke vergunning” voor een derde vaccin (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®)

COVID-19: is colchicine een behandelingsoptie?

Fenprocoumon (Marcoumar®) blijft toch beschikbaar in België

BAPCOC-gids voor de ambulante praktijk: update 2021 in ons online Repertorium en nu ook beschikbaar als pdf

FOCUS

Stabiele angina pectoris: geen voordeel van onmiddellijke interventionele benadering ten opzichte van medicamenteuze therapie

Een grote gerandomiseerde studie bij patiënten met stabiele angor kan over een follow-up van 3,2 jaar geen voordeel aantonen van een initiële invasieve strategie (gevolgd door optimale medicamenteuze behandeling), ten opzichte van een conservatieve strategie (initieel louter optimale medicamenteuze behadeling) op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en cardiovasculaire en globale mortaliteit.

Vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten: aandachtspunten

In dit Folia-artikel wordt, op basis van een Advies van de Hoge Gezondheidsraad, aandacht besteed aan de vaccinatie van (1) patiënten op immuunsuppressiva: wat zijn de aandachtspunten?; (2) zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan immunosuppressieve geneesmiddelen; (3) borstgevoede kinderen wiens moeder behandeld wordt met biologische geneesmiddelen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

- ijzer (III) maltol (Feraccru®)
- COVID-19 vaccins (COVID-19 Vaccine Moderna®▼en COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- burosumab (Crysvita®▼)
- remdesivir (Veklury®▼)

- cetalkonium + salicylaat (Teejel®)
- desmopressine nasaal (Minirin® nas. druppels oploss.)

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Rookstop: risico van overdosering van sommige geneesmiddelen

Het is aangewezen om personen die stoppen met roken ongeveer 1 maand van nabij op te volgen. Dit geldt in het bijzonder bij inname van geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP1A2, zeker wanneer deze een nauwe therapeutisch-toxische marge hebben of potentieel ernstige dosis-afhankelijke ongewenste effecten vertonen.

Nieuws

Deze maand in de Folia

De aanpak van stabiele angina pectoris kan bestaan uit een initiële invasieve benadering (coronaire bypass of PTCA), gevolgd door medicamenteuze behandeling, of uit een optimale medicamenteuze behandeling alleen, met in beide gevallen een aanpassing van de levensstijl. De ISCHEMIA studie vergelijkt deze twee strategieën op vlak van mortaliteit en morbiditeit, op een populatie van meer dan 5.000 patiënten, met een mediane follow-up van 3,2 jaar.

We vermelden, op basis van een herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten en chronisch zieke patiënten, een aantal aandachtspunten bij de vaccinatie van patiënten op immuunsuppressiva.

In verband met de mRNA-vaccins tegen COVID-19, geven we, eveneens op basis van aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad, informatie over hun gebruik bij zwangerschap en borstvoeding, alsook over allergieën die maken dat deze vaccins gecontra-indiceerd zijn of dat bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist zijn.

De bijgewerkte editie (2021) van de *Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk,* uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC), kan worden geraadpleegd in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (online). Er is ook een afdrukbare versie beschikbaar.

Focus

Stabiele angina pectoris: geen voordeel van onmiddellijke interventionele benadering ten opzichte van medicamenteuze therapie

In de voorbije decennia toonden verschillende studies en meta-analyses bij patiënten met stabiele angina pectoris een iets betere symptoomcontrole met een onmiddellijke invasieve benadering (gevolgd door medicamenteuze behandeling) dan met een medicamenteuze behandeling alleen, maar geen voordeel op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
Dit wordt bevestigd in de ISCHEMIA-studie, een grote gerandomiseerde studie met actuele invasieve technieken en optimale medicamenteuze behandeling volgens de huidige richtlijnen. Na een mediane follow up van 3,2 jaar was er geen statistisch significant verschil in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, noch in globale mortaliteit tussen een initiële invasieve benadering (gevolgd door optimale medicamenteuze behandeling) en een conservatieve benadering met initieel louter medicamenteuze behandeling. Op vlak van angorsymptomen en levenskwaliteit werd een statistisch significant, maar beperkt verschil aangetoond in het voordeel van de invasieve behandeling (3 punten op een schaal van 0-100).
Deze uitkomsten bevestigen nogmaals dat de primaire aanpak van stabiele angor moet bestaan uit levensstijlaanpassingen en een optimale medicamenteuze behandeling. Bij patiënten met veel klachten kan een invasieve behandeling, toegevoegd aan optimale medicamenteuze therapie, de klachten gunstig beïnvloeden.

Naast noodzakelijke levensstijlaanpassingen (rookstop, lichaamsbeweging, gezonde voeding), is de behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris in de eerste plaats medicamenteus. Optimale medicamenteuze behandeling bestaat uit één of meerdere anti-angineuze geneesmiddelen (in de eerste plaats een bèta-blokker en/of een calciumantagonist, die een bewezen gunstig effect hebben op morbiditeit en mortaliteit; beperktere plaats voor nitraten, molsidomine en ivabradine), acetylsalicylzuur, een statine en eventueel een ACE-inhibitor of sartaan (zie Repertorium Hoofdstuk 1.2.). Daarnaast kunnen ook invasieve behandelingen (d.m.v. coronaire bypass of PTCA (met stenting)) een plaats hebben, steeds in aanvulling op de medicamenteuze behandeling[1].
Verschillende studies en meta-analyses toonden immers in de voorbije decennia enkel een iets betere symptoomcontrole met een initiële invasieve benadering (gevolgd door medicamenteuze behandeling) dan met een medicamenteuze behandeling alleen, maar geen voordeel op vlak van morbiditeit en mortaliteit[2,3]. Veel van deze studies zijn al wat ouder en ondertussen zijn zowel de heelkundige als de interventionele technieken en het medicamenteus beleid geëvolueerd. En dus bleef er onzekerheid bestaan over de plaats van een initiële invasieve benadering bij patiënten met stabiele angina pectoris. Een voldoende grote gerandomiseerde studie met actuele invasieve technieken en optimale medicamenteuze behandeling volgens de huidige richtlijnen drong zich op.

