FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

COVID-19 vaccin van AstraZeneca en trombo-embolische events met trombocytopenie: nieuw advies EMA + in België gedurende 1 maand geen toediening bij personen jonger dan 56 jaar

COVID-19 vaccin van AstraZeneca en trombotische events met trombocytopenie: bijkomende informatiebronnen

COVID-19 vaccins: bij welke allergieën zijn bijkomende voorzorgsmaatregelen vereist?

COVID-19: de Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om zwangere vrouwen prioritair te vaccineren

COVID-19 vaccin van Janssen: België start met gebruik, EMA evalueert risico van trombotische events met trombocytopenie

COVID-19 vaccin van AstraZeneca: in België nu enkel nog vanaf de leeftijd van 41 jaar, maar geen leeftijdsbeperking voor wie reeds 1ste dosis kreeg

Stopzetting van de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vanaf 2022

FOCUS

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Sommige geneesmiddelen-geïnduceerde huidreacties kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit. In dit artikel bespreken we de belangrijkste ernstige huidreacties door geneesmiddelen (*severe cutaneous adverse reactions* of SCARs). Snel herkennen van de huidreactie en onmiddellijk stoppen van het verdachte geneesmiddel zijn essentieel.

Geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose

Wanneer leverlijden geëvolueerd is tot cirrose kan de afbraak van geneesmiddelen verstoord zijn. Sommige misvattingen daaromtrent worden in deze tekst besproken.

AUDITORIUM

Een nieuwe MedicatieQuiz – Interactiespecial

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- semaglutide oraal (Rybelsus®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)
- voretigeen neparvovec (Luxturna®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- acalabrutinib (Calquence®▼)
- brigatinib (Alunbrig®,▼)
- cemiplimab (Libtayo®,▼)
- larotrectinib (Vitrakvi®,▼)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- capsicum (Thermo Cream®)
- estradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprofen (Pranox®)
- oraal levend vaccin tegen buiktyfus (Vivotif®)

Andere wijzigingen

- Budesonide inhalatiepoeder (Pulmicort®Turbohaler)
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma voor gebruik in schrijnende gevallen

GENEESMIDDELENBEWAKING

Droge ogen door geneesmiddelen

Heel wat geneesmiddelen, zowel oftalmologische als systemische, kunnen droge ogen veroorzaken of verergeren. Wanneer de oorzaak van de droge ogen niet kan worden aangepakt, kan het gebruik van kunsttranen (bij voorkeur zonder bewaarmiddel) nuttig zijn.

Nieuws

Deze maand in de Folia

Deze maand bespreken we de belangrijkste types van ernstige huidreacties door geneesmiddelen (SCARs). SCARs zijn zeldzaam, maar kunnen zeer ernstig verlopen en het verdachte/oorzakelijke geneesmiddel moet onmiddellijk gestopt worden.

We beschrijven ook de geneesmiddelen die droge ogen kunnen veroorzaken, zowel bij lokaal (oogdruppels) als bij systemisch gebruik.

Verder bespreken we het gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose, en een aantal misvattingen die hierover bestaan.

Zoals we nu al meer dan een jaar doen, geven we ook deze maand een COVID-19 update, met o.a. aandacht voor de trombotische events in combinatie met trombocytopenie die gezien werden met het AstraZeneca-vaccin, en voor de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens de COVID-19 vaccins toe te dienen. Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”.

Focus

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen (in het Engels *severe cutaneous adverse reactions* of SCARs) kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit. We bespreken in dit artikel de belangrijkste types SCARs (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis), met telkens een vermelding van de geneesmiddelen die meest in verband zijn gebracht met de desbetreffende SCAR. We bespreken ook de essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit door SCARs te beperken of te voorkomen, en langetermijngevolgen tegen te gaan: snel herkennen van het probleem, identificeren en stoppen van het verdachte geneesmiddel, en nooit meer opnieuw toedienen van het betreffende geneesmiddel.

