FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Het Repertorium editie 2021

Semaglutide: nieuwe behandeloptie bij obesitas?

Goed gebruik van slaapmiddelen: een blijvend probleem

COVID-19: “voorwaardelijke vergunning” voor een vierde vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®

COVID-19: ivermectine beïnvloedt ziekteverloop bij milde COVID-19 niet

COVID-19: RECOVERY-studie over colchicine bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 vroegtijdig gestopt

COVID-19: recente gegevens bevestigen dat er geen plaats is voor azithromycine

COVID-19: profylactisch antipyretica vóór vaccinatie? Geen bewezen voordeel

COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: risico-batenverhouding blijft gunstig. Zeldzame trombo-embolische events met trombocytopenie vereisen verder onderzoek

FOCUS

Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?
Het is moeilijk om op basis van de beschikbare gegevens de plaats te bepalen van melatonine bij kinderen met slapeloosheid. Voedingssupplementen op basis van melatonine zijn onbetrouwbaar qua samenstelling.

80+

Bewegingsstoornissen door medicatie

AUDITORIUM

Nieuwe FoliaQuiz over reumatoïde artritis

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn
- COVID-19 vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®▼

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- fluocinolon (Iluvien®)
- ranolazine (Ranexa®)

Nieuwigheden in de oncologie
- axicabtagene ciloleucel (Yescarta ®▼)

Terug op de markt
- meclozine (Agyrax®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- bazedoxifeen (Conbriza®)
- celiprolol (Selectol®)
- miconazol vaginale zachte capsules (Gyno-Daktarin® vag. zachte caps.)

Andere wijzigingen
- warfarine (Marevan ®)
- Medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Pericarditis door geneesmiddelen

Antitumorale middelen en geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken of stimuleren, zijn de geneesmiddelen die het meest frequent in verband worden gebracht met pericarditis. Het gaat voor de meeste geneesmiddelen om een (zeer) zeldzaam ongewenst effect.

Nieuws

Deze maand in de Folia

In dit Folianummer bespreken we de plaats van melatonine bij kinderen met slapeloosheid, vooral bij kinderen met gedrags- of ontwikkelingsstoornissen. De plaats van melatonine is moeilijk te bepalen, dit artikel legt uit waarom dit zo is. Bij kinderen kan melatonine als geneesmiddel enkel “off-label” worden voorgeschreven, terwijl het gebruik als voedingssupplement (vrij verkrijgbaar) omstreden is en wordt afgeraden bij kinderen onder de 12 jaar.

Semaglutide zou, naast liraglutide (beide GLP-1-analogen), een nieuwe optie kunnen zijn in de aanpak van obesitas, ook bij patiënten zonder diabetes. De winst op lange termijn is echter onvoldoende onderzocht.

Er gaat weer veel aandacht in dit nummer naar de behandeling van COVID-19, vooral de vaccins. Een vierde vaccin heeft recent een voorwaardelijke vergunning gekregen (Janssen Covid-19 vaccine®). In dit nummer ook aandacht voor COVID-19 Vaccine AstraZeneca® (nu Vaxzevria® genoemd): na analyse door het EMA van de rapporten van trombo-embolische incidenten is het besluit dat de risico-batenverhouding gunstig blijft, maar het signaal van een zeer zeldzaam risico van trombo-embolische events met trombocytopenie vereist verder onderzoek. De omvang van de pandemie en het potentieel ernstig verloop van COVID-19 maken dat vaccinatie sterk aangewezen is, en uitstel van vaccinatie moeilijk te rechtvaardigen. Verder bespreken we recente gegevens over de plaats van ivermectine, colchicine en azithromycine en melden we dat er geen bewezen voordeel is van het profylactisch toedienen van antipyretica vóór vaccinatie tegen COVID-19.

Focus

Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

Ook kinderen kunnen slaapproblemen hebben. **Een niet-medicamenteuze benadering is de aanpak van eerste keuze.** Klassieke slaapmedicatie (benzodiazepines, Z-producten) is formeel af te raden en voor fytotherapie ontbreekt onderzoek van goede kwaliteit.
De **werkzaamheid** van melatonine bij kinderen met slapeloosheid is voornamelijk onderzocht bij **kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen**. In deze populatie verbetert een behandeling met melatonine het inslapen en de totale slaapduur **op korte termijn**, maar de **klinische relevantie van de bekomen winst is niet duidelijk**. Er is onvoldoende evidentie om uitspraken te doen over de werkzaamheid van melatonine bij kinderen zonder neurobiologische ontwikkelingsstoornissen.
Kortdurende inname van melatonine lijkt **veilig**, maar de **veiligheid van een langdurige inname** is **niet gekend**. Er is bezorgdheid over een mogelijk nadelige invloed van melatonine op de (hormonale) ontwikkeling van kinderen.
In België zijn er **geen geneesmiddelen op basis van melatonine vergund voor gebruik bij kinderen**. Het voorschrijven van melatonine voor kinderen is dus per definitie off-label.
Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten raadt het gebruik van **voedingssupplementen** met melatonine af bij kinderen jonger dan 12 jaar vanuit het voorzorgsbeginsel. Dergelijke supplementen lijken onschuldig omdat ze zonder voorschrift verkrijgbaar zijn bij de apotheker en de drogist. Hun samenstelling is echter onzeker en ze moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen.
Een **niet-medicamenteuze aanpak** is de eerste keuze behandeling bij alle kinderen met slapeloosheid.
Bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen bij wie melatonine overwogen wordt omdat ze niet reageren op een niet-medicamenteuze aanpak, dient de hulp van een specialist ingeschakeld te worden.

Melatonine

Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat een rol speelt in de regulering van het dag-nacht (circadiane) ritme en het synchroniseren van de slaap-waakcyclus.

Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door de epifyse (pijnappelklier) en een rol speelt in de regulering van het circadiane ritme en het synchroniseren van de slaap-waakcyclus. Melatonine zou ook een rol spelen bij andere fysiologische processen (o.a. neuroendocrien en cardiovasculair)[1], maar welke effecten het daarop heeft, is nog niet volledig uitgeklaard[2].
Het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt is afhankelijk van het circadiane ritme en wordt gereguleerd door licht[3]. De afgifte neemt toe na zonsondergang, bereikt een piek tussen 2 en 4u 's nachts, en daalt in het tweede deel van de nacht. Het hormoon wordt bijgevolg ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging[4,5].
Kinderen jonger dan 3 maanden produceren zeer weinig melatonine. Vanaf de leeftijd van 3 maanden stijgt de productie, om na de eerste drie levensjaren opnieuw af te nemen[6].

In België zijn er twee specialiteiten van exogeen melatonine op de markt als **geneesmiddel**: een specialiteit met verlengde afgifte (Circadin®) voor kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid bij 55-plussers, en een specialiteit met normale afgifte (Melatonine Pharma Nord®) voor de behandeling van jetlag bij volwassenen (zie Repertorium hoofdstuk 10.1.3.). In 2019 werd bij het EMA een geneesmiddel op basis van melatonine vergund voor gebruik bij kinderen; dit is niet gecommercialiseerd in België (situatie op 10/02/21).

Sedert 20 september 2019 is een geneesmiddel op basis van melatonine Europees vergund, specifiek voor de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis (ASS) en/of Smith-Magenis-syndroom (SMS), wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn[7]. Het geneesmiddel is op dit ogenblik niet gecommercialiseerd in België (situatie op 10/02/21).

Daarnaast zijn er tal van **voedingssupplementen** met melatonine vrij verkrijgbaar bij de apotheek of drogist. De maximale toegelaten dosis melatonine in voedingssupplementen verschilt van land tot land. In **België** beschouwt het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) orale producten die 300 µg of meer melatonine bevatten als geneesmiddel; bij preparaten voor transmucosale resorptie in de mond en/of keelholte) geldt dit vanaf 200 µg (https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen). De regelgeving verschilt van land tot land: in Frankrijk is bijvoorbeeld een hogere dosis toegelaten in voedingssupplementen, in Denemarken is melatonine enkel beschikbaar als geneesmiddel en in de Verenigde Staten wordt het beschouwd als voedingssupplement ongeacht de dosis[5,8].

Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

Slaapproblemen komen vaak voor bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen zoals autismespectrumstoornis (ASS) en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Bij dergelijke kinderen kunnen de klachten te maken hebben met stoornissen in het dag-nachtritme . Ook de inname van stimulantia zoals methylfenidaat kan aan de basis liggen van slaapproblemen, evenals een te hoge cognitieve activiteit rond het slapengaan (piekeren, schermgebruik, ...)[9].
Net als bij volwassenen is een niet-medicamenteuze benadering de aanpak van eerste keuze bij kinderen met slapeloosheid, met toepassing van cognitief-gedragstherapeutische technieken en ruime aandacht voor een goede slaaphygiëne. Als dit onvoldoende effect heeft, kan het aanpassen van de stimulerende medicatie misschien verbetering geven (andere dosering of toedieningsschema, of overschakelen naar een ander geneesmiddel)[5,6,10].

Belgische cijfers over het gebruik van melatonine bij kinderen ontbreken. In een onderzoek (2019) bij de Rotterdamse bevolking rapporteert 6% van de 11-jarigen in de voorbije zes maanden minstens 1 keer per week melatonine te hebben genomen. Minder dan 10% van deze kinderen heeft een diagnose van ADHD of autismespectrumstoornis[11]. Spontane meldingen van ongewenste effecten bij het FAGG na gebruik van melatonine door kinderen (zie verder) doen vermoeden dat gebruik in deze leeftijdsgroep ook in ons land niet zeldzaam is.

Werkzaamheid

Er zijn geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies van goede kwaliteit over de werkzaamheid van melatonine bij kinderen met slapeloosheid die niet lijden aan ontwikkelingsstoornissen[5]. De meeste placebogecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Ze hebben een korte opvolgingsduur (1 tot 13 weken) en onderzoeken uiteenlopende doseringen.

Volgens enkele systematische reviews[12,13] wordt de meeste winst vastgesteld bij kinderen met autismespectrumstoornis: ze slapen met melatonine, vergeleken met placebo, ruim een halfuur sneller in en drie kwartier langer per nacht. Of deze verbeteringen in de slaap zich ook weerspiegelen in het gedrag overdag is weinig onderzocht. De beperkte resultaten suggereren geen effect op het gedrag bij kinderen met ADHD. Bij kinderen met autismespectrumstoornis levert een combinatie van melatonine met kortdurende cognitieve gedragstherapie het beste resultaat.