De ISCHEMIA-studie

De langverwachte resultaten van deze studie (ISCHEMIA) werden in het voorjaar van 2020 gepubliceerd[4,5]. De studie kan geen voordeel aantonen van een initiële invasieve strategie (gevolgd door optimale medicamenteuze behandeling) ten opzichte van een conservatieve benadering met initieel louter optimale medicamenteuze behandeling (en enkel interventie indien onvoldoende symptoomcontrole) op het **primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit**. In de eerste 6 maanden na inclusie waren er meer cardiovasculaire events in de groep met invasieve behandeling dan in de groep met conservatieve behandeling. Dit is grotendeels toe te schrijven aan events ten gevolge van de invasieve procedure. In de daaropvolgende jaren keert de verhouding om, met minder events in de groep met invasieve behandeling, maar na een mediane follow up van 3,2 jaar was er geen significant verschil tussen beide groepen. Ook op vlak van globale mortaliteit was er geen verschil tussen beide groepen[4].
Op vlak van **angorsymptomen en levenskwaliteit** (secundaire eindpunten, gerapporteerd in een afzonderlijke publicatie) werd er een beperkt, maar statistisch significant, verschil aangetoond in het voordeel van de invasieve behandeling. Dit verschil is het grootst in de eerste maanden na inclusie, maar neemt daarna terug af. Het verschil lijkt klinisch niet relevant (3 punten winst ten opzichte van de controlegroep op een schaal van 0 tot 100 na 3 jaar). Bij patiënten die bij aanvang van de studie vaker angorklachten hadden, is de verbetering van de levenskwaliteit iets meer uitgesproken (maar nog steeds slechts matig: 5 punten op een schaal van 0 tot 100) dan bij patiënten met weinig tot geen klachten bij aanvang van de studie (nauwelijks verbetering van de levenskwaliteit)[5].

Commentaar van het BCFI

Deze studie bevestigt dat een onmiddellijke invasieve benadering, gevolgd door optimale medicamenteuze behandeling, bij patiënten met stabiele angor geen meerwaarde biedt op vlak van morbiditeit en mortaliteit ten opzichte van een conservatieve benadering met initieel louter optimale medicamenteuze behandeling. Een afwachtend beleid, met optimale medicamenteuze

behandeling en slechts interventie bij onvoldoende symptoomcontrole, blijkt dus bij de meeste patiënten gerechtvaardigd, want evenwaardig aan onmiddellijke invasieve behandeling. Voor patiënten met veel klachten (met belangrijke impact op de levenskwaliteit) kan een vroege invasieve behandeling wel de klachten (maar dus niet de overleving) gunstig beïnvloeden.
Dit bevestigt nogmaals dat een optimale medicamenteuze behandeling de primaire aanpak van stabiele angor moet zijn. Ook niet-medicamenteuze levensstijlaanpassingen mogen niet uit het oog verloren worden.

Bronnen

1 European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

2 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa070829

3 Chevalier P. Stabiele angor: medische of invasieve behandeling. Welk type stent? Een update. *Minerva*. Bondige bespreking 15/09/2017. https://www.minerva-ebp.be/NL/Analysis/20354

4 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922

5 Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-19. doi: 10.1056/NEJMoa1916370

Focus

Vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten: aandachtspunten

Een advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) bespreekt verschillende aspecten van vaccinatie bij situaties die gepaard gaan met immuunsuppressie. De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist. Dit artikel bespreekt enkele aandachtspunten.

- **Patiënten op immuunsuppressiva**: zo mogelijk vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immuunsuppressie. In geval van levende vaccins minstens 4 weken ervoor, in geval van niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd tijdens de immuunsuppressieve behandeling. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- **Zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan biologische geneesmiddelen (monoklonale antilichamen: TNF-remmers, interleukine-antagonisten…)**: wanneer het biologisch geneesmiddel werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden.
- **Kinderen die borstvoeding krijgen van een moeder die behandeld wordt met monoklonale antilichamen,** mogen gewoon gevaccineerd worden.

In september 2019 verscheen een herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten en chronisch zieke patiënten: Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie, 2019.[1]
Het advies bespreekt verschillende aspecten van vaccinatie bij situaties die gepaard gaan met immuunsuppressie (behandeling met immuunsuppressieve geneesmiddelen, HIV, chemo- of radiotherapie bij hematologische maligniteiten, aangeboren immuundeficiëntie). Ook vaccinatie bij een aantal chronische aandoeningen komt aan bod (o.a. diabetes, chronische nier-, lever-, hart- en longaandoeningen). Er is advies over welke vaccins in die omstandigheden (sterk) worden aanbevolen of gecontra-indiceerd zijn, wat de meest aangewezen periode van vaccinatie is, wat het meest geschikte vaccinatieschema is en of er nood is aan serologische opvolging.
De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist. In het advies van de HGR wordt aanbevolen om de vaccinatiestatus van immuungecompromitteerde en chronisch zieke patiënten minstens eenmaal per jaar te checken in samenspraak tussen specialist en huisarts.

In dit Folia-artikel wordt aandacht besteed aan de **vaccinatie**
(1) van patiënten op immuunsupressiva: wat zijn de aandachtspunten?;
(2) van zuigelingen die *in utero* werden blootgesteld aan immuunsuppressieve geneesmiddelen;
(3) van zuigelingen wiens moeder tijdens de borstvoedingsperiode biologische middelen neemt.

Vaccinatie van patiënten op immuunsuppressiva: wat zijn de aandachtspunten?

Patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen hebben een hoger risico op bepaalde infecties en/of een gecompliceerder beloop ervan. Een optimale vaccinatiestatus is dan ook belangrijk. Er zijn een aantal belangrijke aandachtspunten.

- **Geïnactiveerde vaccins**
  - Geïnactiveerde vaccins worden **indien mogelijk minstens 2 weken vóór de start van de immuunsuppressiva toegediend** zodat een adequate vaccinatierespons kan opgebouwd worden.
  - Ze kunnen ook toegediend worden tijdens de behandeling met immuunsuppressieve geneesmiddelen of direct na stoppen ervan: dit stelt geen problemen qua veiligheid, maar de vaccinatierespons kan verminderd zijn (lagere immuunrespons, kortere beschermingsduur en/of trager optreden van de bescherming). Toch neemt men aan dat er zelfs met een deels afgenomen vaccineffectiviteit nog steeds winst te behalen valt bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie. Wanneer gevaccineerd wordt tijdens de behandeling, is de immuunrespons waarschijnlijk minder negatief beïnvloed wanneer reeds een eerste vaccindosis werd toegediend vóór de immuunsuppressie.
  - **Nota van de redactie**: Op het ogenblik dat advies van de HGR werd gepubliceerd, was er nog geen sprake van COVID-19. Ondertussen zijn enkele vaccins tegen COVID-19 beschikbaar (zie hoofdstuk 12.1.1.15. in het Repertorium). De ervaring met de COVID-19-vaccins bij immuungecompromitteerde patiënten is onvoldoende om hun veiligheid en werkzaamheid te bepalen. Aangezien de mRNA-vaccins niet-levende vaccins zijn, en het vectorvaccin niet-replicerend is, neemt men aan dat immuungecompromitteerde patiënten veilig gevaccineerd kunnen worden. Wel kan de immuunrespons verlaagd zijn. Daarom geldt ook hier dat de vaccins bij voorkeur minstens 2 weken voor de start van een immuunsuppressieve behandeling worden

toegediend.[2,3]