Belangrijkste types SCARS

In dit artikel beperken we ons tot de belangrijkste types van ernstige huidreacties door geneesmiddelen (in het Engels *severe cutaneous adverse reactions* of SCARs)

- Stevens-Johnson syndroom (SJS).
- Toxische epidermale necrolyse (TEN, synoniem: Lyell-syndroom).
- DRESS-(*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)-syndroom; synoniem: (*drug-induced*) *hypersensitivity syndrome*.
- Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis *(acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP).

De bespreking hieronder is gebaseerd op een overzichtsartikel in *The Lancet* (2017)[1]. Het *Lancet*-artikel gaat ook gedetailleerd in op de diagnose, de genetische factoren, de immunologische mechanismen en de behandeling, maar dit valt buiten het kader van dit artikel. In de "Supplementary appendix" zijn foto's van de verschillende SCAR's gepubliceerd.

Algemeen

- **Epidemiologie**: SCARs zijn zeldzaam, maar zeker SJS, TEN en DRESS kunnen levensbedreigend zijn en gepaard gaan met ernstige, chronische gevolgen. De incidentie van SJS en TEN wordt geschat op 2 gevallen per miljoen personen per jaar. De incidentie van DRESS bij nieuwe gebruikers van bv. anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenytoïne, lamotrigine) wordt geschat op 1 geval per 1.000 à 1 geval per 10.000 per jaar.
- De meest SCARs zijn in verband gebracht met een beperkt aantal geneesmiddelen. We vermelden in dit artikel, op basis van de "Supplementary appendix" bij het artikel in *The Lancet*, de "**hoogrisicogeneesmiddelen**" (voor SJS en TEN , en voor AGEP; gebaseerd op resultaten van patiënt-controle onderzoeken) en de "**geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**" (voor SJS en TEN, voor DRESS en voor AGEP; gebaseerd op case-reports en case series in de literatuur, en op waarschuwingen van het Europees geneesmiddelenbureau EMA en de Amerikaanse *Food and Drug Adminstration* FDA).

  De geneesmiddelen waarvoor in België een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) met betrekking tot het risico van SCARs werd rondgestuurd (periode 2011- maart 2021) zijn, wanneer ze nog niet vermeld waren, toegevoegd bij de "geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico".

- **Risicofactoren**: onderliggende aandoeningen (o.a. HIV-infectie, systemische lupus erythematodes) en genetische factoren (onder andere de aanwezigheid van bepaalde HLA-allelen) worden beschouwd als risicofactoren voor SCARs. Voor carbamazepine en oxcarbazepine, abacavir, en allopurinol wordt in de SKP's expliciet aanbevolen om (bij bepaalde bevolkingsgroepen) te screenen voor dragerschap van specifieke HLA-allelen alvorens een behandeling te starten.

- Voor **carbamazepine en oxcarbazepine,** fenytoïne en lamotrigine blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*1502-allel dan bij personen die geen drager zijn. Dragerschap komt enkel voor bij personen van Aziatische oorsprong. In de SKP van de specialiteiten op basis van carbamazepine en oxcarbazepine wordt aangeraden om waar mogelijk te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel bij patiënten van Han-Chinese en Thaise herkomst alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21). In de SKP's van de specialiteiten op basis van fenytoïne en lamotrigine wordt geen melding gemaakt van pro-actieve screening (situatie op 24/03/21).
- Voor **abacavir** blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*5701-allel. In de SKP van de specialiteiten op basis van abacavir wordt aangeraden om alle patiënten te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5701- allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21).
- Voor **allopurinol** blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*5801-allel. In de SKP van de specialiteiten op basis van allopurinol wordt aangeraden om bij patiënten van Han-Chinese, Koreaanse en Thaise herkomst te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5801- allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21).