- *The Medical Letter* vermeldt een systematische review[12] van 19 placebogecontroleerde RCT's (n = 1.021) bij kinderen (gem. leeftijd 6 tot 10j) en adolescenten (gem. leeftijd 16j) met slapeloosheid. Meer dan de helft van de studies includeert uitsluitend kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. De onderzochte dosis melatonine varieert aanzienlijk: 1 tot 12 mg/d voor melatonine in normale afgifte; 2 tot 9 mg/d voor melatonine in verlengde afgifte. De behandelingsduur bedraagt tussen 1 en 13 weken (mediaan 4 weken).
  De inslaapduur vermindert met mediaan 28 minuten ten opzichte van placebo (17 studies, range 11 tot 51 minuten). De totale slaapduur verlengt met mediaan 33 minuten ten opzichte van placebo (16 studies, range 14 tot 68 minuten).
  Het effect is het grootst bij kinderen met autismespectrumstoornis: ze slapen mediaan 37 minuten sneller in en hebben mediaan 48 minuten totale slaapwinst met melatonine in vergelijking met placebo. De resultaten zijn tegenstrijdig voor het effect op het functioneren overdag en op de levenskwaliteit (7 studies).
  Vijf RCT's, alle van middelmatige kwaliteit, zijn uitgevoerd bij kinderen zonder ontwikkelingsstoornissen. De resultaten suggereren een beter effect met melatonine op de inslaapduur (gem. 16 tot 42 minuten winst t.o.v. placebo) en de totale slaapduur (gem. 14 tot 36 minuten winst t.o.v. placebo), maar de studies zijn te kleinschalig (max. 55 deelnemers) en te heterogeen om conclusies te trekken.
- Een systematische review met meta-analyse (13 studies, n = 682) die uitsluitend RCT's includeert bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen[13] vindt meer effect met melatonine (dosis 0,1-12mg) dan met placebo op de tijd tot inslapen (gem. winst 29 minuten; 95% BI 18 tot 40 minuten) en de totale slaapduur (gem. winst 48 minuten; 95% BI 37 tot 60 minuten), maar niet voor het aantal keer wakker worden. De 4 studies bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen in het algemeen of met autismespectrumstoornis in het bijzonder die het eindpunt 'gedrag' (volgens het oordeel van de ouders) vermelden, vinden een positief effect van melatonine (geen cijfers vermeld). De 3 studies bij kinderen met ADHD kunnen geen effect op het gedrag (volgens diverse beoordelingsschalen) aantonen. De beschikbare gegevens laten geen subgroepanalyse toe volgens dosering, behandelingsduur of leeftijd.
  De auteurs van de meta-analyse merken op dat de kwaliteit van de evidentie beperkt is vanwege de heterogeniteit en de inconsistente studieresultaten.
- Een melatoninepreparaat (verlengde afgifte) is Europees geregistreerd voor kinderen met autismespectrumstoornis (ASS) of Smith-Magenis-syndroom (SMS); het is in België niet beschikbaar (situatie op 10/2/21). De Europese registratie is gebaseerd op een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT bij 125 kinderen (de meeste met ASS, slechts 4 met SMS) die geen respons vertonen op niet-medicamenteuze maatregelen en niet verbeteren na een placebo *run-in* van 2 weken. Na 13 weken behandeling met melatonine verbetert de gemiddelde totale slaapduur (primaire uitkomst, ca. 7,5u bij aanvang van de studie) met 51 minuten versus 19 minuten verbetering met placebo (p = 0,03)[14,15].
- Volgens een gerandomiseerde studie van goede kwaliteit bij 160 kinderen (4-10j) met autismespectrumstoornis en slapeloosheid levert een combinatie van melatonine 3mg (gecontroleerde vrijstelling) met kortdurende cognitieve gedragstherapie het beste resultaat op: bij 85% van de kinderen is de inslaapduur na 12 weken verbeterd (inslaapduur ≤ 30 minuten of minstens 50% korter dan bij aanvang), ten opzichte van 39% van de kinderen met enkel melatonine, 10% met enkel cognitieve gedragstherapie en 0% met placebo[6,16].

Het is niet duidelijk op welk tijdstip melatonine best toegediend wordt en wat de optimale dosering is[5]. De biologische beschikbaarheid van melatonine blijkt na orale toediening laag en variabel te zijn[4].

Veiligheid

Klinische studies suggereren dat **kortdurend gebruik** van melatonine bij kinderen relatief veilig is. Frequent gemelde ongewenste effecten zijn onder andere slaperigheid overdag en hoofdpijn; ook enuresis, duizeligheid, diarree en huiduitslag worden gerapporteerd[5,10,15].

- Volgens de systematische review van McDonagh et al.[12] worden de volgende klachten vaker gerapporteerd met melatonine dan met placebo: vermoeidheid/slaperigheid overdag en bedplassen/frequenter urineren 's avonds. Ernstige ongewenste effecten komen zelden voor, sluiten aan bij de medische voorgeschiedenis van het kind en worden door de onderzoekers niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.
- De systematische review van Abdelgadir et al.[13] stelt dat de ongewenste effecten niet statistisch significant verschillen tussen melatonine en placebo in de afzonderlijke RCT's, maar de beschikbare gegevens laten geen meta-analyse toe.
- In de RCT waarop de Europese vergunning van het melatoninepreparaat (verlengde afgifte) voor kinderen met autismespectrumstoornis (ASS) of Smith-Magenis-syndroom (SMS) gebaseerd is, worden neurologische ongewenste effecten frequent gerapporteerd: ze treden twee keer vaker op met melatonine dan met placebo (42% vs. 22% van de kinderen), met als belangrijkste klachten hoofdpijn (13% vs. 6%) en slaperigheid overdag (28% vs. 11%)[15].

Volgens het FAGG is gebruik van voedingssupplementen met melatonine niet aangewezen voor kinderen tot 12 jaar vanuit het voorzorgsbeginsel. Hun verpakkingen moeten daarom de nodige waarschuwingen dragen en hun presentatie mag niet gericht zijn op consumptie door die leeftijdsgroep (https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen).

Centra voor farmacovigilantie ontvingen meerdere meldingen van ongewenste effecten met melatonine, zowel bij gebruik als geneesmiddel als bij gebruik als voedingssupplement[17,18].

- Tussen 2009 en eind 2020 ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (afdeling Vigilantie van het FAGG) 41 meldingen over vermoede ongewenste effecten bij gebruik van melatonine, waarvan twee bij minderjarigen: een jongen van 9 die hyperventilatie ontwikkelde, en een jongen van 16 jaar met vermoeidheid en rode ogen, in beide gevallen na de inname van Circadin® (geen informatie over een oorzakelijk verband).
- Tussen september 1997 en eind november 2019 ontving het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb 181 klachten na het gebruik van melatonine, waarvan bijna de helft bij kinderen tot 10 jaar. Zowel met de vergunde geneesmiddelen als met apotheekbereidingen en warenhuisproducten zijn ongewenste effecten gemeld, ook met laag-gedoseerde preparaten (0,1 tot 0,5 mg). Diarree, hoofdpijn en duizeligheid worden het meest gemeld. Van de drie meldingen bij kinderen over het optreden van convulsies, was in één geval (leeftijdscategorie 10-20j) geen voorgeschiedenis van epilepsie gekend[18].

De veiligheid van **langdurig gebruik** is niet gekend wegens onvoldoende onderzocht[10]. De nachtelijke productie van lichaamseigen melatonine neemt af bij de aanvang van de puberteit. Toediening van exogeen melatonine kan de werking van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as verstoren. Langdurig gebruik heeft dus mogelijk een nadelige invloed op de productie van geslachtshormonen en de puberteit. Goed uitgevoerd onderzoek hierover ontbreekt. De beschikbare studies laten geen conclusies toe vanwege een te kleine steekproef, onvolledige gegevens en tekortkomingen in de gebruikte meetschalen[1].

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2, met risico van interacties met CYP1A2-inhibitoren (bv. fluvoxamine, coffeïne) en -inductoren (zie Repertorium Tabel Ic). Verhoogde spiegels van melatonine zijn aangetoond na gebruik van coffeïne. Overdreven sedatie kan optreden bij associatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een sederend effect[4,5] [zie ook Folia april 2019].

Extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met epilepsie, vanwege een verhoogd risico op convulsies. Bij kinderen met auto-immuunaandoeningen kan melatonine exacerbaties uitlokken[19,20].
Vermoede bijwerkingen van melatonine kunnen gemeld worden via www.eenbijwerkingmelden.be

Kwaliteit

Een bijkomend probleem van voedingssupplementen is dat ze niet aan dezelfde kwaliteitseisen moeten voldoen als geneesmiddelen [zie Folia april 2011 Geneesmiddelen op basis van planten]. Uit een Canadese studie blijkt dat de samenstelling van voedingssupplementen met melatonine sterk kan afwijken van wat vermeld wordt op de verpakking[5,21].

Een Canadese studie[21] onderzocht 31 voedingssupplementen met melatonine. De afwijkingen tussen het werkelijk gevonden gehalte aan melatonine en het gehalte vermeld op de verpakking varieerde van -83% tot +487%. Ook tussen de verschillende loten van hetzelfde product werden soms aanzienlijke verschillen gevonden. In 8 producten werd naast melatonine ook serotonine (5-hydroxytryptamine) aangetroffen, met gehaltes variërend van 1 tot 75 µg.

Commentaar BCFI

Het gebruik van melatonine voor slapeloosheid dient in vraag gesteld worden, niet alleen bij volwassenen[4] [zie Repertorium 10.1.3.], maar zeker ook bij kinderen. In België is het voorschrijven van geneesmiddelen op basis van melatonine bij kinderen per definitie *off-label*. Extra voorzichtigheid is geboden omdat de veiligheid van langdurig gebruik en de gevolgen op de (seksuele) ontwikkeling niet gekend zijn. Er is nood aan studies van goede kwaliteit bij kinderen én volwassenen.

Voedingssupplementen met melatonine lijken onschuldig omdat ze vrij verkrijgbaar zijn bij de apotheker of drogist. Hun samenstelling blijkt niet steeds overeen te komen met de samenstelling vermeld op de verpakking en ze moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen. Dit is een belangrijke boodschap om mee te geven aan adolescenten en ouders van kinderen met slaapproblemen die melatonine overwegen of reeds gebruiken.

Wanneer bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen die niet reageren op een niet-medicamenteuze aanpak, overwogen wordt om melatonine (off-label) te starten, is overleg met een specialist aangewezen. Het kind moet van nabij opgevolgd worden, met bijzondere aandacht voor ongewenste effecten. De werkzaamheid en de nood van voortzetting van de behandeling moeten op regelmatige basis geëvalueerd worden. Klassieke slaapmedicatie (benzodiazepine, Z-product) is af te raden vanwege het verslavingsrisico en het risico van ongewenste effecten zoals slaperigheid overdag, paradoxale reacties en tolerantie-ontwikkeling. Over fytotherapie ontbreekt evidentie van goede kwaliteit bij kinderen met slapeloosheid.

Bronnen

1 Boafo A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. Nature and Science of Sleep 2019;Volume 11:1-10.doi:10.2147/nss.S181365

2 NCCIH. Melatonin: What You Need To Know. https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know (laatst geraadpleegd op 10/02/2021)

3 Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61.

4 Stolk L. Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen. Geneesmiddelenbulletin 2020;54:41-4.

5 Anonymous. Melatonin for Insomnia in Children. JAMA 2020;324:1559-60.doi:10.1001/jama.2020.12193

6 Anonymous. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. Drug Ther Bull 2015;53:117-20.

7 EMA. EPAR-Assessment Report Slenyto®. EMA 2020. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto

8 Rédaction Prescrire. Mélatonine : bilan des notifications d'effets indésirables en France. La Revue Prescrire 2018;38:835-6.

9 Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. Curr Psychiatry Rep 2017;19:34.doi:10.1007/s11920-017-0782-x

10 Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2020:10.1212/WNL.0000000000009033.doi:10.1212/WNL.0000000000009033

11 Koopman-Verhoeff ME, van den Dries MA, van Seters JJ, et al. Association of Sleep Problems and Melatonin Use in School-aged Children. JAMA Pediatr 2019;173:883-5.doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2084

12 McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. Journal of Child Neurology 2019;34:237-47.doi:10.1177/0883073818821030

13 Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood 2018;103:1155-62.doi:10.1136/archdischild-2017-314181

14 Rédaction Prescrire. Mélatonine (Slenyto®) et troubles du sommeil chez des enfants autistes. La Revue Prescrire 2020;439:325-6.

15 Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 2017;56:948-57.e4.doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414

16 Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. J Sleep Res 2012;21:700-9.doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x

17 ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. ANSES Opinion Request No 2016-SA-0209. ANSES 2018.

18 Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. Bijwerkingencentrum Lareb 2020.

19 Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl (laatst geraadpleegd op 10/02/2021)

20 SKP. Melatonine Pharma Nord®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

21 Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. Journal of Clinical Sleep Medicine 2017;13:275-81.doi:10.5664/jcsm.6462

Nieuws

Het Repertorium editie 2021

- Editie 2021 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is nu volledig beschikbaar op onze website (www.bcfi.be). Enkele bijgewerkte hoofdstukken werden reeds in december en januari op de website gepubliceerd, de resterende hoofdstukken zijn nu ook beschikbaar op onze website.
- De **inleidende teksten** van alle hoofdstukken van het Repertorium werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dank zij de hulp van talrijke experten. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie van de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium). De belangrijkste nieuwigheden worden in “+ meer info” vermeld.