- **Levende vaccins (bof-mazelen-rubella, varicella, rotavirus, gele koorts, BCG, levend vaccin tegen zona, levend vaccin tegen buiktyfus)**
  - Levende vaccins zijn **gecontra-indiceerd** bij patiënten op immuunsuppressiva omwille van het risico van replicatie van het vaccinvirus, met risico van invasieve infectie.
  - Levende vaccins worden **indien mogelijk minstens 4 weken vóór de start van de immuunsuppressieve geneesmiddelen** toegediend, dit om de veiligheid en een adequate vaccinatierespons te garanderen.
  - Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen mogen levende vaccins niet dadelijk toegediend worden: er moet meerdere weken tot maanden gewacht worden. Dit tijdsinterval varieert van geneesmiddel tot geneesmiddel, en hangt af van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en van de duur van het immuunsuppressief effect. Dit immunosuppressief effect kan nog aanwezig zijn, ook al is het geneesmiddel niet meer detecteerbaar in het bloed.
  - Als **huisgenoten of nauwe contacten van de immuungecompromitteerde patiënt levende vaccins toegediend kregen,** zijn volgende **voorzorgsmaatregelen** van toepassing om het risico van transmissie van het vaccinvirus naar de immuungecompromitteerde patiënt te vermijden.
    - *Voor de vaccins tegen bof-mazelen-rubella, het vaccin tegen varicella en het levend vaccin tegen zona*: enkel indien na de vaccinatie een huiduitslag optreedt, moet contact met de immuungecompromitteerde patiënt vermeden worden, en dit tot de huiduitslag verdwenen is; er zijn geen andere voorzorgen.
    - *Voor de vaccins tegen rotavirus*: de immuungecompromiteerde patiënt moet contact met faeces van de gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie.

- In geval van **reisplannen** (ook in de toekomst) is het belangrijk de patiënt tijdig door te verwijzen naar een vaccinatiecentrum om de noodzakelijke vaccinaties te plannen, vooral in verband met vaccinatie tegen gele koorts (dat met een levend vaccin gebeurt).
- Over de noodzaak van **serologische monitoring** na vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten bestaat geen consensus. De HGR raadt monitoring van de antilichaamtiter aan na volgende vaccinaties: hepatitis B-vaccinatie, gele koorts-vaccinatie en, in sommige gevallen, “post-expositie profylaxe” rabiës-vaccinatie.
- Er is geen enkel bewijs dat vaccinaties een trigger zijn voor het verslechteren van chronische immuungemedieerde aandoeningen of het uitlokken van exacerbaties. Uit voorzichtigheid raadt de HGR aan om, indien mogelijk, niet te vaccineren in de acute fase van een exacerbatie van een chronische immuungemedieerde aandoening.

Vaccinatie van zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan immuunsuppressieve geneesmiddelen

Vrouwen die behandeld worden met immuunsuppressieve geneesmiddelen in het kader van chronische inflammatoire aandoeningen, dienen deze vaak verder te nemen tijdens de zwangerschap. Heeft deze behandeling een effect op de vaccinatierespons bij de zuigeling en kunnen vaccins veilig worden toegediend aan de zuigeling?

- **Voor azathioprine, ciclosporine en dexamethason** wijzen de gegevens niet op immuunsuppressie bij de pasgeborene: ze zullen de vaccinatierespons bij de zuigeling dan ook niet beïnvloeden.

- **Biologische middelen (monoklonale antilichamen: TNF-remmers, interleukine-antagonisten):**
  - Er zijn nog veel onduidelijkheden over de effecten qua veiligheid en immuunrespons van biologische middelen, en met name monoklonale antilichamen, op het zich ontwikkelend immuunsysteem van de zuigeling, en voor vele van deze middelen is de ervaring bij zwangere vrouwen zeer beperkt. Een fatale BCG-infectie is beschreven bij een pasgeborene die gevaccineerd werd tegen tuberculose (BCG-vaccin) en wiens moeder de TNF-remmer infliximab kreeg tijdens de zwangerschap. Men weet ook dat een aantal van deze middelen na de geboorte nog maanden kunnen circuleren bij het kind. Wanneer levende vaccins in de eerste levensmaanden worden toegediend aan zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan monoklonale antilichamen, moet men er rekening mee houden dat zij tot ernstige infecties kunnen leiden. Daarenboven kan elk toegediend vaccin (levend of niet-levend) bij deze zuigelingen mogelijk minder werkzaam zijn.
  - **Wanneer het biologisch middel werd gestopt vóór de 22ste zwangerschapsweek** kunnen alle vaccins (geïnactiveerde èn levende vaccins) toegediend worden volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium).
  - **Wanneer het biologisch middel werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek** moet de vaccinatie met ***levende vaccins*** worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden (dit betekent dus dat het rotavirusvaccin niet kan gegeven worden). Als alternatief kan – wanneer dit beschikbaar is - de plasmaconcentratie van het biologisch middel bij de pasgeborene worden gemeten, en op basis hiervan beslist worden om niet of toch wel een levend vaccin toe te dienen. ***Geïnactiveerde vaccins*** kunnen worden toegediend volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium).

Nota van het BCFI. Een aantal immuunsuppressieve geneesmiddelen zijn **teratogeen**, onder andere methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide, en zijn om deze reden gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Vaccinatie van zuigelingen wiens moeder tijdens de borstvoedingsperiode biologische middelen neemt

Slechts weinig monoklonale antilichamen komen terecht in de moedermelk, en de kleine hoeveelheden die passeren, worden afgebroken in de maag-darmtractus van het borstgevoede kind. Dus, borstgevoede kinderen wiens moeder behandeld wordt met dergelijke middelen (bv. TNF-remmers, interleukine-antagonisten), kunnen gevaccineerd worden met geïnactiveerde en levende vaccins volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium).

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie: Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019); enkel beschikbaar in Engels (situatie op 11/02/21)

2 Public Health England. The green book. Guidance. COVID-19: the green book, chapter 14a. Via https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a

3 Wereldgezondheidsorganisatie: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1 (Comirnaty®, 08/01/21), https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19 (COVID-19 Vaccine Moderna®, 25/01/21), https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1 (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, 11/02/21)

Nieuws

COVID-19 mRNA-vaccins: bij welke allergieën zijn ze gecontra-indiceerd of zijn bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist?