Steven-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

- **Karakteristieken.**
  - SJS en TEN zijn beide varianten van epidermale necrolyse. Ze onderscheiden zich naargelang het percentage van het lichaamsoppervlak dat getroffen is door huidloslating: < 10 % voor SJS, > 30 % voor TEN. Bij een huidloslating van 10 tot 30% spreekt men van een intermediaire vorm "SJS-TEN".
  - De huidreacties betreffen samenvloeiend erytheem, blaren en huidloslating (Nikolsky fenomeen), met aantasting van de mucosa. De huidreacties worden frequent voorafgegaan door achteruitgang van de algemene toestand, koorts, influenza-achtige symptomen, symptomen ter hoogte van de ogen, neus, keel en oren, en pijn ter hoogte van de huid. [N.v.d.r.: deze algemene symptomen kunnen in het begin weinig uitgesproken zijn.] Merkers van lever- en nierschade kunnen stijgen, en necrose van long- en maagdarmepitheel kan optreden.

- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - In ongeveer **70% van de gevallen van SJS en TEN wordt een oorzakelijk geneesmiddel geïdentificeerd**. In 15% van de gevallen wordt een medicamenteuze oorzaak onwaarschijnlijk geacht. Infectie met *Mycoplasma pneumonia* is eveneens geassocieerd met SJS en TEN, vooral bij kinderen.
  - Interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen: 4 à 28 dagen.
  - **Hoogrisicogeneesmiddelen**:
    - allopurinol;
    - de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en lamotrigine [**nota**: voor lamotrigine werden in Folia januari 2020 een aantal maatregelen vermeld om het risico van ernstige huidreacties te voorkòmen (bv. dosis slechts geleidelijk verhogen, ook na een onderbreking)];
    - NSAID's van de oxicamgroep (meloxicam, piroxicam, tenoxicam);
    - sulfamiden: co-trimoxazol; sulfadiazine; sulfasalazine;
    - sertraline;
    - diverse: efavirenz; etravirine; nevirapin
  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: ambroxol en broomhexine [zie ook Folia juli 2015], atazanavir, atezolizumab, bendamustine, bortezomib, bumetanide, capecitabine, doxycycline, epoëtines, febuxostat, galantamine, gejodeerde contrastmiddelen; ipilimumab, lenalidomide, levetiracetam, modafinil, moxifloxacine, nivolumab, pantoprazol, paracetamol, pembrolizumab, rituximab [n.v.d.r.: ook meldingen met perampanel. Er wordt vermoed dat het verhoogde risico met paracetamol eerder zou kunnen verklaard worden doordat paracetamol werd ingenomen bij het optreden van de eerste symptomen (pijn, koorts) van SJS of TEN.].

- **Aanpak**
  - SJS en TEN zijn urgenties, met nood voor dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis (intensievezorgen-afdeling, brandwondencentrum). De aanpak is vooral symptomatisch en ondersteunend, met gespecialiseerde wondzorg.
- **Prognose**
  - Het mortaliteitsrisico bedraagt in de acute fase minstens 10% voor SJS, en ongeveer 40% voor TEN.

    - Globaal, voor beide aandoeningen, werd in Europa een acute-fase mortaliteit in het ziekenhuis berekend van 22%. De mortaliteit is hoger bij patiënten met maligniteiten [n.v.d.r.: gevorderde leeftijd verhoogt ook het risico van overlijden).
    - Na 1 jaar werd een globale mortaliteit voor SJS en TEN berekend van 34% (24% voor SJS en 49% voor TEN).

  - De langetermijngevolgen treffen vooral de huid, de ogen, de longen, de mond en tanden, en de genitaliën. Psychiatrische gevolgen zijn o.a. PTSD (post-traumatisch stress syndroom). [N.v.d.r.: het is belangrijk om eventuele oogschade in een vroeg stadium te diagnosticeren en te behandelen. Anders is er risico van synechieën (verklevingen tussen aangrenzende oogstructuren), die kunnen leiden tot onomkeerbare blindheid.]