- **Inleiding**:
  - Onze methodologie voor het vermelden van leverlijden als contra-indicatie, en voor het vermelden van de symbolen rond nierinsufficiëntie (ter hoogte van de specialiteiten) is geactualiseerd en is nu terug te vinden in Inl.2.3.
  - Naar jaarlijkse gewoonte zijn de tabel met de "geneesmiddelen met risico van QT-verlenging en torsades de pointes" (Inl.6.2.2.) en de CYP- en P-gp-interactietabellen (Inl.6.3.) geüpdatet.
  - De in het Repertorium gebruikte symbolen worden opgelijst in Inl.2.9.2.
- **Cardiovasculair stelsel**: geen fundamentele wijzigingen.
- **Bloed en stolling**:
  - De tabel met de interacties van de vitamine K-antagonisten is geüpdatet (zie hoofdstuk 2.1.2.1.1.). De voornaamste wijzigingen betreffen hergroeperingen van en verduidelijkingen bij reeds opgenomen producten. Nieuwe toevoegingen zijn hooggedoseerde omega 3-vetzuren, orlistat en piroxicam (en nog enkele moleculen uit de gespecialiseerde geneeskunde: deferasirox, leflunomide, teriflunomide en letermovir); stiripentol werd uit de tabel verwijderd.
- **Gastro-intestinaal stelsel**:
  - Aanpassing van het hoofdstuk over maagklachten (hoofdstuk 3.1) naar aanleiding van de terugtrekking van ranitidine [zie Folia november 2020].
- **Respiratoir stelsel:**
  - De informatie rond de onderhoudsbehandeling van astma (hoofdstuk 4.1.) is bijgewerkt in functie van het artikel in Folia september 2020.
- **Hormonaal stelsel:**
  - Diabetes: de rubrieken "Zwangerschap en borstvoeding" werden bijgewerkt in functie van het artikel in Folia december 2020.
  - Het gunstig effect van gliflozinen bij hart- en nierfalen buiten de indicatie diabetes wordt vermeld [zie ook Folia februari 2021].
  - De plaatsbepaling van thyreostatica bij de ziekte van Graves-Basedow werd verduidelijkt.
- **Gynaeco-obstetrie:**
  - Het hoofdstuk 6.2.4. Noodanticonceptie werd in 2020 grondig herzien. Op basis van nieuwe literatuurgegevens werden nog enkele aanvullende wijzigingen aangebracht.
- **Urogenitaal stelsel:** geen fundamentele wijzigingen.
- **Pijn en koorts:** geen fundamentele wijzigingen.
- **Osteo-articulaire aandoeningen:**
  - De informatie rond reumatoïde artritis (hoofdstuk 9.2.) is bijgewerkt in functie van het artikel in Folia oktober 2020.
- **Zenuwstelsel**:
  - De tabel met de werkingsduur van de benzodiazepines en Z-producten, en de equivalente dosis diazepam is herzien en geüpdatet: zie tabel 10a in hoofdstuk 10.1.
- **Infecties:**
  - De editie 2021 van de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (BAPCOC)" is ingewerkt in de rubriek Plaatsbepaling > "Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk".
  - De informatie rond de anthelmintica (hoofdstuk 11.3.1.) is herzien en bijgewerkt.
- **Immuniteit:**
  - Er werd informatie toegevoegd rond vaccinatie van patiënten die immuunosuppressiva nemen.
  - Voor een aantal immunosuppressiva werd het risico op huidkanker toegevoegd en gewezen op beschermingsmaatregelen.
- **Antitumorale middelen:** geen fundamentele wijzigingen.
- **Mineralen en vitaminen:** geen fundamentele wijzigingen.
- **Dermatologie:**
  - Update van de aanbevelingen voor de behandeling van acne (hoofdstuk 15.5.), conform de BAPCOC-aanbevelingen.
  - De plaats van de immunomodulator imiquimod werd verduidelijkt (hoofdstuk 15.11.).
- **Oftalmologie:** geen fundamentele wijzigingen.
- **Neus-keel-oren**:
  - In een nieuw subhoofdstuk wordt de informatie over ziekte van Menière, vertigo en reisziekte gebundeld: zie 17.2.
- Anesthesie, Diagnostica, Diverse geneesmiddelen: geen fundamentele wijzigingen.

- De **gedrukte versie van het Repertorium editie 2021** wordt vanaf mei verspreid; in de papieren versie zijn de specialiteiten bijgewerkt tot december 2020. Om het gewicht van het boekje te beperken, werden een aantal maatregelen genomen: Tabel Ie (Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp; Inl.6.3.) en hoofdstukken 13

(Antitumorale middelen), 18.1. (Algemene Anesthesie) en 19 (Diagnostica) zijn niet gedrukt; voor hoofdstuk 15.13. (Actieve Verbandmiddelen) worden enkel de specialiteitsnaam en de firma vermeld. Informatie daaromtrent is slechts zelden op huisbezoek noodzakelijk is. Er wordt voor deze hoofdstukken verwezen naar de website, waar alle informatie beschikbaar blijft, en waar de specialiteiten minstens driemaal per maand worden bijgewerkt.

Hoe een exemplaar van het Repertorium verkrijgen?

- Het Repertorium wordt niet meer automatisch verstuurd naar alle actieve artsen, apothekers en tandartsen. **Enkel artsen, apothekers en tandartsen die via het online formulier een gedrukte versie hebben aangevraagd, zullen één exemplaar ontvangen op het door hun opgegeven adres.** Eventuele adreswijzigingen kunnen steeds worden doorgegeven via administratie@bcfi.be.
- Studenten: de verdeling gebeurt via de verantwoordelijke afdeling van de faculteit of (hoge)school. Er worden geen afzonderlijke exemplaren naar studenten opgestuurd.
- Andere gezondheidswerkers: een exemplaar van het Repertorium kan op aanvraag (administratie@bcfi.be) toegestuurd worden. Bestellingen door instellingen van meer dan 4 exemplaren dienen in Brussel te worden opgehaald, na contact via e-mail (administratie@bcfi.be).

We herinneren er aan dat het Repertorium **integraal online beschikbaar** is op onze website, waar het regelmatig wordt geüpdatet. Er is ook een mobiele app van het Repertorium, te vinden in de Google Play Store (Android) en de Apple Store (iOs) door te zoeken op de term "BCFI".

Nieuws

Semaglutide: nieuwe behandeloptie bij obesitas?

Semaglutide, een GLP-1-analoog gebruikt in de behandeling van type 2-diabetes, werd recent onderzocht in de behandeling van obesitas, bij niet-diabetici en in een dosis die hoger is dan deze gebruikt bij diabetes (STEP-studie).[1] Er werd met semaglutide een belangrijk gewichtsverlies vastgesteld, dat significant groter was dan met placebo. Het betreft een door de fabrikant uitgevoerde studie. Aan het einde van de studie, die iets meer dan 1 jaar duurde, had meer dan 85% van de patiënten in de semaglutidegroep minstens 5% van hun oorspronkelijk gewicht verloren, en 50% van de patiënten had minstens 15% van hun gewicht verloren (tegenover respectievelijk 30% en 5% van de patiënten met placebo). De studie-uitval en het aantal ernstige ongewenste effecten lagen significant hoger in de semaglutidegroep.

- Bestudeerde populatie en methodologie:
  - Populatie: ongeveer 2.000 patiënten met ofwel BMI ≥30 (obees) ofwel BMI ≥27 en minstens één bijkomende aandoening gerelateerd aan het overgewicht ; zonder diabetes ; voornamelijk blank ; gemiddelde leeftijd 47 jaar en 75% vrouwen.
  - Interventie: semaglutide 2,4 mg s.c. 1 x/week versus placebo, in combinatie met aanpassingen van de levensstijl in beide groepen.
  - Studieduur: 68 weken.
- Werkzaamheid:
  - Na een behandeling van 68 weken hadden de patiënten die semaglutide kregen gemiddeld 15% van hun gewicht verloren, tegenover gemiddeld 2,5% in de placebogroep. Het gewichtsverlies is uitgesproken : aan het einde van de studie hadden meer dan 8 op de 10 patiënten in de semaglutidegroep minstens 5% van hun gewicht verloren (tegenover 3 op de 10 in de placebogroep); en 10 op de 20 patiënten in de semaglutidegroep hadden minstens 15% van hun gewicht verloren (tegenover 1 op de 20 patiënten in de placebogroep).
  - De gewichtsdaling is vooral uitgesproken in de eerste 30 weken, in de laatste 20 weken ziet men een stagnering van het gewicht.
- Ongewenste effecten:
  - De meeste ongewenste effecten van semaglutide waren gastro-intestinaal (misselijkheid, diarree, braken en obstipatie), mild tot matig en van voorbijgaande aard.
  - Ernstige ongewenste effecten (d.w.z. met een negatieve impact op het dagelijks functioneren) waren frequenter in de semaglutidegroep (10%) dan in de placebogroep (6%) en waren vooral van gastro-intestinale of hepatobiliaire aard.
  - Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens gastro-intestinale ongewenste effecten lag significant hoger in de semaglutidegroep (4,5%, versus 0,8% in de placebogroep).

Deze studieresultaten kregen veel weerklank in de lekenpers, waar semaglutide wordt voorgesteld als een “gamechanger”. Semaglutide is niet de eerste molecule uit de klasse van de GLP1-analogen die wordt voorgesteld voor de behandeling van obesitas. Liraglutide is al vergund voor de behandeling van obesitas, eveneens in een dosis die hoger is dan deze die gebruikt wordt bij diabetes (zie Folia maart 2015 en Repertorium, hoofdstuk 20.2.2.).
Het gewichtsverlies dat in deze studie met semaglutide werd vastgesteld, is inderdaad uitgesproken en kan worden vergeleken met het gewichtsverlies dat gezien werd in studies met bariatrische chirurgie. De auteurs van de STEP-studie wijzen erop dat de winst met semaglutide superieur lijkt aan de winst die gezien werd met liraglutide in de SCALE-studie[2]. Mogelijk kan dit verschil, althans gedeeltelijk, verklaard worden door verschillen in studieopzet of geïncludeerde populatie.

Er is nood aan direct vergelijkend onderzoek bij obesitas, niet enkel tussen liraglutide en semaglutide, maar ook tussen semaglutide en andere geneesmiddelen gebruikt bij obesitas of bariatrische chirurgie; dergelijk onderzoek is op dit ogenblik niet beschikbaar. Ook gegevens over het effect van semaglutide bij een meer diverse populatie (o.a. niet-blanke populatie) zijn gewenst.[3]

Advies van het BCFI
Obesitas gaat samen met een verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit en vormt een belangrijke medische uitdaging.

- Er werden al heel wat geneesmiddelen voorgesteld bij obesitas. De werkzaamheid van deze middelen werd meestal als bescheiden beoordeeld, en sommige producten werden om veiligheidsredenen uit de handel genomen. Men moet ook rekening houden met de kostprijs van dergelijke behandelingen. Ook het feit dat in de studies over geneesmiddelen bij obesitas, het gewichtsverlies het meest uitgesproken is aan het begin van de behandeling (wat hier ook het geval was) en het effect niet behouden blijft na het stopzetten van de medicatie, is problematisch. Er is nood aan een maatschappelijk debat over het

benaderen van obesitas als een aandoening die een chronische (levenslange?) medicamenteuze behandeling vraagt. Om de reële risico-batenverhouding en kosten-batenverhouding van dergelijke behandelingen te kunnen bepalen moet ook hun effect op de complicaties van obesitas onderzocht worden als primair eindpunt. Hiervoor zijn langetermijnstudies nodig.