Het BCFI ontving de vraag of er allergieën zijn die maken dat de mRNA COVID-19 vaccins Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna® gecontra-indiceerd zijn of die maken dat bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist zijn. De aanbevelingen in dit artikel zijn gebaseerd op Belgische aanbevelingen daaromtrent (klik hier).[1]

- De vaccins zijn **gecontra-indiceerd** bij personen met antecedenten van een acute (d.w.z. binnen de 6 uur, maar in de meeste gevallen binnen het uur optredende) allergische reactie op een van de bestanddelen van de vaccins, in het bijzonder **polyethyleenglycol of polysorbaat**, ongeacht hoe ernstig deze reactie was. Ze mogen ook niet toegediend worden aan personen die na de 1ste dosis een ernstige allergische reactie (bv. anafylactische reactie) doormaakten.
- Verder zijn er bepaalde personen bij wie de vaccinatie **wel** kan worden uitgevoerd, maar met toepassen van **bijzondere voorzorgsmaatregelen (minstens 30 minuten observeren, bij voorkeur in een ziekenhuis, en overwegen om door te verwijzen naar allergoloog/immunoloog)**.

Aangezien Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna® geen kippenei-eiwitten, noch gelatine of bewaarmiddelen bevatten, zijn er geen contra-indicaties of bijzondere voorzorgen bij allergie aan deze stoffen.

Er wordt aanbevolen om elke persoon na vaccinatie minstens 15 minuten te observeren, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.

Absolute contra-indicaties

- De vaccins zijn gecontra-indiceerd bij personen met bekende overgevoeligheid aan het actief bestanddeel of aan een van de hulpstoffen in de vaccins. In het bijzonder geldt als contra-indicatie: **antecedenten van een gediagnosticeerde, acute (d.w.z. binnen de 6 uur, maar in de meeste gevallen binnen het uur optredende) allergische reactie op polyethyleenglycol (PEG) of op polysorbaat (omwille van de chemische verwantschap met PEG en mogelijke kruisovergevoeligheid), ongeacht hoe ernstig deze acute allergische reactie was**.
- **De vaccins mogen niet worden toegediend aan personen die na de 1ste dosis van het COVID-19 vaccin een ernstige allergische reactie (bv. anafylactische reactie) doormaakten.**

Bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist

Bij bepaalde personen kan de vaccinatie wel worden uitgevoerd, maar met toepassen van **bijzondere voorzorgsmaatregelen: minstens 30 minuten observatie na de vaccinatie (bij voorkeur in een ziekenhuis) en overwegen om de persoon door te verwijzen naar een allergoloog/immunoloog**. Het gaat om:

- personen met antecedenten van onverklaarde of van gekende, maar niet aan PEG of polysorbaat toegeschreven acute allergische (bv. anafylactische) reacties op geneesmiddelen;
- personen met antecedenten van anafylactische reacties op voedsel of bijen- of wespensteken;
- personen met systemische mastocytose, idiopathische anafylaxis, of astma dat niet volledig onder controle is;
- personen die na de 1ste dosis van het COVID-19 vaccin een acute, niet-anafylactische reactie doormaakten of die later dan 6 uur na de 1ste dosis symptomen typerend voor een acute overgevoeligheidsreactie doormaakten.

Geen bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist

- Er zijn **geen bijzondere voorzorgsmaatregelen** vereist bij
  - personen met antecedenten van (uitgesproken) lokale reacties op vaccins;
  - personen met antecedenten van acute, niet-anafylactische allergische reacties op geneesmiddelen die geen PEG of polysorbaat bevatten, op latex, op voedsel of op bijen- of wespensteken;
  - patiënten met astma dat onder controle is;
  - patiënten met chronische spontane urticaria of met atopische dermatitis.
- Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna® bevatten **geen kippenei-eiwitten, noch gelatine of bewaarmiddelen**, en er zijn dus

evenmin contra-indicaties of speciale voorzorgen bij allergie aan deze stoffen.

Bijkomende informatie

- Een **anafylactische reactie na vaccinatie**, met veralgemeende netelroos of met meer dan één betrokken systeem (respiratoir, gastro-intestinaal, cardiovasculair, huid) is een **urgentie**[2], met noodzaak van toediening van adrenaline (zie Inl.7.3. in het Repertorium) en verwittigen van de hulpdiensten 112.
- Een analyse van de **meldingen van "anafylactische reactie" met Comirnaty®** bij de Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (21 gevallen op 1.893.360 "1ste" doses), levert een incidentie van 11,1 gevallen per miljoen toegediende "1ste" doses.[3] Er waren geen fatale gevallen. Bij 71% van de patiënten trad de reactie op binnen de 15 minuten, bij 86% binnen de 30 minuten; ongeveer 80% van de patiënten met een anafylactische reactie had gedocumenteerde antecedenten van allergieën of allergische reacties op geneesmiddelen, voedsel of insectensteken. Voor **COVID-19 Vaccine Moderna®** verscheen van de CDC eveneens een **eerste analyse van meldingen van anafylactische reacties** (10 gevallen op 1.041.396 "1ste" doses).[4] Dit levert een incidentie van 2,5 gevallen per miljoen toegediende "1ste" doses. In 9 van de 10 gevallen trad de reactie binnen de 15 minuten na de vaccinatie op; er waren geen fatale gevallen. Ter vergelijking, de incidentie van anafylactische reacties met andere (d.w.z. niet-COVID-19) vaccins wordt geschat op 1 geval per miljoen toegediende doses.

Nota's

- In België kunnen vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie www.eenbijwerkingmelden.be > COVID-19 Vaccin.
- Op de website van het FAGG is een lijst van vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19 gepubliceerd.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. Hoge Gezondheidsraad, België. Report 9618 - Bijlage 2 - Anafylaxie: Aanbevelingen voor het prioriteren van risicogroepen voor SARS-CoV-2 vaccinatie (Fase Ib). Klik hier

2. CDC. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis After COVID-19 Vaccination. Klik hier

3. Shimabukurno T en Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA Insights. Clinical update. Online op 21/01/21. Doi: 10.1001/jama.2021.0600

4. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 22 January 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7004e1

Algemene bronnen

1. The Green Book. Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a (31 december 2020) Guidance: klik hier
2. CDC. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html (laatst geraadpleegd op 19/01/21)

Nieuws

COVID-19: de mRNA-vaccins bij zwangerschap en borstvoeding

Het BCFI ontving vragen over het gebruik van de mRNA-vaccins (Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna®) bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. De aanbevelingen hieronder zijn **vooral gebaseerd op recente aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad daarover** (Advies HGR 9622 (versie 21/01/21).[1]