DRESS-(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)-syndroom

- **Karakteristieken.**
  - DRESS omvat heterogene klinische symptomen, bestaande uit orgaanaantasting (vooral de lever), al dan niet met huidreacties (maculo-papuleuze rash, erythrodermie, faciaal oedeem en oedeem ter hoogte van de extremiteiten, purpura, pustels en soms focale mucosa-aantasting), en biologische afwijkingen (o.a. eosinofilie). De prodromale fase (met koorts, lymfadenopathie, influenza-achtige symptomen, brandende pijn, jeuk) kan tot 2 weken voor de huidreacties optreden. DRESS-syndroom kan leiden tot reactivatie van bepaalde herpesvirussen [n.v.d.r.: tot zelfs maanden nadien].

> Bij meer dan 80% van de patiënten is de **lever** aangetast (vooral cytolyse, soms cholestase of beide, en zelden fulminant leverfalen) Ook de **nieren** (interstitiële nefritis), **longen** (dyspnoe, hoest, eosinofiele pneumonitis, zelden respiratoir falen) en het **hart** (myocarditis, pericarditis) kunnen aangetast zijn. Zelden zijn er neurologische of musculaire stoornissen.

- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - Het interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen bedraagt 2 tot 6 weken.
  - Er worden in het Lancet-artikel geen “hoogrisicogeneesmiddelen” gedefinieerd.
  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: abacavir; allopurinol; amitriptyline; bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, gabapentine, lamotrigine, zonisamide, n.v.d.r.: ook meldingen met perampanel); bepaalde antibiotica (amikacine, cefepim, co-trimoxazol, minocycline, streptomycine, vancomycine); bendamustine; bosentan; dapson; febuxostat; gejodeerde contrastmiddelen; (hydroxy)chloroquine; ibuprofen; leflunomide; modafinil; nevirapine; olanzapine; omeprazol; prasugrel; regorafenib; sulfasalazin
- **Aanpak**
  - DRESS-syndroom is een urgentie, met nood voor dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis. De aanpak is vooral symptomatisch en ondersteunend, met de nodige huidzorg.
- **Prognose**
  - Het mortaliteitsrisico bedraagt in de acute fase 5 à 10%, vooral door letsels aan het hart of de longen en ernstige hematologische afwijkingen.
  - De incidentie van langetermijngevolgen (vooral auto-immuunziekten) wordt geschat op 11,5%.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP)

- **Karakteristieken.**
  - Talrijke kleine, vooral niet-folliculaire steriele pustels die ontstaan op een onderliggend uitgebreid oedemateus erytheem, soms neigend tot erythrodermie. Huidplooien (oksels, lies), romp en bovenste extremiteiten worden eerst aangetast. De huidreacties treden op gelijktijdig met hoge koorts en leukocytose. Zelden is er ook aantasting van de orale mucosa en van orgaanaantasting (vooral lever, nieren en longen).
- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - Het interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen bedraagt 2 tot 11 dagen.
  - **Hoogrisicogeneesmiddelen**:
    - antibiotica: aminopenicillines (amoxicilline), de chinolonen, de antibacteriële sulfamiden, de macroliden;
    - (hydroxy)chloroquine;
    - diltiazem;
    - terbinafine.
  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: allopurinol, ambroxol en broomhexine [zie ook Folia juli 2015], cetirizine en levocetirizine, flucloxacilline, galantamine, gejodeerde contrastmiddelen, hydroxyzine, paracetamol [n.v.d.r.: het is niet uit te sluiten dat het verhoogde risico met paracetamol eerder zou kunnen verklaard worden doordat paracetamol werd ingenomen bij het optreden van de eerste symptomen (pijn, koorts) van AGEP].
- **Prognose en aanpak**
  - AGEP is meestal voorbijgaand en goedaardig, maar aanpak door een ervaren team is aangewezen wanneer er sprake is van uitgebreide of ernstige orgaanaantasting. Er zijn geen langetermijngevolgen beschreven.

Wat zijn de essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit door SCARs te beperken of voorkomen, en langetermijngevolgen tegen te gaan?