- Semaglutide heeft in de STEP-studie een substantieel effect op het gewicht, met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. De wekelijkse toediening zou, in vergelijking met liraglutide, bevorderlijk kunnen zijn voor de therapietrouw. In hoeverre het gewichtsverlies behouden blijft na het stopzetten van semaglutide en of semaglutide op lange termijn ook een effect kan hebben op de complicaties van obesitas, is nog niet onderzocht. Wanneer we er van uitgaan dat een chronische behandeling nodig is, moet ook rekening worden gehouden met de veiligheid op lange termijn en met de kostprijs.
- Semaglutide is momenteel niet vergund voor de behandeling van obesitas. Er werd in deze studie een hogere dosis gebruikt dan de dosis die klassiek bij diabetes (0,5 tot 1 mg s.c. eenmaal per week) wordt gegeven. Bij diabetes geven GLP-1-analogen een licht verhoogd risico op galsteenvorming, pancreatitis en darmobstructie.

Bronnen

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Eng J Med 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Online ahead of print.

2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

3. Ingelfinger JR, Rosen CJ. STEP 1 for Effective Weight Control — Another First Step? N Engl J Med 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMe2101705. Online ahead of print.

Nieuws

Goed gebruik van slaapmiddelen: een blijvend probleem

In de media verschenen recent berichten over de sterk gestegen verkoop van slaapmiddelen in het afgelopen jaar. De oorzaak van die stijging wordt gezocht in de coronacrisis. De berichtgeving is in overeenstemming met de resultaten van de gezondheidsenquêtes die SCIENSANO uitvoerde in 2020 en waarbij een toegenomen gebruik van slaapmiddelen werd vastgesteld, vooral bij jongvolwassenen[1] [zie ook de Folia van juli 2020].
Volgens de EBPracticeNet richtlijn "Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn" [zie Folia juni 2019] dienen slaapmiddelen voorbehouden te worden voor patiënten met ernstige, kortdurende (acute) slapeloosheid of een opflakkering van chronische slapeloosheid met een hoge lijdensdruk ("*distress*")[2]. Daarbij gaat de voorkeur uit naar een benzodiazepine of een Z-product aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke periode. Bedoeling is om het risico van ongewenste effecten en afhankelijkheid te beperken [zie Repertorium Hoofdstuk 10.1] .

Dat deze aanbevelingen niet altijd gevolgd worden in de praktijk, blijkt uit de zopas gepubliceerde resultaten van een online bevraging door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) bij gebruikers van benzodiazepines of Z-producten in het kader van slaapproblemen. De analyse is gebaseerd op de antwoorden van 466 personen die de enquête volledig invulden.

> In totaal hebben 808 patiënten deelgenomen aan de bevraging. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die opgenomen zijn in de analyse bedraagt 55 jaar, 63% zijn vrouwen. Meer details over de resultaten van de online bevraging door het FAGG zijn te vinden op de website van het FAGG. Omdat het geen representatieve steekproef betreft, kunnen de resultaten niet veralgemeend worden naar de algemene bevolking.

De bevraging toont dat negen op de tien patiënten reeds 1 maand of langer een benzodiazepine of Z-drug voor slaapproblemen gebruikten. Bij 84% van de 65-plussers betreft het gebruik langer dan 1 jaar; in de jongere leeftijdscategorieën is dit 72%. Eén op drie patiënten vertoont tekenen van psychologische afhankelijkheid en twee op de drie probeerden al te stoppen. Bijna de helft zou het zeer moeilijk of zelfs onmogelijk vinden om te stoppen. Opvallend is dat bijna de helft van de patiënten zolpidem neemt. Er is geen bewijs dat Z-producten minder ongewenste effecten of minder afhankelijkheid veroorzaken dan benzodiazepines. Daarnaast zijn met Z-producten ongewone handelingen tijdens de slaap (bv. slaapwandelen) beschreven; deze blijken wel zeldzaam te zijn [zie Folia december 2019].

De gegevens van deze bevraging en van de gezondheidsenquêtes zijn opnieuw een signaal dat de overheid en nascholingsinstituten blijvend moeten inzetten op sensibilisatie en opleiding rond het rationeel gebruik van slaapmiddelen en op het ondersteunen van niet-medicamenteuze alternatieven. De EBPracticeNet richtlijn "Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn"[2] en het materiaal beschikbaar via de website van de federale overheidsdienst Volksgezondheid, zoals het hulpmiddelenboek en de e-learning, kunnen hierbij ingezet worden.

Bronnen

1 Vijfde COVID-19-gezondheidsenquête. Eerste resultaten. Brussel, België; Depot nummer/2020/14.440/95. Beschikbaar op: https://doi.org/10.25608/69j2-hf10
2 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBPracticeNet Werkgroep richtlijnen eerste lijn 2018. url: https://www.ebp-guidelines.be/home.

Nieuws

COVID-19: "voorwaardelijke vergunning" voor een vierde vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®

De Europese commissie heeft, na een gunstig advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, op 11 maart 2021 een "voorwaardelijke vergunning" (conditional marketing authorisation) toegekend aan een **vierde COVID-19 vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine® (Janssen Biotech),** zie website EMA (bericht van 11/03/21). Voor de *Product Information* (Engelstalige SKP en bijsluiter voor het publiek) van Janssen COVID-19 Vaccine®, klik hier[1]. Met een "voorwaardelijke vergunning" kunnen veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen en met een aanvaardbare risico-batenverhouding versneld beschikbaar komen, zij het met beperktere evidentie dan bij een reguliere vergunning en met strikte eisen voor post-marketing opvolging (voor meer informatie, zie website EMA en Folia september 2018).

- Janssen COVID-19 Vaccine® (ook aangeduid als Johnson & Johnson-vaccin of Janssen Ad26.COV2.S Vaccine) voegt zich bij de drie andere COVID-19 vaccins die reeds een "voorwaardelijke vergunning" kregen en die in België al gebruikt worden voor de vaccinatie tegen COVID-19: de mRNA-vaccins Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna®, en het vectorvaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca® [zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.].
- Janssen COVID-19 Vaccine® is, zoals COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, een **vectorvaccin**. Beide vaccins bevatten een **niet-replicerend adenovirus** (bij het Janssen COVID-19 Vaccine®: het humane Adenovirus Serotype 26) waarin de gensequentie (DNA) werd ingebracht die codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus.
- Het **vaccinatieschema** bestaat uit **1 dosis** van het vaccin, intramusculair.
- Janssen COVID-19 Vaccine® kan gebruikt worden **vanaf de leeftijd van 18 jaar**.
- **Werkzaamheid**: de **interim-resultaten van een nog lopende fase 3-studie (ENSEMBLE, niet gepubliceerd, situatie op 12/03/21)** wijzen op een beschermingsgraad van ongeveer 67% tegen "matig ernstige tot ernstige/kritische" COVID-19 (gemeten vanaf 14 dagen na de vaccinatie, en met een follow-up van 2 maanden na de vaccinatie). De beschermingsgraad tegen hospitalisatie was > 80 % (zie "Meer details"). De duur van de bescherming is niet gekend.
- **Veiligheid**: Zoals met de andere COVID-19 vaccins zijn lokale reacties (pijn, erytheem, zwelling) en systemische reacties (hoofdpijn, vermoeidheid, koorts) binnen de dagen na de vaccinatie frequent, maar deze verdwijnen snel (zie "Meer details")**.**
- **Voorzorgen**:
  - Bij personen met **immuundeficiëntie** kan het immuunantwoord verminderd zijn.
  - Zoals voor de andere COVID-19 vaccins is er op dit ogenblik onvoldoende ervaring om de werkzaamheid en veiligheid van Janssen COVID19 Vaccine® bij **zwangerschap en borstvoeding** te evalueren. Er zijn ook met dit COVID-19 vaccin op dit ogenblik geen aanwijzingen van een nefast effect bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling, en er zijn op farmacologische en biologische grond geen belangrijke risico's te verwachten. Vanuit het voorzichtigheidsprincipe beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) [Advies nr. 9622, 2021, versie 18/02/21] systematische vaccinatie tegen COVID-19 bij **zwangere vrouwen** niet aan, maar bij individuele afweging (onderliggende risicofactoren voor ernstige COVID-19, groot besmettingsrisico) kan beslist worden om te vaccineren. Bij **borstvoeding** kan vaccinatie gebeuren.
- **Contra-indicaties**: personen met antecedenten van ernstige allergische reactie op één van de bestanddelen (met vooral aandacht voor polysorbaat 80).
- Janssen COVID-19 Vaccine® kan gedurende 3 maanden bewaard worden aan +2° à +8°C.
- Een studie over een vaccinatieschema met 2 doses (ENSEMBLE 2) is lopende, interim-resultaten zijn nog niet bekend (situatie op 12/03/21)

Meer details over werkzaamheid en veiligheid, op basis van de interim resultaten van de fase 3-studie

Met Janssen COVID-19 Vaccine® is een **fase-3 studie (gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd: ENSEMBLE-studie) lopende**, er zijn op dit ogenblik geen resultaten gepubliceerd (situatie op 12/03/21). De **interim-resultaten** van deze studie (gegevens van ongeveer 40.000 deelnemers, met mediane follow-up van 2 maanden na de vaccinatie) hebben geleid tot het toekennen van de "voorwaardelijke vergunning". Voor de details hieronder hebben we ons gebaseerd op deze interim-resultaten, met de FDA als bron ("FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19"; 26/02/21, website FDA)[2].

- **Geïncludeerde personen**: personen van 18 – 100 jaar (mediaanwaarde 52 jaar; 34% ouder dan 60 jaar; 20% ouder dan 65 jaar; 4% ouder dan 75 jaar); 40% van de deelnemers had één of meer co-morbiditeiten. Nagenoeg geen immuungecompromitteerde patiënten geïncludeerd.
- **Werkzaamheid**
  - **Primair eindpunt** was de bescherming tegen symptomatische, "matig ernstige" tot "ernstige/kritische", PCR-bevestigde COVID-19. Dit bij personen zonder evidentie van SARS-CoV-2-infectie vóór de vaccinatie, en gemeten vanaf minstens 14 dagen na de

vaccinatie of vanaf minstens 28 dagen na de vaccinatie (per-protocol analyse).

> De "milde" COVID-19 gevallen werden dus niet opgenomen in het "primair eindpunt". Ter info: er was 1 "mild" geval in de COVID-19 vaccingroep en 3 "milde" gevallen in de placebogroep (gerekend vanaf minstens 14 dagen na de vaccinatie).

  - De **beschermingsgraad "minstens 14 dagen na de vaccinatie"** bedroeg **66,9%** [95%-BI van 59,0 tot 73,4; 116 gevallen op 19.514 personen in de COVID-19 vaccingroep versus 348 gevallen op 19.544 personen in de placebogroep].
  - De **beschermingsgraad "minstens 28 dagen na de vaccinatie"** bedroeg **66,1%** [95%-BI van 55,0 tot 74,8; 66 gevallen op 19.306 personen in de COVID-19 vaccingroep versus 193 gevallen op 19.178 gevallen in de placebogroep].
- Bescherming tegen COVID-19 gerelateerde **hospitalisatie bedroeg 82%** ("minstens 14 dagen na vaccinatie", met 2 gevallen in de vaccingroep en 29 in de placebogroep), en 100% ("minstens 28 dagen na vaccinatie", met 0 gevallen in de vaccingroep en 6 gevallen in de placebogroep). Er waren geen **fatale COVID-19 gevallen** in de vaccingroep, en 7 fatale gevallen in de placebogroep (alle 7 in Zuid-Afrika).
- De bescherming bleek hoger in de VS en Brazilië dan in Zuid-Afrika (primair eindpunt Zuid-Afrika: bescherming van 52% "minstens 14 dagen na de vaccinatie"), waar meer dan 90% van de geanalyseerde virusstalen behoorden tot de Zuid-Afrikaanse variant (B.1.351). De bescherming specifiek tegen "ernstige/kritische" COVID-19 was overal hoger dan 70%, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren zeer breed.
- De gegevens wijzen op een vergelijkbare beschermingsgraad bij verschillende **subgroepen** (in functie van leeftijd, co-morbiditeit, etnische afkomst), al waren er voor bepaalde subgroepen (onder andere 75-plussers) te weinig gevallen om een gefundeerde uitspraak over de beschermingsgraad te doen. Wat de oudere populatie betreft, wijst de fase 1-2a-studie (NEJM[3]) wel op een goede immuunrespons bij de cohort van 65-plussers (gemiddelde leeftijd 70 jaar, range 65-83 jaar).
- De gegevens zijn nog te beperkt om een uitspraak te kunnen doen over bescherming van het vaccin tegen asymptomatische infectie.