- Er zijn op dit ogenblik **onvoldoende klinische gegevens** om de werkzaamheid en veiligheid van de mRNA vaccins bij zwangerschap of borstvoeding te evalueren. Er zijn echter **geen aanwijzingen van een nefast effect** bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling, en dierstudies tonen geen problemen. Er zijn op farmacologische en biologische grond geen belangrijke risico's te verwachten (het zijn geen 'levende' vaccins, en het mRNA dringt niet doorheen de celkern en wordt snel afgebroken). Deze problematiek wordt goed opgevolgd door onder andere de gezondheidsinstanties.
- Hiermee rekening houdende, en **vanuit het voorzichtigheidsbeginsel** wordt op dit ogenblik het volgende aanbevolen.
  - **Zwangere vrouwen**: systematische vaccinatie wordt niet aanbevolen, maar bij individuele afweging (rekening houdende met onderliggende risicofactoren voor ernstige COVID-19 bij de vrouw, en met het besmettingsrisico) kan beslist worden om te vaccineren. Nu het virus sterk circuleert is het risico van besmetting voor zwangere vrouwen reëel, zeker voor wie in de zorgsector werkt, en het risico daarvan wordt voor vrouw en vrucht duidelijk hoger ingeschat dan dat van vaccinatie. Toediening van een van de vaccins aan een zwangere vrouw is in ieder geval geen reden om de zwangerschap af te breken. De Wereldgezondheidsorganisatie stelt ook dat een zwangerschapstest niet hoeft te gebeuren alvorens te vaccineren, en dat na de vaccinatie een zwangerschapswens niet moet uitgesteld worden.[2] Of zwangere vrouwen een groter risico hebben van een ernstig verlopende COVID-19 is nog onderwerp van discussie. Sommige studies tonen een verhoogd risico van hospitalisatie, opname op intensieve zorg en mechanische beademing, en COVID-19 is in verband gebracht met een verhoogd risico van preterme geboorte. Andere studies tonen deze risico's niet.[1]
  - **Vrouwen die borstvoeding geven**: vaccinatie kan gebeuren, zeker in aanwezigheid van onderliggende risicofactoren voor ernstige COVID-19 bij de vrouw, of bij een groot besmettingsrisico. De Wereldgezondheidsorganisatie stelt ook dat na de vaccinatie de borstvoeding niet moet onderbroken worden.[2]

Deze informatie stemt overeen met de informatie in onze standaardbronnen over zwangerschap en borstvoeding: Lareb (Nederland) en LeCrat (Frankrijk) [laatst geraadpleegd op 28/01/21]

Nota's

- In België kunnen vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie www.eenbijwerkingmelden.be > COVID-19 Vaccin.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake SARS-CoV-2-vaccinatie met behulp van een boodschapper RNA-vaccin van zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of vrouwen die borstvoeding geven. Aangepaste versie van 21 januari 2021. Advies 9622, 25/01/21, klik hier.

2. WGO: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1 (Comirnaty®, 08/01/21) en https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19 (COVID-19 Vaccine Moderna®, 25/01/21)

Nieuws

COVID-19: “voorwaardelijke vergunning” voor een derde vaccin (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®)

De Europese commissie heeft, na een gunstig advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, op 29 januari 2021 een **“voorwaardelijke vergunning”** (*conditional marketing authorisation*) toegekend aan een derde COVID-19 vaccin: **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®, zie website EMA** (bericht van 29/01/21).
Voor de **"Product Information" (Engelstalige SKP en bijsluiter voor het publiek)** van COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®, klik **hier**.

COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® bevat een niet-replicerend adenovirus afkomstig van de chimpansee waarin de gensequentie werd ingebracht die codeert voor het spike-viruseiwit. In de **Folia van januari 2021** werden de interim-resultaten besproken van de in ***The Lancet*** gepubliceerde gerandomiseerde, gecontroleerde studie met klinische eindpunten (fase 2/3-studie). Er zijn sindsdien geen nieuwe publicaties. Zoals gesteld in de Folia van januari 2021 zijn er nog een aantal vragen die moeten beantwoord worden, en zijn met dit vaccin de gegevens bij personen ouder dan 55 jaar zeer schaars.
In de Recente informatie van februari 2021 volgen meer details over COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®.
Er zijn nu **drie COVID-19 vaccins die een voorwaardelijke vergunning kregen van het EMA**: COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®, en de mRNA-vaccins Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna® [zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.]

Nota:

- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Nieuws

COVID-19: is colchicine een behandelingsoptie?

Er zijn positieve berichten over gebruik van laaggedoseerd colchicine bij ambulante COVID-19 patiënten. Toch is het **voorbarig** om colchicine nu al te beschouwen als een behandelingsoptie bij COVID-19.

- De belangstelling voor het gebruik van colchicine bij COVID-19 is gebaseerd op een **persbericht** van de Canadese onderzoekers van de **ColCORONA-studie**, een gerandomiseerde studie naar het effect van colchicine op het optreden van ernstige complicaties bij niet-gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. De studie is **nog niet peer-reviewed, noch gepubliceerd**, en het persbericht laat niet toe een uitspraak te doen over de kwaliteit van de studie of over de werkzaamheid en veiligheid van colchicine in deze indicatie.[1] Zodra de resultaten gepubliceerd zijn, komen we terug op deze studie.
- Colchicine is een potentieel toxisch geneesmiddel met **nauwe therapeutisch-toxische marge** [zie Repertorium, hoofdstuk 9.3.1. en La Revue Prescrire[1]]. De meest frequente ongewenste effecten van colchicine zijn gastro-intestinale stoornissen (o.a. nausea, braken, diarree), die ook kunnen wijzen op een overdosering. Intoxicatie gaat ook gepaard met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting. Colchicine is volgens de SKP gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie.
- Colchicine is een **substraat van CYP3A4 en van P-gp**, met risico van colchicine-intoxicatie bij associëren met CYP3A4-inhibitoren of P-gp-inhibitoren (waaronder frequent gebuikte geneesmiddelen als SSRI's, neomacroliden of antimycotica). Het risico van ernstig verlopende interacties is vooral groot bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.
- Ook zijn gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gerapporteerd bij patiënten op colchicine die ook behandeld werden met statines of fenofibraat.

Nota

- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. La Revue Prescrire. Colchicine et covid-19 : savoir éviter les surdoses mortelles Bericht van 27/01/21

Nieuws

Fenprocoumon (Marcoumar®) blijft toch beschikbaar in België

In ons Goed om te weten-bericht van 1 december over de problemen met de beschikbaarheid van Marevan® (warfarine) vermeldden we dat de producent van Marcoumar® (fenprocoumon) de intentie kenbaar had gemaakt om in juni 2021 deze specialiteit van de markt te halen. De beschikbaarheidsproblemen van Marevan® (warfarine) zijn ondertussen opgelost (zie Folia januari 2021). We vernemen nu ook dat de producent van Marcoumar® terugkomt op zijn voornemen om de specialiteit van de markt te halen. Mogelijk heeft de onrust onder artsen, apothekers en patiënten over de dreigende onbeschikbaarheid van meerdere vitamine K-antagonisten bijgedragen tot deze beslissing.