- Snel herkennen en diagnosticeren van het **type SCAR**.
- Identificeren en onmiddellijk stoppen van het **verdachte/oorzakelijke geneesmiddel**. Voor de identificatie zijn het ogenblik van starten van het geneesmiddel en het ogenblik van optreden van de eerste symptomen belangrijk. Let op: een geneesmiddel met lange halfwaardetijd dat gestopt werd vóór de start van de symptomen, moet ook nog verdacht worden.
- **Niet meer opnieuw toedienen** van het verdachte geneesmiddel.

Specifieke bronnen

1 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (Seminar)*The Lancet* 2017;390:1996-2011 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6) + Supplementary appendix

Focus

Geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose

In de Inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt het belang van leverlijden besproken, als factor waarmee moet rekening worden gehouden bij de aanpassing van de dosering (zie Inl. 6.1.2.2.). Door de reservecapaciteit van de lever om geneesmiddelen te metaboliseren, is aanpassing van de dosering meestal slechts nodig wanneer het leverlijden geëvolueerd is tot cirrose. Bij bestaan van levercirrose treden inderdaad belangrijke veranderingen op in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen.

- **Wijzigingen in de farmacokinetiek** betreffen vooral een verminderde metabole capaciteit met verlengde halfwaardetijd en een afgenomen eerstepassage-effect t.h.v. de lever tot gevolg (wat belangrijk is voor oraal toegediende geneesmiddelen; voor prodrugs, bv. codeine en clpidogrel, kan het verminderde eerstepassage-effect leiden tot verminderde plasmaconcentraties.. De vermindering van de nierfunctie die meestal optreedt bij vergevorderde cirrose, zal de excretie van renaal geklaarde geneesmiddelen tegengaan.
- **Wijzigingen in de farmacodynamie** zijn onder andere een veranderde gevoeligheid van de eindorganen, bijvoorbeeld door een toename van het aantal receptoren of van de affiniteit voor de receptoren. Een verhoogde gevoeligheid betekent dat voor dezelfde concentratie van een geneesmiddel, de kans bestaat op een meer uitgesproken gewenst effect of een verhoogd risico op een ongewenst effect. Patiënten met cirrose kunnen daardoor overdreven reageren op bv. NSAID's, middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem, opioïden en psychofarmaca.
- Meer complexe farmacokinetische en farmacodynamische stoornissen ontstaan door een laag albuminegehalte bij cirrose. Dit leidt immers tot een hogere vrije fractie van geneesmiddelen die aan albumine gebonden zijn.

Het gevolg van deze veranderingen kan sterk verschillen van geneesmiddel tot geneesmiddel. Ze kunnen leiden tot een verhoogd risico van ongewenste effecten (bv. door NSAID's, middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem, opioïden of psychofarmaca, met name sedativa). In tegenstelling tot wat geldt voor de renale klaring is er geen meting die toelaat de leverklaring van geneesmiddelen te voorspellen. De ernst van de levercirrose wordt vaak uitgedrukt als Child-Pugh-score, maar deze score geeft geen betrouwbare inschatting van de mate waarin de leverklaring van geneesmiddelen vermindert.

De **Child-Pugh-score** (of Child-Turcotte-Pugh-score) werd ontwikkeld om het operatierisico in te schatten bij een ingreep op de slokdarm bij een cirrosepatiënt met bloedende slokdarmvarices. Later werd deze score breder gebruikt om de ernst van het leverlijden bij cirrose uit te drukken. Deze score wordt berekend op basis van het gehalte aan bilirubine en albumine, de INR, en het bestaan van ascites en encefalopathie. Bij een score van 5-6 spreekt men van "lichte cirrose" (klasse A), bij 7-9 van "matige cirrose" (klasse B), bij 10-15 van "ernstige cirrose" (klasse C). Klasse A-levercirrose verloopt subklinisch; vanaf klasse B-levercirrose treden symptomen op en zijn afwijkende bloedwaarden meetbaar.

In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*[1] verscheen onlangs een overzicht over het risico van ongewenste effecten van geneesmiddelen bij de patiënt met levercirrose. Daarin worden een vijftal misvattingen omtrent het gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose aangehaald.