- **Ongewenste effecten**
  - **Lokale reacties** (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats; ook erytheem en zwelling) waren frequent. Ze waren frequenter bij de 18-59-jarigen (59,8%) dan bij de 60-plussers (35,4%). Meestal waren deze reacties mild tot matig, traden binnen de 2 dagen na de vaccinatie op en verdwenen na 2 à 3 dagen.
  - **Systemische reacties** (vooral hoofdpijn en vermoeidheid; ook spierpijn, nausea en koorts) waren frequent. Ze waren frequenter bij de 18-59-jarigen (globaal: 61,5%; koorts: 12,8%) dan bij de 60-plussers (globaal: 45,3%; koorts: 3,1%). Meestal waren deze reacties mild tot matig, traden binnen de 2 dagen na de vaccinatie op en verdwenen na 1 à 2 dagen.
  - Van deze bovenstaande lokale en systemische reacties waren er in de vaccingroep 2,2% "**uitgesproken**", versus 0,7% in de placebogroep.
  - Drie "**ernstige" ongewenste effecten** werden door de FDA beschouwd als vaccin-gerelateerd:
    - één "overgevoeligheidsreactie" 2 dagen na vaccinatie, met urticaria en angio-oedeem; deze reactie werd niet als een anafylactische reactie geclassificeerd;
    - één geval van lokale pijn ter hoogte van de injectieplaats dat initieel geëvalueerd was als brachiale neuritis;
    - één geval van veralgemeende reactogeniciteit (optredend 2 dagen na de vaccinatie, met malaise, zwakte, myalgie, kortademigheid, koorts, hoofpijn, tintelingen in de bovenste ledematen).

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. EMA: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu; Product Information (versie 11/03/21), klikhier
2. FDA: "FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19" (document van 26/02/21). Andere nuttige bronnen over het vaccin: Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine (Advisory Committee on Immunisation Practicies, US, MMWR, 02/03/21); https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/reactogenicity.html en https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html (geraadpleegd op 04/03/21); Medical Letter: Treatments considered for COVID-19, Table (08/03/21)
3. Sadoff J, Le Gars M. et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. NEJM, 13/01/21; doi: 10.1056/NEJMoa2034201

Nieuws

COVID-19: ivermectine beïnvloedt ziekteverloop bij milde COVID-19 niet

Er blijft belangstelling bestaan voor het antiparasitaire middel **ivermectine** in de behandeling van COVID-19. Alleen degelijk gerandomiseerd onderzoek kan uitsluitsel geven over zijn werkzaamheid [zie ons Goed om te weten-bericht in Folia januari 2021].

- In **JAMA**[1] verscheen op **4 maart 2021** een **gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie**.
  - De studie (Colombia, n=400) betrof patiënten met PCR-bevestigde COVID-19 en **milde symptomen** (gedefinieerd als: waarbij geen zuurstoftoediening vereist is). De patiënten waren thuis of in het ziekenhuis, en kregen ivermectine (kuur van 5 dagen) binnen de 7 dagen na optreden van de symptomen. Patiënten met leverfunctiestoornissen waren uitgesloten uit de studie.
  - De studie toont **geen voordeel van ivermectine in de tijd tot herstel van de symptomen** (primair eindpunt): 10 dagen versus 12 dagen met placebo (statistisch niet significant). Op dag 21 waren 82% (ivermectinegroep) en 79% (placebogroep) van de patiënten symptoomvrij.
  - In beide groepen werden ongewenste events even frequent gemeld (>75%, vooral hoofdpijn, duizeligheid, diarree).
  - De studie had enkele methodologische tekortkomingen, onder andere het aanpassen van de studie-opzet in de eerste weken van de studie; dit wordt duidelijk uitgelegd in de publicatie.
- Het **Nederlandse SWAB**[2] (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) bespreekt de beschikbare gegevens rond het gebruik van ivermectine bij COVID-19 (met reeds een discussie van de JAMA-studie). SWAB wijst op talrijke andere studies en op meta-analyses met ivermectine bij COVID-19 die niet volstaan om een uitspraak te doen over de werkzaamheid en veiligheid. Het besluit in het document van SWAB (laatst bijgewerkt op 09/03/21) is: "*Op basis van de beschikbare data kan op dit moment geen positief advies worden uitgebracht om ivermectine toe te dienen buiten studieverband omdat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over een positief effect.*"
- De **Amerikaanse FDA** riep op 5 maart 2021, in een boodschap gericht tot het grote publiek, op om ivermectine niet te gebruiken in de preventie of behandeling van COVID-19.
- Ook de **Amerikaanse National Institutes of Health (NIH)** besteden aandacht aan ivermectine bij COVID-19, en besluiten in hun document (laatst bijgewerkt op 11/02/21) dat de gegevens op dit ogenblik onvoldoende zijn om de plaats van ivermectine bij COVID-19 te definiëren.
- Ook het **Europees Geneesmiddelenagentschap EMA** waarschuwt, na een analyse van de beschikbare evidentie, tegen het gebruik van ivermectine ter preventie of behandeling van COVID-19 buiten het kader van klinische studies: zie bericht op website EMA (22/03/21).

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

Specifieke bronnen

1. López-Medina E, López Po et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. A Randomized Clinical Trial. JAMA. Online op 04/03/21. Doi:10.1001/jama.2021.3071

2. https://swab.nl/nl/covid-19 (zoekterm: ivermectine), laatst geconsulteerd op 18/03/21

Nieuws

COVID-19: RECOVERY-studie over colchicine bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 vroegtijdig gestopt

De onderzoekers van de **RECOVERY-studie** meldden op 5 maart 2021 dat de **rekrutering van gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 voor behandeling met colchicine wordt stopgezet**. Een intermediaire analyse toonde **geen voordeel** van colchicine op het primair eindpunt ("mortaliteit na 28 dagen"), en de onderzoekers verwachten geen voordeel bij verdere rekrutering. De RECOVERY-studie is een grootschalige gerandomiseerde studie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 waarin diverse behandelingen worden vergeleken met "usual care". De onderzoekers melden dat de finale resultaten zo snel mogelijk zullen worden gepubliceerd.

In verband met het sterk gemediatiseerde persbericht over de **ColCORONA-studie** is geen nieuws te melden. Het betreft een gerandomiseerde studie naar het effect van colchicine op het optreden van ernstige complicaties bij **niet-gehospitaliseerde COVID-19 patiënten** (zie ons Goed om te weten-bericht in Folia maart 2021). Deze studie is **nog steeds niet peer-reviewed, noch gepubliceerd**. Zodra de resultaten gepubliceerd zijn, komen we terug op deze studie.

We herinneren er aan dat colchicine een geneesmiddel is met **nauwe therapeutisch-toxische marge.** Het kan ernstige ongewenste effecten geven [zie Folia maart 2021 en Repertorium, hoofdstuk 9.3.1.].

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

Nieuws

COVID-19: recente gegevens bevestigen dat er geen plaats is voor azithromycine

Op basis van zijn anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen bestaat er interesse voor azithromycine bij COVID-19. In mei 2020 concludeerde het BCFI dat er op basis van de toen beschikbare, zeer beperkte gegevens geen plaats was voor azithromycine bij COVID-19, noch in de eerste lijn, noch in het ziekenhuis (zie ons Goed om te weten-bericht in Folia mei 2020. **Recente gegevens bevestigen dit.**

- Een **Britse studie (PRINCIPLE), een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd in de eerste lijn**, vond geen voordeel van azithromycine ten opzichte van "usual care" in termen van tijd tot herstel of nood voor hospitalisatie (primaire eindpunten) [The Lancet, online 04/03/21].[1] De studie betrof patiënten met bewezen of (op basis van symptomen) vermoede COVID-19 en met risicofactoren voor ernstig verlopende COVID-19.
- Ook **in het ziekenhuis** is geen plaats voor azithromycine [zie Sciensano, *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium* (versie 09/03/21). Er wordt verwezen naar de **negatieve resultaten met azithromycine in de RECOVERY-studie**, een grootschalige gerandomiseerde studie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 waarin diverse behandelingen worden vergeleken met "usual care" [The Lancet, online 02/02/21].[2] Er was geen voordeel van azithromycine (per os of i.v.) ten opzichte van "usual care" in termen van "mortaliteit na 28 dagen" (primair eindpunt, 22% in beide groepen) of van hospitalisatieduur (10 dagen versus 11 dagen) of het gecombineerd eindpunt van "invasieve beademing of overlijden" (secundaire eindpunten).

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

Specifieke bronnen

1. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet, online op 04/03/21. Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X

2. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2021; 397: 605-12. Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5

Nieuws

COVID-19: profylactisch antipyretica vóór vaccinatie? Geen bewezen voordeel

Het BCFI ontving de vraag of het zinvol is om profylactisch paracetamol of andere antipyretica toe te dienen vóór of op het ogenblik van de vaccinatie tegen COVID-19, ter preventie van post-vaccinale symptomen.

- Preventief toedienen van antipyretica heeft geen bewezen meerwaarde ten opzichte van het geven bij klachten. Het antipyretisch effect treedt snel op na het innemen en de winst is enkel symptomatisch. Het is dan ook de patiënt die oordeelt of hij dit nodig acht.
- In een studie bij kinderen (*The Lancet*, 2009[1]) verminderde profylactische toediening van paracetamol de antilichaamrespons op bepaalde vaccins (10-valent pneumokokkenvaccin, hexavalent vaccin).[1] *The green book* (UK)[2] besluit op basis van deze studie dat routinematige profylactische toediening van antipyretica zoals paracetamol en ibuprofen rond het ogenblik van vaccinatie niet aangewezen is.
- De Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) meldt voor Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna® en Janssen COVID-19 Vaccine® dat het effect op de antilichaamrespons van antipyreticatoediening rond het ogenblik van vaccinatie nog niet gekend is, en raadt routinematige profylactische toediening af.[3]
- In *The green book* (UK) wordt voor COVID-19 Vaccine AstraZeneca® gemeld dat profylactische toediening van paracetamol de immuunrespons op het vaccin niet beïnvloedt.[4] Dit laatste betekent echter niet dat er enig voordeel te verwachten is van profylactische toediening.

Bij optreden van koorts of hoofdpijn na de vaccinatie kan wel een antipyreticum worden gebruikt: paracetamol is daarbij de eerste keuze; ibuprofen of acetylsalicylzuur zijn geen eerstekeuzepreparaten [zie Repertorium, hoofdstuk 8.1.].

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

Specifieke bronnen

1. Prymula R, Siegrist C-A et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. The Lancet 2009;374:1339-20 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61208-3), met editoriaal blz. 1305-6 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61802-X

2. Public Health England. The green book. Vaccine safety and adverse events following immunisation: the green book , chapter 8, laatst bijgewerkt op 20/05/13.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Website CDC, laatst bijgewerkt op 05/03/21

4. Public Health England. The green book. COVID-19: the green book, chapter 14a, laatst bijgewerkt op 12/02/21

Nieuws

COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: risico-batenverhouding blijft gunstig. Zeldzame trombo-embolische events met trombocytopenie vereisen verder onderzoek

Het **Europees geneesmiddelenagentschap EMA** deed een tussentijdse evaluatie van de meldingen van trombo-embolische events na vaccinatie met **COVID-19 Vaccine AstraZeneca® (nu Vaxzevria® genoemd)**: zie website EMA (bericht van 18/03/21). Het EMA besluit dat de risico-batenverhouding van het vaccin gunstig blijft. Het **globale aantal trombo-embolische incidenten** bij de gevaccineerde populatie is **niet groter dan verwacht in de algemene (dus niet gevaccineerde) populatie**. Het is echter niet uit te sluiten dat er een zeer zeldzaam risico is van **trombo-embolische events met trombocytopenie**: gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC) en cerebrale veneuze sinustrombose (CVST); het gaat (16/03/21) over 25 gevallen op ongeveer 20 miljoen vaccindoses. Een oorzakelijk verband tussen deze zeer zeldzame trombo-embolische events en de vaccinatie is op dit ogenblik **niet bewezen**, maar **bijkomend onderzoek en bijkomende evaluaties** worden uitgevoerd.
Aan gevaccineerde personen moet worden uitgelegd dat ze onmiddellijk medische hulp moeten zoeken wanneer ze meer dan 3 dagen na de vaccinatie last krijgen van kortademigheid, pijn op de borst of in de maag, zwelling en kou in een lidmaat, troebel/wazig zicht, meerdere blauwe plekken, bloedingen, persisterende of ernstige hoofpijn. Deze tekenen kunnen wijzen op trombo-embolie, trombocytopenie en/of cerebrale sinustrombose.