Een permanente beschikbaarheid van de verschillende vitamine K-antagonisten is onontbeerlijk voor de kwaliteit van de antistollingsbehandeling, zeker voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een behandeling met directe orale anticoagulantia. Overschakelen tussen verschillende orale anticoagulantia (ook tussen vitamine K-antagonisten onderling) is immers niet vanzelfsprekend en dient zoveel mogelijk vermeden te worden. Hopelijk blijven de verschillende vitamine K-antagonisten nu voor lange tijd en zonder onderbrekingen beschikbaar. Het BCFI roept alle betrokken partijen (geneesmiddelenproducenten en overheidsinstanties) op alles in het werk te stellen om dit te garanderen.

Nieuws

BAPCOC-gids voor de ambulante praktijk: update 2021 in ons online Repertorium en nu ook beschikbaar als pdf

De "**Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk**" van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (**BAPCOC**) kreeg een update: **editie 2021**. Deze geüpdatete editie is integraal te raadplegen:

- in de **online** versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium als hoofdstuk **11.5. BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk – 2021**
- in een **afdrukbaar pdf-formaat**: klik hier

Ook zullen in de rubrieken "**Plaatsbepaling"** van de hoofdstukken Infecties, Gynaeco-obstetrie, Dermatologie en Neus-Keel-Oren, de verwijzingen naar de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk" vanaf 20 februari 2021 aangepast zijn.

De BAPCOC-gids geeft een stand van zaken van de huidige wetenschappelijke kennis met betrekking tot het nut en de werkzaamheid van anti-infectieuze geneesmiddelen in de behandeling van courante infecties in de ambulante praktijk. Deze informatie is aangepast aan de Belgische context wat voor antibioticagebruik erg belangrijk is.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie februari 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- ijzer (III) maltol
- COVID-19 vaccins

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- burosumab
- remdesivir

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)
- cetalkonium + salicylaat
- desmopressine nasaal

Andere wijzigingen
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP) en medische noodprogramma's (MNP)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

De recente informatie van de maand februari 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 2 februari 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van maart opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

ijzer (III) maltol (Feraccru®)

Een specialiteit op basis van **ferrimaltol via orale weg (Feraccru®**, hoofdstuk 14.1.1.1) wordt gecommercialiseerd met als indicatie de behandeling van ijzergebrek bij volwassenen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de andere orale vormen.
Commentaar van het BCFI: Bij patiënten met ferriprieve anemie zonder inflammatoire darmziekte is er voorlopig geen aangetoonde meerwaarde voor deze molecule. Ferrimaltol zou een alternatief kunnen zijn voor intraveneus ijzer bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte die een eerdere behandeling met een andere orale vorm van ijzer niet verdroegen.

Ferrimaltol is een stabiel complex van ijzer (III) en maltol. Het wordt in deze vorm opgenomen in de darmmucosa, waardoor de aanwezigheid van elementair ijzer in het darmlumen beperkt blijft. Deze eigenschap zou tot een betere biologische beschikbaarheid en tolerantie kunnen leiden, en de toediening van lagere doses ijzer mogelijk maken.[1]

Werkzaamheid

- Er zijn momenteel geen direct vergelijkende studies die toelaten om te beoordelen of ferrimaltol een betere biologische beschikbaarheid en werkzaamheid vertoont dan de andere orale vormen van ijzer.
- Ferrimaltol werd enkel bestudeerd bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte. Het EMA heeft aanvaard dat de resultaten in deze populatie geëxtrapoleerd mogen worden naar de algemene populatie, hoewel dit niet op studies steunt.[2]
- Aangezien inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) dikwijls tot ferriprieve anemie leiden, is het aangeraden deze op te sporen en te behandelen, zelfs als er geen symptomen zijn. Correctie via orale weg kan echter moeilijk zijn vanwege de minder goede absorptie van ijzer door de darm, gastro-intestinale ongewenste effecten en het risico van een inflammatoire opstoot. Om deze redenen wordt soms een beroep gedaan op intraveneuze toediening van ijzer.[3]
- Voor wat betreft het hemoglobinegehalte, wijzen beperkte gegevens bij patiënten met een inflammatoire darmziekte op een gunstig effect van ferrimaltol ten opzichte van placebo en op non-inferioriteit ten opzichte van intraveneus ijzer. Voor wat betreft levenskwaliteit, lijkt ferrimaltol niet inferieur ten opzichte van intraveneus ijzer.[4-6]

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties zijn vergelijkbaar met die van de andere ijzerpreparaten [zie hoofdstuk 14.1.1.].
- Er bestaan geen direct vergelijkende gegevens met andere orale vormen van ijzer. Studies bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte lijken een goede tolerantie voor ferrimaltol aan te tonen.
- Zwangerschap en borstvoeding: er zijn geen gegevens over de toediening van ferrimaltol tijdens de zwangerschap of de borstvoeding.
- Bijzondere voorzorgen: ferrimaltol mag niet worden gebruikt bij een inflammatoire darmziekte met Hb < 9,5 g/dl (geen studies).[8]

Dosering: 1 capsule tweemaal daags, op een lege maag.

Kostprijs: 25€ voor een maand behandeling, niet terugbetaald op 1 februari 2021.

COVID-19 vaccins (COVID-19 Vaccine Moderna®▼en COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼)

Naast Comirnaty® (zie Recente informatie januari 2021) hebben twee andere vaccins tegen COVID-19 een "voorwaardelijke vergunning" gekregen. Ze zijn nu beschikbaar:
COVID-19 Vaccine Moderna®▼en **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼**(hoofdstuk 12.1.1.15.). De COVID-19 vaccins zijn in dit stadium niet in de apotheek beschikbaar, maar worden via een parallel circuit verdeeld.
De tabel hieronder geeft enkele details over beide vaccins. Meer informatie op grond van de gepubliceerde interim-resultaten van de fase 2/3-studies (geïncludeerde populaties, werkzaamheid, veiligheid) zijn te vinden in Folia van januari 2021 (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®) en Folia van februari 2021 (COVID-19 Vaccine Moderna®).
Er blijven meerdere vragen over de verschillende COVID-19 vaccins (onder andere over de duur van de bescherming, de bescherming tegen ernstige COVID-19, het voorkómen van asymptomatische ziekte, zie de Folia-artikels).
Gezien het zeer beperkte aantal geïncludeerde personen ouder dan 55 jaar in de studies over het **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®** is het momenteel niet mogelijk om zich over de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep uit te spreken. In meerdere landen is beslist om het COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® op dit ogenblik niet toe te dienen aan ouderen. In België werd specifiek beslist om het COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® niet toe te dienen aan personen ouder dan 55 jaar (situatie op 08/02/21). Het BCFI staat volledig achter deze beslissing.