- **Misvatting 1: "*Schrijf NSAID's voor, vermijd paracetamol*".**
  - Dit is niet correct. NSAID'S moeten vermeden worden bij patiënten met levercirrose wegens het risico van acute nierfunctiestoornissen en bloedingen.
  - Paracetamol mag wel gebruikt worden in de normale dosering. Indien naast de levercirrose ook chronisch alcoholmisbruik of ondervoeding bestaat, moet de dosis wel beperkt worden tot maximaal 2 g paracetamol per dag [*n.v.d.r.*: niettegenstaande de auteurs van het artikel in *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een normale dosering paracetamol voorstellen, is men bij patiënten met levercirrose toch best voorzichtig, en wordt een maximale dosering van 1 à 2 gram paracetamol per dag ook aangehouden in afwezigheid van alcoholisme of ondervoeding.].
- **Misvatting 2: "*Leverbeschadiging door geneesmiddelen komt vaker voor bij levercirrose*".**
  - Dit is niet correct. Het is voor de meeste geneesmiddelen niet bewezen dat patiënten met levercirrose gevoeliger zijn voor geneesmiddelen-geïnduceerde leverschade, . Uiteraard kunnen de gevolgen wel ernstiger zijn wanneer geneesmiddelen-geïnduceerde leverschade zich voordoet bij een patiënt met levercirrose. Sommige tuberculostatica zijn hier wél een uitzondering: bij levercirrose kan leverschade sneller optreden.
- **Misvatting 3: "*Renaal geklaarde geneesmiddelen zijn per definitie veilig*".**
  - Dit is niet correct. Bij veel patiënten met levercirrose is ook de nierfunctie aangetast. Zeker bij vergevorderde levercirrose dient dan ook de dosering van geneesmiddelen die vooral renaal geklaard worden, verlaagd te worden. De klassieke testen

(creatinineklaring) onderschatten om verschillende redenen (onder andere de verminderde creatinineproductie door de vermindering van de spiermassa bij gevorderde cirrose, en de verminderde creatinineproductie in de lever) de aantasting van de nierfunctie bij patiënten met levercirrose. [*N.v.d.r.*: voor de specialiteiten met symbool of in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium moet de SKP worden geraadpleegd in verband met de nood voor dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie, zie Inl.2.3.].

- **Misvatting 4: "*Behandeling met metformine moet gestopt worden*".**
  - Dit is niet correct. Alleen als bij (ernstige) levercirrose ook nierinsufficiëntie bestaat, verhoogt het risico op lactaatacidose door metformine. Bij minder ernstige levercirrose is er geen reden om metformine te stoppen.
- **Misvatting 5: "*Patiënten met levercirrose hebben geen antistolling nodig*".**
  - Dit is niet correct. Patiënten met levercirrose hebben door afwijkingen in de hemostase een fragiele hemostatische balans. Zeker bij ernstige levercirrose kan niet alleen bloeding maar ook trombose optreden. Wel is het zo dat de regeling van de antistolling bij patiënten met levercirrose moeilijker is, en dit geldt voor alle antistollingsmiddelen. Starten met een lagere dosis van de vitamine K-antagonist of de DOAC is aangewezen. Heparines met laagmoleculair gewicht in een tweemaal daagse dosering zijn een veiligere keuze, omdat ze niet door de lever worden afgebroken. Bij patiënten met levercirrose die ook nierfunctiestoornissen vertonen, moet de dosering van de heparines wel aangepast worden.

Conclusie

De patiënt met levercirrose is fragiel en moet met de nodige voorzorgen behandeld worden. De aanpassing van de dosering van geneesmiddelen bij levercirrose is echter complex, en er zijn geen regels die gelden voor alle geneesmiddelen. Op de vrij toegankelijke website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl vindt men voor een 300-tal geneesmiddelen in detail de informatie over dosisaanpassing bij cirrose. In de SKP's is de terminologie in verband met het vermelden van levercirrose in de rubriek "Contra-indicaties" en in andere rubrieken meestal onduidelijk ("leverlijden", "gestoorde leverfunctie", "leveraandoening"…). Wat betreft het vermelden van leverlijden of levercirrose als contra-indicatie in het Repertorium, en de mogelijke tegenspraak tussen de SKP's en bronnen zoals de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, zie Repertorium, Inleiding 2.3.