Ook de **Wereldgezondheidsorganisatie** besluit in haar bericht van 19 maart dat de risico-batenverhouding van COVID-19 Vaccine AstraZeneca® duidelijk gunstig blijft.

De **Belgische Hoge Gezondheidsraad** (HGR 9626, 19 maart) ondersteunt de conclusies van het EMA en benadrukt de gunstige risico-batenverhouding van COVID-19 Vaccine AstraZeneca®. De HGR beveelt voor alle gevaccineerde personen aan om, ongeacht welk COVID-19 vaccin wordt toegediend, hun gebruikelijke behandeling (inclusief antitrombotische behandeling) voort te zetten, om geen antitrombotische geneesmiddelen preventief toe te dienen in het kader van de vaccinatie, en om vermoede ongewenste effecten te rapporteren (zie verder).

Conclusie van het BCFI. Er zijn op dit ogenblik 4 vaccins tegen COVID-19 beschikbaar (zieRepertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.): alle 4 geven ze (grotendeels) bescherming tegen (ernstige vormen van) COVID-19. De omvang van de pandemie en het potentieel ernstig verloop van COVID-19 maken dat vaccinatie sterk aangewezen is, en uitstel van vaccinatie moeilijk te rechtvaardigen. Het signaal van DIC en CVST vereist verder onderzoek, en het is belangrijk snel meer gegevens te verzamelen die een betere evaluatie van het oorzakelijk verband mogelijk maken. Het is belangrijk vermoede ongewenste effecten te rapporteren, zeker wanneer ze ernstig of onverwacht zijn. In België kan dit via een specifiek online meldingsformulier: zie www.eenbijwerkingmelden.be.

De conclusies van het EMA zijn als volgt.

- De voordelen van COVID-19 Vaccine AstraZeneca® wegen op dit ogenblik van de pandemie, met een nog sterk circulerend virus en met COVID-19 dat zelf trombo-embolische events kan veroorzaken, duidelijk op tegen de ongewenste effecten.
- De verzamelde gegevens over COVID-19 Vaccine AstraZeneca® tonen – globaal gezien – geen toename van het risico van trombo-embolische events. Er waren op 16 maart 469 rapporten van trombo-embolische events op ongeveer 20 miljoen toegediend doses (uit klinische studies en post-marketing opvolging), wat zeker niet hoger is dan men verwacht in de algemene (dus niet gevaccineerde) populatie. *[N.v.d.r.: men moet er wel rekening mee houden dat het niet eenvoudig is om de causaliteit te beoordelen in individuele case-reports, en een causaal verband is slechts zelden met zekerheid vast te stellen. Daarenboven is het onmogelijk om de incidentie van ongewenste effecten te berekenen op basis van spontane meldingen, onder andere door onderrapportering]*.
- Er zijn geen problemen vastgesteld met een bepaalde batch of met bepaalde productie-sites.
- Er kan op dit ogenblik niet uitgesloten worden dat na vaccinatie met COVID-19 Vaccine AstraZeneca® zeer zeldzaam bloedklonters optreden, geassocieerd met trombocytopenie, en al dan niet met bloeding: gedissemineerde intravasculaire coagulatie (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) en cerebrale veneuze sinustrombose (CVST).
  - Het EMA heeft op 16 maart 7 rapporten van DIC en 18 rapporten van CVST ontvangen, dit op ongeveer 20 miljoen toegediende doses van COVID-19 Vaccine AstraZeneca®. Bij 9 personen was de afloop fataal. De meeste gevallen betroffen personen jonger dan 55 jaar en vrouwen, en traden binnen de 14 dagen na de vaccinatie op.
  - CVST en DIC zijn zeldzame events. Zeker in de huidige pandemie, met COVID-19 dat zelf trombo-embolische events kan veroorzaken, is de achtergrondincidentie (de incidentie bij niet-gevaccineerden) moeilijk te schatten. Voor DIC en CVST ziet men, op basis van pre-COVID-19-cijfers, wel een hoger dan verwacht aantal meldingen bij personen jonger dan 50 jaar. In deze leeftijdsgroep zou men binnen de 14 dagen na de vaccinatie voor DIC minder dan 1 geval verwachten, terwijl er 5 gevallen zijn gerapporteerd; voor CVST zou men 1,35 gevallen verwachten, terwijl er 12 gevallen zijn gerapporteerd. Bij personen ouder dan

50 ziet men geen hoger dan verwacht aantal rapporten.

- Het EMA zal bijkomend onderzoek (labo- en klinisch onderzoek) uitvoeren naar dit signaal van DIC en CVST met COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, en zal daar ook de andere COVID-19 vaccins in betrekken. Er zijn op dit ogenblik geen signalen van trombo-embolische events met de andere vaccins.
- Het blijft belangrijk dat zorgverleners en patiënten vermoede ongewenste effecten melden, zeker wanneer ze ernstig zijn, onverwacht zijn (d.w.z. niet in overeenstemming met de informatie in de SKP) of optreden bij kwetsbare groepen. Het EMA roept zorgverleners uitdrukkelijk op om gevallen van trombo-embolische events bij gevaccineerde personen te melden.

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

80+

Bewegingsstoornissen door medicatie

De inname van bepaalde geneesmiddelen kan bewegingsstoornissen en/of dystonieën veroorzaken. Meestal worden ze **veroorzaakt door dopaminereceptorantagonisten**, waaronder antipsychotica en anti-emetica. Vooral ouderen zijn hier gevoelig voor.
Medicatie-geïnduceerde bewegingsstoornissen kunnen worden ingedeeld volgens het tijdstip van optreden na het starten van de medicatie.

1. *Acut*e bewegingsstoornissen die ontstaan binnen minuten of dagen na inname.
2. *Subacute* bewegingsstoornissen die ontstaan na dagen of weken.
3. *Tardieve* bewegingsstoornissen die ontstaan na maanden of jaren gebruik, eventueel zelfs nadat de medicatie reeds gestopt is.

Dit artikel is vooral gebaseerd op “Drug-induced movement disorders” in Australian Prescriber[1].

1. Acute bewegingsstoornissen

Acute bewegingsstoornissen en sommige dystonieën ontstaan binnen minuten tot dagen na de inname van de medicatie.

Acathisie

Acathisie wordt gekenmerkt door motorische onrust waarbij *de patiënt moeilijk kan blijven stilzitten en steeds de drang heeft te bewegen*[4]. Acathisie is meestal een acute bewegingsstoornis maar kan ook optreden als een subacute of tardieve bewegingsstoornis. Acathisie wordt dikwijls miskend en wordt gezien bij het gebruik van:

- dopaminereceptorantagonisten (bv. antipsychotica, anti-emetica)
- selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI’s)
- sommige anti-epileptica.

Acathisie is reversibel en verbetert meestal bij stoppen van de uitlokkende medicatie. Soms worden ter behandeling van acathisie bepaalde geneesmiddelen gebruikt, echter met wisselende werkzaamheid en weinig wetenschappelijk bewijs. Worden daarbij gebruikt: anticholinergica, bèta-blokkers, benzodiazepines, amantadine (niet meer beschikbaar in België) mirtazapine en clonidine.

Tremor

Tremor is een *continue, meestal symmetrische schudbeweging van één of meer lichaamsdelen, veroorzaakt door een onwillekeurige contractie van de spieren*. Dit kan acuut optreden na het starten van medicatie of na verhoging van de dosis. In dit geval is de tremor vaak sneller dan bij, bijvoorbeeld, de ziekte van Parkinson. Een uitzondering - en in feite dus een subacute of tardieve bewegingsstoornis - is tremor door de inname van valproïnezuur/valproaat die ook kan optreden bij een chronische behandeling. Niet-medicamenteuze oorzaken zoals de ziekte van Parkinson, essentiële tremor en hyperthyreoïdie moeten eerst worden uitgesloten. Tremor kan optreden als ongewenst effect van:

- SSRI’s en tricyclische antidepressiva,
- lithium,
- sommige anti-epileptica (vooral valproaat),
- bronchodilatatoren,
- amiodaron,
- immunosuppressiva.

Zie ook het artikel “Tremor van medicamenteuze oorsprong” in Folia januari 2018.

De behandeling bestaat uit het verlagen van de dosis van de uitlokkende medicatie of het overschakelen naar andere medicatie. Indien het noodzakelijk is om de uitlokkende medicatie verder te geven, dienen de risico’s en baten te worden besproken met de patiënt. Indien de medicatie verder wordt gegeven, kan medicatie die voor essentiële tremor wordt gegeven, een gunstig effect hebben (bv. propranolol).

Myoclonieën, spasticiteit en tremor bij het serotoninesyndroom

Zie ook Folia mei 2016, Repertorium Inl.6.2.4. en de Auditorium module “Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen”.

Het serotoninesyndroom ontstaat door een *verhoogde serotonine-activiteit* in het centraal zenuwstelsel. Het kan ernstig zijn, maar mildere vormen komen ook voor. De verschijningsvorm kan erg divers zijn. Typische symptomen zijn psychische stoornissen (agitatie, verwardheid, hypomanie), autonome stoornissen (lage of hoge bloeddruk, snelle hartslag, rillingen, koorts, zweten, mydriasis), bewegingsstoornissen (hyperreflexie, myoclonus, tremor, spasticiteit, ataxie, acathisie) en maag-darmstoornissen (misselijkheid, diarree).

De gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en spasticiteit of rigiditeit overlappen met het maligne antipsychoticasyndroom: het serotoninesyndroom begint echter hyperacuut, veeleer binnen uren dan dagen, en de tekenen van centrale hyperexcitabiliteit zijn meer uitgesproken.

Het serotoninesyndroom wordt meestal veroorzaakt door het combineren van verschillende serotonerge geneesmiddelen (MAO-inhibitoren, SSRI’s, TCA’s, trazodon, sint-janskruid), lithiumzouten, antiparkinsonmiddelen (selegiline, rasagiline), narcotische pijnstillers (tramadol, pethidine, hydromorfon) en dextrometorfan.
Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan als men een ander serotonerg geneesmiddel te snel start na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel[2]. Het is belangrijk om het geneesmiddelvrij interval dat geadviseerd wordt te respecteren. Zeker voor de geneesmiddelen met een langere halfwaardetijd (b.v. fluoxetine) moet de wash-out periode lang genoeg zijn. In zeldzame gevallen wordt het serotoninesyndroom veroorzaakt door overdosering van één serotonerg middel.
Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet de verantwoordelijke medicatie onmiddellijk gestopt worden. Meestal verdwijnen de symptomen binnen de 24 à 48 uur. Bij ernstige symptomen is opname met intensieve ondersteunende zorg noodzakelijk.

Parkinsonisme-hyperpyrexie

Parkinsonisme-hyperpyrexie, ook gekend als akinetische crisis, is een *zeldzame maar potentieel fatale complicatie van de ziekte van Parkinson*: verergering van de verschijnselen van de ziekte van Parkinson, hyperpyrexie, autonome instabiliteit en een verhoogd creatinekinase. Dit wordt meestal gezien wanneer de antiparkinson-medicatie abrupt werd verminderd of gestopt. Het kan ook worden uitgelokt door een infectie of een metabole stoornis.