	COVID-19 Vaccine Moderna®▼[9]	**COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼**[10]
Indicatie (synthese van de SKP)	Preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2, vanaf de leeftijd van 18 jaar.	
Type vaccin	mRNA-1273 vaccin dat codeert voor het spike-viruseiwit.	Viraal vector vaccin (niet-replicerend adenovirus afkomstig van de chimpansee) dat een gensequentie bevat die voor het spike-viruseiwit codeert.
Werkzaamheid (min.14 dagen na de 2de dosis). Er zijn verschillen in geïncludeerde populaties in deze twee studies.	94,1% [95%-BI van 89,3 tot 96,8], volgens de gepubliceerde studie (NEJM).[11]	62,1% [95%-BI van 41,0 tot 75,7], volgens de gepubliceerde studie (The Lancet)[12], voor personen die de twee aanbevolen standaarddoses hebben gekregen.

Veiligheid	- **Ongewenste effecten**: heel frequent (30 - 80%) en voorbijgaand: lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats) en systemische reacties (vooral vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn en rillingen/koorts). - **Ernstige ongewenste events**: volgens de resultaten van de studies is de incidentie vergelijkbaar tussen de groepen die placebo of het vaccin kregen. - Tijdens de studie werd geen enkele ernstige anafylactische reactie gerapporteerd met het **COVID-19 Vaccine Moderna®**. Na een eerste analyse van de meldingen van anafylactische reacties schatten de Amerikaanse "*Centers for Disease Control and Prevention*(CDC)" de incidentie van anafylactische reacties na de 1ste dosis op 2,5 gevallen per miljoen doses. Er was geen enkel geval met fatale afloop.[13] - In verband met de **allergieën die maken dat** de mRNA COVID-19 vaccins (zoals COVID-19 Vaccine Moderna®) **gecontra-indiceerd** zijn of die maken dat bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist zijn, zie "Goed om te weten-bericht" van 01/02/21. - **Zwangerschap en borstvoeding**: er zijn op dit ogenblik onvoldoende klinische gegevens om de werkzaamheid en veiligheid van de COVID-19 vaccins te evalueren. Er zijn echter geen aanwijzingen van een nefast effect bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling. In verband met de m-RNA vaccins bij zwangerschap en borstvoeding, zie «Goed om te weten-bericht van 01/02/21». Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de adviezen verschillen voor het vaccin van Astra Zeneca.	
Vaccinatieschema	2 doses met een interval van 28 dagen, intramusculair.	2 doses met een interval van 4 tot 12 weken, intramusculair.
Bewaring	Tussen -25 en -15°C en 30 dagen tussen 2 en 8°C	6 maanden tussen 2 en 8°C

Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website COVID-19 update.
Voor meer algemene informatie over de COVID-19 vaccins, zie ook de website van het FAGG: vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19.
Ongewenste effecten kunnen bij het FAGG gemeld worden via deze link.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

burosumab (Crysvita®▼)

Burosumab (**Crysvita®**, hoofdstuk 20.3.) is een weesgeneesmiddel, geïndiceerd voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH) met radiografisch bewijs van botziekte bij kinderen en adolescenten (synthese van de SKP). Burosumab heeft een voorwaardelijke vergunning gekregen. Het is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Werkzaamheid
Burosumab vermindert botschade, maar het effect ervan op botmisvormingen en groeiachterstand is niet duidelijk.[14,15]

Veiligheid

- Contra-indicaties: ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte.
- De meest frequente ongewenste effecten (> 10%) zijn koorts, hoofdpijn, hoest, gastro-intestinale stoornissen, tandabces, verlaagd vitamine D, rash, tandcariës, artralgie en myalgie.
- Interacties: De gelijktijdige toediening van burosumab met oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen (bv. calcitriol) wordt afgeraden omwille van het risico van hyperfosfatemie en hypercalciëmie. Deze geneesmiddelen moeten ten laatste een week vóór de start van de behandeling met burosumab worden stopgezet.[14-16]

Kostprijs: van 3.591 € tot 10.773 € per dosis, naargelang van de concentratie.

remdesivir (Veklury®▼)

Remdesivir (Veklury®▼ , hoofdstuk 11.4.7.) is een antiviraal middel dat goedgekeurd is ("voorwaardelijke vergunning") voor de behandeling van COVID-19 bij gehospitaliseerde volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar met pneumonie die bij de start van de behandeling aanvullende zuurstof of andere **niet-invasieve** beademing nodig hebben (synthese van de SKP). Het is slechts onder bepaalde voorwaarden beschikbaar via de strategische voorraad waartoe de ziekenhuisapothekers toegang

hebben.
Commentaar van het BCFI: Er blijven veel twijfels over de meerwaarde van remdesivir op klinisch relevante eindpunten [zie ook Folia van januari 2021].
- De studie NIAID-ACTT-1 toont een potentieel voordeel op de tijd tot herstel in bepaalde patiëntengroepen.
- In de Solidarity-studie, gecoördineerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), is er geen effect op mortaliteit, noodzaak voor kunstmatige beademing of de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis [zie Folia januari 2021]. De WGO raadt het gebruik ervan af.
- Sciensano kent het een beperkte plaats toe bij ernstige vormen, in associatie met dexamethason, na evaluatie van de risico-batenverhouding.

Werkzaamheid

- De resultaten en aanbevelingen over remdesivir zijn tegenstrijdig.

Veiligheid

- Meest frequente ongewenste effecten (1-10%): transaminasen verhoogd, hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag.
- Zwangerschap en borstvoeding: het is niet bekend of remdesivir veilig gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding.
- Interacties
  - De werkzaamheid van remdesivir kan verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van chloroquine of hydroxychloroquine.
  - Remdesivir is een substraat van CYP3A4, CYP2C8 en CYP2D6, en van P-gp(zie Tabel Ic in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen
  - De leverenzymen moeten bepaald worden vóór en tijdens de totale duur van de behandeling. Remdesivir mag niet worden toegediend wanneer ALAT ≥ 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde is.
  - Remdesivir mag niet worden gestart in geval van ernstige nierinsufficiëntie[19]

Dosering: 200 mg de 1ste dag, vervolgens 100 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen, via intraveneuze infuus.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

cetalkonium + salicylaat (Teejel®)

De associatie van **cetalkonium + salicylaat** (**Teejel®**, hoofdstuk 17.4.2) is niet meer beschikbaar sinds april 2020. Ze werd gebruikt voor de symptomatische behandeling van verschillende vormen van pijn in de mond.

desmopressine nasaal (Minirin® nas. druppels oploss.)