Specifieke bronnen

1 Weersink RA, Drenth JPH, ter Borg F et al. Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4952

Nieuws

COVID-19 vaccin van AstraZeneca en trombo-embolische events met trombocytopenie: nieuw advies EMA + in België gedurende 1 maand geen toediening bij personen jonger dan 56 jaar

Kernboodschappen

- Volgens het **Europees geneesmiddelenagentschap EMA** (bericht van 07/04/21)[1] en de **Wereldgezondheidsorganisatie** (bericht van 07/04/21)[2] kan niet uitgesloten worden dat het COVID-19 vaccin van AstraZeneca (Vaxzevria®, vroeger COVID-19 Vaccine AstraZeneca® genoemd) zeer zelden trombo-embolische events veroorzaakt die gepaard gaan met trombocytopenie. Het EMA herhaalt wel zijn standpunt van 18 maart (zie Folia april 2021) dat de globale risico-batenverhouding van het AstraZeneca-vaccin gunstig blijft, en het EMA stelt geen leeftijdsgrens waaronder of waarboven het vaccin niet mag gebruikt worden. Ook zijn er door het EMA geen risicogroepen te definiëren waarvoor het risico van deze zeldzame trombo-embolische events met trombocytopenie groter zou zijn. Zie verder voor enkele details.
- In vele landen werd of wordt beslist om het AstraZeneca-vaccin enkel nog toe te dienen aan de oudere populatie (leeftijdsgrens variërend van land tot land), aangezien de meeste events zijn gerapporteerd bij personen jonger dan 60 jaar. In **België** werd op 7 april beslist om gedurende één maand het AstraZeneca-vaccin enkel toe te dienen aan personen van 56 jaar of ouder, dit in afwachting van nieuwe gegevens en verdere evaluatie. Er zal over een maand ook beslist worden over de toediening van de 2de dosis van het AstraZeneca-vaccin bij de personen jonger dan 56 jaar die reeds de 1ste dosis van dat vaccin kregen.
- **Commentaren van het BCFI.**
  - De COVID-19-vaccins (zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.) bieden in belangrijke mate 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 risico van trombo-embolische events met trombocytopenie met het AstraZeneca-vaccin vereist dringend verder onderzoek. Het is belangrijk ook de andere COVID-19 vaccins te betrekken in dit onderzoek.
  - Er is op dit ogenblik geen signaal dat het AstraZeneca-vaccin (noch de andere COVID-19 vaccins) kunnen leiden tot "klassieke" trombo-embolische events (dus trombosen zonder trombocytopenie).
  - Aan gevaccineerde personen moet worden uitgelegd dat ze **onmiddellijk medische hulp** moeten zoeken wanneer ze ca. 4 tot 20 dagen na de vaccinatie last krijgen van kortademigheid, pijn op de borst, gezwollen benen, persisterende buikpijn, meerdere blauwe plekken, bloedingen, bloeduitstortingen, petechiën en/of neurologische symptomen zoals troebel/wazig zicht en persisterende of ernstige hoofdpijn.
  - Zoals vermeld in Folia april 2021 beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan dat alle personen die gevaccineerd worden hun gebruikelijke behandeling (inclusief antitrombotische behandeling) voortzetten, en dat geen antitrombotische geneesmiddelen preventief worden toegediend in het kader van de vaccinatie.
  - Het is belangrijk vermoede ongewenste effecten te rapporteren, zeker wanneer ze ernstig of onverwacht zijn, zoals de hier besproken trombo-embolische events met trombocytopenie. In België kan dit via een specifiek online meldingsformulier: zie www.eenbijwerkingmelden.be.