> De verschijnselen van Parkisonisme-hyperpyrexie overlappen met deze van het maligne antipsychoticasyndroom (zie verder). De behandeling bestaat erin om de antiparkinson-medicatie te herstarten, dikwijls via een duodenale sonde (Duodopa®) vanwege de mogelijk aanwezige dysfagie bij een ernstige crisis. Apomorfine in intermittente injecties of als continu infuus kan nodig zijn bij matig-ernstige gevallen.

Acute dystonie

Dystonie kenmerkt zich door *onwillekeurige aanhoudende samentrekking van een spier of spiergroepen, waarbij draaiende, wringende bewegingen kunnen ontstaan of abnormale pijnlijke houdingen van één of meer lichaamsdelen.*
Acute dystonie ontstaat meestal bij jongere patiënten kort na de inname van een dopaminereceptorantagonist, bv. als anti-emeticum (zoals metoclopramide) of een antipsychoticum.
Acute laryngeale dystonie geeft ademhalingsproblemen die levensbedreigend kunnen zijn en dringende medische zorg behoeven.
Het is belangrijk om de uitlokkende medicatie in de toekomst te vermijden wegens het risico op een nieuwe dystonische reactie.

De volgende acute dystonische verschijnselen kunnen zich voordoen[3].
- **Buccolinguale crisis**: trismus, risus sardonicus, dysarthrie, dysfagie, grimassen, protrusie van de tong.
- **Oculogyre crisis**: spasme van de extraoculaire spieren met meest frequent een opwaartse blik
- **Torticollis**: Abnormale asymmetrische hoofd- of nekhouding
- **Tortipelvische crisis**: abnormale contractie van de buikspieren, heup en pelvische spieren
- **Opisthotonie**: karakteristieke gebogen houding met krommen van de nek
- **Laryngeale dystonie**: dysfonie, stridor
- **Pseudomacroglossie**: patiënt beschrijft het gevoel van zwellen en protrusie van de tong

Als behandeling van acute dystonie wordt de uitlokkende medicatie gestopt en IV of IM een anticholinergicum toegediend. In België zijn op dit ogenblik (2020) geen inspuitbare anticholinergica met centrale werking meer beschikbaar, zodat verwijzing naar een spoedopname vereist is (waar geïmporteerde injecteerbare anticholinergica beschikbaar zijn). Naast de geïnjecteerde medicatie, wordt kortdurend een oraal anticholinergicum toegevoegd.

Rigiditeit en hypertonie bij het maligne antipsychoticasyndroom

Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neuroleptisch syndroom genoemd) is een*potentieel levensbedreigende reactie op (de eventuele combinatie van) klassieke en atypische antipsychotica en andere dopaminereceptorantagonisten*, zoals tetrabenazine *en anti-emetica (bv. metoclopramide) en lithium.* Het syndroom wordt ook beschreven bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren (zie Repertorium Inl. 6.2.5.)
Diagnostische criteria omvatten:

- de inname van een dopamine antagonist of het stopzetten van een dopamine agonist in de laatste 72 uren
- hyperthermie (>38° op tenminste twee tijdstippen)
- rigiditeit, hypertonie
- gewijzigde mentale status
- verhoogde creatinekinase
- autonome instabiliteit
- geen argumenten voor alternatieve oorzaken.

Wanneer het maligne antipsychoticasyndroom wordt vermoed is acute hospitalisatie noodzakelijk.

Naast een verhoogd creatinekinase, vindt men gewoonlijk ook leukocytose, elektrolytafwijkingen, nierinsufficiëntie, gestoorde lever- en stollingstesten.
Andere diagnoses, waaronder het serotoninesyndroom, moeten uitgesloten worden. Het serotoninesyndroom treedt meer acuut op dan het maligne antipsychoticasyndroom. Er is enerzijds meer rigiditeit in het maligne antipsychoticasyndroom, terwijl anderzijds myoclonus, hyperreflexie met clonus en mydriasis frequenter zijn bij het serotoninesyndroom.
De behandeling bestaat uit het onmiddellijk stoppen van de uitlokkende medicatie en ondersteunende therapie (eventueel op intensieve zorgen); het geven van dopaminerge medicatie of subcutane toediening van apomorfine wordt ook gebruikt. Ook benzodiazepines worden toegediend om de rhabdomyolyse te beperken en de rigiditeit te verbeteren.
De meeste episodes lossen op binnen 2 weken. Vermelde mortaliteit varieert tussen 10 à 20 procent[5].

2. Subacute bewegingsstoornissen

Subacute bewegingsstoornissen ontstaan dagen of weken na de inname van medicatie.

Acathisie en tremor bij inname van valproïnezuur/valproaat

Dit zijn meestal acute bewegingsstoornissen (zie hoger) maar ze kunnen soms subacuut zijn.

Tremor, rigiditeit en bradykinesie bij Parkinsonisme

Door medicatie veroorzaakt parkinsonisme wordt typisch *gekenmerkt door bradykinesie* (trage bewegingen)*, rigiditeit en posturale instabiliteit.* Stoppen van de medicatie leidt gewoonlijk tot volledig herstel.
Verschillende geneesmiddelen kunnen parkinsonisme uitlokken:

- dopaminereceptorantagonisten (bv. antipsychotica),
- flunarizine, cinnarizine,
- anti-epileptica (bv. fenytoïne, valproaat, levetiracetam),
- antidepressiva (bv. SSRI's, MAO-inhibitoren),
- lithium,
- bepaalde cytostatica en immunosuppressiva.

In tegenstelling tot de ziekte van Parkinson vertoont medicatie-geïnduceerd parkinsonisme een symmetrisch akinetisch-rigide syndroom, dat zich ontwikkelt over het verloop van dagen, weken tot maanden na inname van de medicatie. Er is weinig effect van klassieke antiparkinsonmiddelen zoals levodopa, dopamine-agonisten, en anticholinerge medicatie.
Ook toxische stoffen kunnen parkinsonisme veroorzaken, onder andere 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), organofosfaten (pesticiden), mangaan, methanol, cyanide, koolstofmonoxide en koolstofdisulfide. In tegenstelling tot medicatie gaat het bij toxische stoffen dikwijls om een irreversibele aantasting van de basale ganglia.

Levodopa-geïnduceerde dyskinesie

Levodopa-geïnduceerde dyskinesie is een frequente oorzaak van dyskinesie (onwillekeurige bewegingen) bij personen met de ziekte van Parkinson. Risicofactoren om dyskinesie te ontwikkelen zijn het ontstaan van de ziekte van Parkinson op jonge leeftijd, hoge doses levodopa, een laag lichaamsgewicht en uitgesproken symptomen op de UPDRS-schaal (internationaal gebruikte lijst om de symptomen van de ziekte van Parkinson in te schalen).

Afhankelijk van de ernst van de dyskinesie, kan de dosis levodopa worden verlaagd met behoud van werkzaamheid. Er moet worden opgemerkt dat milde dyskinesie meestal niet stoort voor het individu en niet interfereert met het functioneren, en daarom is een verandering in de dosis levodopa niet altijd vereist. Amantadine kan ook worden gebruikt (niet meer beschikbaar in België).

3. Tardieve bewegingsstoornissen

Tardieve bewegingsstoornissen treden op na maanden tot jaren gebruik.
Het betreft hier **tardieve dyskinesieën** (typisch orobuccolinguaal), **stereotypieën**, **dystonie** (focaal, segmentaal of gegeneraliseerd), **myoclonus**, **tremor** en **tics**. Ook tardief parkinsonisme kan voorkomen. **Dervingsdyskinesie** kan optreden bij het abrupt stoppen van langdurig gebruikte antipsychotica. In dit geval verdwijnen de dyskinesieën bij het terug innemen van de medicatie. De dosis kan dan geleidelijk worden afgebouwd.
Tardieve medicatie-geïnduceerde bewegingsstoornissen treden op hetzij tijdens de behandeling, hetzij binnen enkele weken na het stoppen van de medicatie. Ze ontstaan in de meeste gevallen pas na een blootstelling van minstens 3 maanden aan de verantwoordelijke medicatie, maar bij 60-plussers soms al na 1 maand.
De meest betrokken geneesmiddelen zijn:

- klassieke of atypische antipsychotica,
- anti-emetica (metoclopramide),
- sommige calcium-antagonisten (cinnarizine en flunarizine).

Tremor bij valproaatinname is meestal een acute bewegingsstoornis(zie hoger) maar kan ook tardief voorkomen.

De behandeling van tardieve bewegingsstoornissen bestaat gewoonlijk uit het stoppen van de verantwoordelijke medicatie. Clonazepam is effectief gebleken, vooral voor myoclonus. Vroeger werden anticholinergica voorgesteld om medicatie-geïnduceerde bewegingsstoornissen te voorkomen of de ernst ervan te verminderen, maar hiervoor bestaat geen wetenschappelijk bewijs. Het terug opstarten van de uitlokkende medicatie of overschakelen op een atypisch antipsychoticum is soms noodzakelijk.

Bronnen

1 Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. Australian Prescriber 2019;42:56-61. Bron: www.nps.org.au/australian-prescriber

2 Lewis K, 0'Day C Dystonic reactions.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB*K531466/* (geraadpleegd op 14/09/2020)

3 Patel J, Marwaha R. Akathisia. [Updated 2020 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519543/ (geraadpleegd op 14/09/2020)

4 Wijdicks EFM Neuroleptic malignant syndrom. UpToDate:https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome (geraadpleegd op 12/08/2020)

Auditorium

Nieuwe FoliaQuiz over reumatoïde artritis

Wil je meer halen uit de Folia? Test je kennis aan de hand van 10 quizvragen!

De nieuwe FoliaQuiz is gebaseerd op het artikel *"De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten"* uit de Folia van oktober 2020.

Wat is het doel van de behandeling bij reumatoïde artritis? Wat is de rol van de verschillende geneesmiddelen? Welke ongewenste effecten kunnen optreden? Waarop moet je letten bij de opvolging? Allemaal nuttige kennis voor huisarts en apotheker!

Deze nieuwe FoliaQuiz is opgebouwd aan de hand van een levensechte casus. Zo leg je nog makkelijker de link met de praktijk.

Totale duur: 30 minuten.
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.
Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie maart 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- COVID-19 vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- fluocinolon
- ranolazine

Nieuwigheden in de oncologie
- axicabtagene ciloleucel

Terug op de markt
- meclozine

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)
- bazedoxifeen
- celiprolol
- miconazol vaginale zachte capsules

Andere wijzigingen
- warfarine
- 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 maart 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 10 maart 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van maart opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

COVID-19 vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®▼

Janssen COVID-19 Vaccine® (▼ hoofdstuk 12.1.1.15.) is het vierde vaccin tegen COVID-19 dat een voorwaardelijke vergunning kreeg [voor meer informatie over voorwaardelijke vergunningen, zie Folia september 2018].
- Janssen COVID-19 Vaccine® (ook aangeduid als Johnson & Johnson-vaccin of Janssen Ad26.COV2.S Vaccine) is een vectorvaccin. Het bevat een niet-replicerend adenovirus (het humane Adenovirus Serotype 26) waarin de gensequentie (DNA) werd ingebracht die codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus.
- **Indicatie (synthese van de SKP)**: preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2, vanaf de leeftijd van 18 jaar.
- Voor meer gegevens over werkzaamheid, veiligheid, contra-indicaties en voorzorgen verwijzen we naar het **Goed om te weten-bericht van 12/03/21**.
- De COVID-19 vaccins zijn niet in de apotheek beschikbaar, maar worden via een parallel circuit verdeeld.
- Toediening en dosering. Het vaccinatieschema bestaat uit 1 dosis van het vaccin, intramusculair. De noodzaak van een latere herhalingsinenting is niet gekend.
- Janssen COVID-19 Vaccine® kan gedurende 3 maanden bewaard worden aan +2° à +8°C.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

fluocinolon (Iluvien®)

Fluocinolon (**Iluvien®,** hoofdstuk 16.10.1), intravitreaal implant, heeft als indicatie de behandeling van visusstoornissen als gevolg van chronisch diabetisch macula-oedeem (DMO) en de preventie van recidief van recidiverende niet-infectieuze uveïtis waarbij het posterieure segment van het oog is aangetast. Het is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Veiligheid
- (Zeer) frequent optredende ongewenste effecten na de ingreep zijn: cataract, verhoogde intraoculaire druk, glaucoom, netvliesloslating, bloedingen, verminderde gezichtsscherpte, 'floaters', oogpijn en oogirritatie. Bij patiënten met uveïtis, ook gezichtsvelddefect, maculaire fibrose, hypotonie van het oog, wazig zien, cellen in de voorkamer, verdichtingen in het glasvocht, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, droge ogen, fotopsie. Migratie of expulsie van het implantaat en endoftalmitis treden zelden op.
- Er is *Risk Minimization Activities* (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.[5]

Kostprijs: een implant kost 6.943€, niet terugbetaald op 1 maart 2021.

ranolazine (Ranexa®)

Ranolazine (**Ranexa®**, hoofdstuk 1.2.4) heeft als indicatie de symptomatische behandeling, in associatie, van stabiele angina pectoris bij onvoldoende werkzaamheid van of intolerantie voor de eerste keuze anti-anginosa (synthese van de SKP). Het is al meerdere jaren in andere landen beschikbaar.[1,2]
Commentaar van het BCFI: Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van ranolazine ongunstig is. De werkzaamheid op de frequentie van angina-pectorisaanvallen is beperkt en het veiligheidsprofiel is onzeker, met in het bijzonder een risico van QT-verlenging en geneesmiddeleninteracties. Dosistitratie is noodzakelijk bij het starten van de behandeling.