Desmopressine nasaal onder vorm van neusdruppels (**Minirin® nas. druppels oploss**., hoofdstuk 5.5.2) is niet meer beschikbaar vanaf februari 2021. Het product werd gebruik voor de diagnose en de behandeling van centrale diabetes insipidus. Desmopressine onder vorm van neusspray is daarenboven niet beschikbaar tot minstens juli 2021, maar de neusspray kan ingevoerd worden uit het buitenland [zie Farmastatus]. De orale en injecteerbare vormen blijven wel beschikbaar.

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls *"Dear Doctor Letters"* genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.
Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Gliolan® (5-aminolevulinezuur, 5-ALA): Maatregelen bij uitgestelde chirurgie en informatie over fluorescentie bij niet hooggradig glioom.
- Esmya® (ulipristalacetaat) 5 mg: Beperking van indicaties voor de behandeling van baarmoederfibromen wegens aanwijzingen

van ernstige leverschade. Esmya® is tijdelijk uit de markt genomen [zie Folia mei 2020].

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Perampanel (Fycompa® hoofdstuk 10.7.1.5.), nintedanib (Ofev®, hoofdstuk 4.3.3.) en belantamab mafodotin (Blenrep®, nog niet gecommercialiseerd) werden goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Pemigatinib (Pemazyre®)**,** nog niet gecommercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Fycompa®, Ofev®, Blenrep®, Pemazyre®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 8/2/21
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 8/2/21
- Martindale, laatst geraadpleegd op 8/2/21

Specifieke bronnen

1 Iron in Inflammatory Bowel Disease, Nutrients 2020, 12(11), 3478; https://doi.org/10.3390/nu12113478

2 Feraccru®-european public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/feraccru-h-c-2733-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf

3 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Geraadpleegd op 8 februari 2021.

4 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Geraadpleegd op 8 februari 2021.

5 Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, Stallmach A, Büning C. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 259-270. https://doi.org/10.1111/apt.13665

6 Impact of oral ferric maltol and IV iron on health-related quality of life in patients with iron deficiency anaemia and inflammatory bowel disease, and relationship with haemoglobin and serum iron. S Howaldt, I Jacob, M Sampson, F Akriche. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S478–S479, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.695

7 Oppong P, Lovato S, Akbar A. PTU-124 Real world tolerability & efficacy of oral ferric maltol (feraccru) in IBD associated anaemia. Gut 2018;67:A252-A253.

8 Feraccru®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

9 COVID-19 Vaccine Moderna®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

10 COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

11 Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine, online op 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.

12 Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of theOxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, online 08/12/20. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

13 CDC. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html (laatst geraadpleegd op 11/02/21)

14 Burosumab (Crysvita®) et hypophosphatémie liée à l'X, La Revue Prescrire, april 2019 ; 39(426) : 254-5.

15 EMA EPAR-Assessment Report Crysvita®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf

16 Crysvita®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

17 https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline

18 PRESS RELEASE – INSERM PRESS ROOM. Discovery stops testing Remdesivir against Covid-19 for lack of evidence of its efficacy. https://presse.inserm.fr/en/discovery-stops-testing-remdesivir-against-covid-19-for-lack-of-evidence-of-its-efficacy/42034/

19 EMA-EPAR-Assessment Report Veklury® - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf

Geneesmiddelenbewaking

Rookstop: risico van overdosering van sommige geneesmiddelen

Bij rokers kan - door inductie van CYP-iso-enzymen, in het bijzonder CYP1A2 - de afbraak van sommige geneesmiddelen versneld zijn. De enzyminductie wordt veroorzaakt door de sigarettenrook (waarschijnlijk door de polycyclische aromatische koolwaterstoffen[1]), niet door de nicotine. De enzyminductie treedt 2 à 3 weken na het starten met roken op, en verdwijnt geleidelijk na stoppen met roken. Bij het **stoppen met roken** kan er dus, door het **wegvallen van het enzyminducerend effect**, een stijging optreden van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die worden afgebroken door CYP1A2. Zeker wanneer het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge bestaat er een risico van ongewenste effecten door overdosering. Een recent artikel in *La Revue Prescrire*[2] gaat over **de geneesmiddelen die bijzondere aandacht vragen bij rookstop**. Volgende geneesmiddelen, gemetaboliseerd door CYP1A2, worden vermeld: clozapine, erlotinib, flecaïnide, theofylline, warfarine (alle vijf geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge), coffeïne en olanzapine. Met clozapine en warfarine zijn bij patiënten die recent gestopt waren met roken, ongewenste effecten gezien ten gevolge van overdosering.

- Met **clozapine** ging het om gevallen van parkinsonisme, convulsies, en verlenging van het QT-interval.
- Met **warfarine** ging het om een stijging van de INR (van 2 à 3 naar 3,4 à 5,5), zonder melding van bloedingen, en met normalisering van de INR na verlagen van de dosis.

In het artikel van *La Revue Prescrire* wordt ook aandacht gevraagd voor mogelijke problemen in geval van rookstop met haloperidol, fluvoxamine, irinotecan en riociguat. Deze geneesmiddelen worden niet gemetaboliseerd door CYP1A2, en het mechanisme van interactie met sigarettenrook is niet of minder goed gekend.[3]

In de praktijk is het aangewezen om personen die stoppen met roken ongeveer 1 maand van nabij op te volgen. Dit geldt in het bijzonder bij inname van geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP1A2, zeker wanneer deze een nauwe therapeutisch-toxische marge hebben of potentieel ernstige dosis-afhankelijke ongewenste effecten vertonen [zie de in vetjes aangeduide substraten in Tabel Ic in Inl.6.3.]. Een verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn, om ongewenste effecten door overdosering te vermijden. Nicotinevervangende middelen en de e-sigaret[1] vertonen geen enzyminducerend effect, en veroorzaken deze potentiële interacties niet.

Specifieke bronnen

1 Burger DM. Inloed van roken op farmacokinetiek van medicijnen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D939

2 Arrêt du tabac : surdose de certains médicaments.*La Revue Prescrire* 2020;40:830-832

3 Stockley's Drug Interactions, online via MedicinesComplete® (geraadpleegd op 08/01/21)

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.