Werkzaamheid

- Als toevoeging aan een standaard anti-angineuze behandeling (β-blokker, calciumantagonist, nitraat) toonde ranolazine een beperkte werkzaamheid op de frequentie van angoraanvallen bij patiënten met stabiele angina pectoris: 0,5 aanvallen minder per week.
- De resultaten op de mortaliteit, cardiovasculaire events en levenskwaliteit zijn niet significant.[3]

Een Cochrane systematische review uit 2017 heeft de beschikbare bewijzen verzameld over ranolazine, als add-on therapie of als monotherapie, versus placebo, bij patiënten met stabiele angina pectoris (n = 9975, gemiddelde leeftijd 63 jaar).
- Als toevoeging aan een standaard anti-angineuze behandeling (N = 3, n = 2004, duur tot 3 maanden) vermindert ranolazine in beperkte mate de frequentie van angorepisodes (3,5 episodes per week, in vergelijking met gemiddeld 4 episodes per week met placebo). De resultaten op de andere eindpunten zijn statistisch niet significant (mortaliteit, levenskwaliteit, infarct).
- In monotherapie versus placebo was ranolazine niet werkzaam op de frequentie van angina pectoris, totale of cardiovasculaire mortaliteit, levenskwaliteit, infarct.
- Ongewenste effecten traden frequenter op (RR = 1,50; BI 95% van 1,12 tot 2, follow-upduur 2 weken tot 2 jaar)[3]

Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Ernstige nierinsufficiëntie
  - Matige leverinsufficiëntie
- Ongewenste effecten
  - De ongewenste effecten van ranolazine zijn dosisafhankelijk. De meest frequente (1-10%) zijn: duizeligheid, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, asthenie.
  - Met ranolazine wordt een lichte en dosisafhankelijke QT-verlenging waargenomen [zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes].
- Interacties:
  - Risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* bij associatie met andere geneesmiddelen die eveneens dit risico verhogen [zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes].
  - Ranolazine is een substraat en inhibitor van CYP3A4, CYP2D6 en P-gp [zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.].
  - De gelijktijdige toediening van krachtige inhibitoren van CYP3A4 of van anti-aritmica van klasse Ia of III (disopyramide, sotalol) andere dan amiodaron is gecontra-indiceerd.
- Bijzondere voorzorgen
  - Voorzichtigheid is geboden bij de dosistitratie in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie of lichte leverinsufficiëntie[4]

Dosering: beginnen met 375 mg 2x per dag, en geleidelijk titreren tot maximum 750 mg 2x per dag.

Kostprijs: 68,31€ voor een maand behandeling, niet terugbetaald op 1 maart 2021.

Nieuwigheden in de oncologie

axicabtagene ciloleucel (Yescarta ®▼)

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®▼ , hoofdstuk 13.3.2., weesgeneesmiddel**)** is een zogeheten CAR-T cel immunotherapie (*chimeric antigen receptor T-cells*), op basis van genetisch gemodificeerde T-lymfocyten van de patiënt. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde refractaire of recidiverende lymfomen, na verschillende lijnen systemische therapie (synthese van de SKP). Deze behandeling vereist een complexe en zware procedure voor de patiënt, en moet worden toegediend in een gekwalificeerd centrum. Nauwgezette monitoring door dit centrum gedurende minstens 4 weken na de toediening is noodzakelijk.

Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met die van de zogeheten CAR-T therapieën (hoofdstuk 13.3.2.).
- Er moet bijzondere aandacht besteed worden aan de heel frequente ongewenste effecten (tot 90% van de patiënten), die zeer vaak ernstig (56% van de patiënten) en fataal kunnen zijn: cytokine-release-syndroom, encefalopathie en infecties.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.[6]

Kostprijs: 21.200€ voor 40 tot 200 x 10^6 cellen, terugbetaald in op 1 maart 2021.

Terug op de markt

meclozine (Agyrax®)

Meclozine (**Agyrax® hoofdstuk 12.4.1.2**), een sederend H_1-antihistaminicum, is terug op de markt. Het behoort tot de behandelingsopties voor de symptomatische behandeling van bewegingsziekte. Het kan ook gebruikt worden bij zwangerschapsnausea en -braken (*off-label* gebruik).

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

bazedoxifeen (Conbriza®)

Bazedoxifeen (**Conbriza®**, hoofdstuk 9.5.3), gebruikt bij postmenopauzale osteoporose, is uit de markt genomen. Wanneer men een selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM) wenst te gebruiken, is raloxifeen een alternatief. Voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose, zie hoofdstuk 9.5.

celiprolol (Selectol®)

Celiprolol (**Selectol®**, hoofdstuk 1.5), gebruikt voor de behandeling van hypertensie en angina pectoris, is uit de markt genomen. Er zijn andere β-blokkers beschikbaar [zie hoofdstuk 1.5].

miconazol vaginale zachte capsules (Gyno-Daktarin® vag. zachte caps.)

Miconazol als **vaginale zachte capsules** (ovules) (**Gyno-Daktarin® vag. zachte caps.**, hoofdstuk 6.1.1), gebruikt voor de behandeling of de preventie van vulvovaginale candidose, is uit de markt genomen. De vaginale crème blijft beschikbaar. Er zijn andere azoolderivaten beschikbaar in deze vorm [zie hoofdstuk 6.1.1]. Voor de behandeling en de preventie van vulvovaginale candidose, zie de BAPCOC-richtlijnen.

Andere wijzigingen

warfarine (Marevan ®)

Sinds 1 maart 2021 wordt **Marevan®** (nieuwe verpakking van 60 tabletten) opnieuw terugbetaald. De publieksprijs bedraagt 7,57€ per doos, terugbetaald in categorie b, wat een prijsvermindering per tablet inhoudt ten opzichte van de vroegere verpakking van 25 tabletten.

Medische noodprogramma's

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

- Dapagliflozine (Forxiga® , hoofdstuk 5.1.8.) en venetoclax (Venclyxto®▼, hoofdstuk 13.4.) werden door het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van een medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:Forxiga®, Venclyxto®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 4 maart 2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 4 maart 2021
- Martindale, laatst geraadpleegd op 4 maart 2021

Specifieke bronnen

1 Ranolazine-Angor stable, La Revue Prescrire, maart 2009 ; 29(305) :168-71

2 Ranolazine, Scottisch Medicines Consortium, november 2012.https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ranolazine-ranexa-irp-56509/

3 Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD011747. DOI: 10.1002/14651858.CD011747.pub2. Laatst geraadpleegd op 10 maart 2021.

4 Ranexa®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

5 Iluvien®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

6 Yescarta®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

Geneesmiddelenbewaking

Pericarditis door geneesmiddelen

Een pericarditis is een ontsteking van het hartzakje, een dubbel vlies dat het hart omsluit. Als ook de hartspier is aangetast, spreekt men van myopericarditis. In veel gevallen hoopt zich een kleine hoeveelheid vocht op tussen de twee lagen van het hartzakje. In zeldzamere gevallen is er sprake van een harttamponade (een opstapeling van een grote hoeveelheid vocht of snelle opstapeling van vocht die druk uitoefent op het hart, en levensbedreigend kan zijn).
In 80 à 90% van de gevallen van pericarditis kan geen oorzakelijke factor worden geïdentificeerd, en wordt aangenomen dat er een **virale oorzaak** is.
Andere mogelijke oorzaken van acute pericarditis zijn: een bacteriële infectie (waaronder tuberculose), een auto-immuunziekte, een tumor, een metabole oorzaak (nierinsufficiëntie, hypothyreoïdie,...), radiotherapie.
Ook **bepaalde geneesmiddelen** kunnen pericarditis veroorzaken. In een recent artikel van *La Revue Prescrire*[1] worden de geneesmiddelen opgelijst waarvoor pericarditis werd beschreven. Vooral antitumorale middelen en middelen die het immuunsysteem onderdrukken of stimuleren zijn in verband gebracht met pericarditis. Het gaat voor de meeste geneesmiddelen om een (zeer) zeldzaam ongewenst effect. Gezien het vaak gaat om case-reports, is het niet mogelijk de incidentie te schatten of te bepalen.
Onderstaande tabel geeft een overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met pericarditis.
In geval van pericarditis moet men rekening houden met een mogelijke medicamenteuze oorzaak en, indien mogelijk, het verdachte geneesmiddel vervangen door andere medicatie. Een causaal verband is soms moeilijk vast te stellen, bijvoorbeeld wanneer het gaat om een anti-infectieuze behandeling, aangezien ook sommige infecties (bv. tuberculose) pericarditis kunnen veroorzaken.

Tabel. Belangrijkste geneesmiddelen waarvoor pericarditis werd beschreven

- Verschillende antitumorale middelen, onder andere proteïnekinase-inhibitoren en immuuncheckpoint-inhibitoren.

  - ALK tyrosinekinase-inhibitoren: ceritinib (4,2% patiënten ontwikkelden een pericarditis versus 2,3% in een controlegroep), maar ook alectinib, crizotinib.
  - BCR-ABL tyrosinekinase-inhibitoren: o.a. bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib.
  - Immuuncheckpoint-inhibitoren (o.a. nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab).
  - Alkylerende middelen: busulfan, cyclofosfamide.
  - Antimetabolieten: azacitidine, clofarabine, cytarabine (ook gevallen van myopericarditis), fluorouracil en diens prodrug capecitabine.
  - Anthracyclines: daunorubicine, idarubicine (ook gevallen van myopericarditis).
  - Proteasoominhibitoren: bortezomib, carfilzomib.
  - Andere: docetaxel (ook gevallen van myopericarditis), trastuzumab.

- Immunosuppressiva: interferon-alfa, leflunomide en zijn actieve metaboliet teriflunomide, methotrexaat (op 176 patiënten met reumatoïde artritis waren er 3 met pericarditis), natalizumab, de TNF-remmers infliximab, certolizumab en etanercept.
- Anti-infectieuze middelen: tetracyclines, zoals minocycline, isoniazide, ribavirine.
- Antipsychotica (zelden): vooral clozapine, nog meer zeldzaam met olanzapine, quetiapine.
- Ergotderivaten: bromocriptine, cabergoline (fibroses, zie ook Folia juni 2007).
- Mesalazine en sulfasalazine.
- Anticoagulantia (zelden), met pericardiale bloedingen (incidentie geschat op 0,02%).
- Andere: dantroleen, methyldopa, tenecteplase.

Specifieke bronnen

1 Péricardites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2020;40: 665-9

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.