Enkele details over het advies van het EMA

- Het EMA ontving voor het COVID-19 vaccin van AstraZeneca meldingen van veneuze en arteriële trombo-embolische events gepaard gaande met trombocytopenie en soms bloeding.
- Er werd een grondige evaluatie uitgevoerd van de 62 gevallen van cerebrale veneuze sinustrombose en de 24 gevallen van splanchnische veneuze trombose die bij het EMA bekend waren op 22 maart 2021. Op dat ogenblik waren ongeveer 25 miljoen doses van het AstraZeneca-vaccin toegediend. Het gaat om spontane meldingen, vooral uit de *European Economic Araea* (Europese Unie + IJsland + Noorwegen + Liechtenstein) en het Verenigd Koninkrijk. Bij 18 patiënten was de afloop fataal. De meeste gevallen traden op bij vrouwen jonger dan 60 jaar, binnen de 2 weken na de 1ste dosis (de ervaring met de 2de dosis is nog gering). [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.]
- Het EMA kan op dit ogenblik geen risicofactoren voor het optreden van deze trombo-embolische events met trombocytopenie definiëren.
- Het mechanisme is niet opgehelderd, maar mogelijk speelt een immuun-gemedieerde reactie, gelijkaardig aan wat soms gezien wordt na toediening van heparine, bij sommige patiënten een rol. [N.v.d.r.: bij zogenaamde "heparin-induced thrombocytopenia" (HIT) worden antilichamen gevormd die gericht zijn tegen *platelet factor-4* (aanwezig op bloedplaatjes). Dit leidt bij sommige patiënten tot een cascade van bloedplaatjesactivatie, trombocytopenie en veneuze of arteriële trombo-embolische events, soms met bloedingen.]

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

Specifieke bronnen

1. European Medicines Agency EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Bericht van 07/04/21, klik hier. Zie ook bericht van FAGG van 07/04/21, klikhier

2. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. Bericht van 07/04/21. Klik hier

Nieuws

COVID-19 vaccin van AstraZeneca en trombotische events met trombocytopenie: bijkomende informatiebronnen

De meldingen van trombotische events in combinatie met trombocytopenie na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin (Vaxzevria®, vroeger COVID-19 Vaccine AstraZeneca® genoemd) blijven onderwerp van vragen en discussie. We rapporteerden over deze events in de Folia van april 2021 en in ons Goed om te weten-bericht van 09/04/21. Het gaat om zeer zeldzame events, een causaal verband kan niet uitgesloten worden. We verwijzen hier naar enkele bronnen die meer informatie geven over deze events:

- **Website van de Belgische Vereniging voor Trombose en Hemostase** (*Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis*, BSTH). In een Q&A-document, gericht aan zorgverstrekkers (versie 09/04/21), wordt de informatie samengevat, met uitleg over frequentie, mechanisme, symptomen, nuttige onderzoeken en behandelingsprincipes. In een ander Q&A-document, gericht aan het grote publiek, (versie 31/03/21) geven experten van de BSTH antwoord op de meest gestelde vragen over de COVID-19 vaccins en trombose.
- In twee publicaties in de **New England Journal of Medicine (09/04/21)** worden in detail een aantal patiënten beschreven die na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin trombotische events met trombocytopenie ontwikkelden: **Schulz et al.** over 5 patiënten in Noorwegen, en **Greinacher et al.** over 11 patiënten in Oostenrijk en Duitsland). Deze case-series laten niet toe de incidentie te bepalen of causaliteit vast te stellen [Brit Med J, 12/04/21].
- *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), gepubliceerd op de website van het FAGG op 13/04/21*: "VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Verband tussen het vaccin en het optreden van trombose in combinatie met trombocytopenie."

Op 13/04/21 verschenen berichten dat er in de Verenigde Staten met het **Janssen-vaccin** (Janssen COVID-19 Vaccine®, ook Johnson&Johnson-vaccin genoemd) **enkele gevallen van cerebrale veneuze sinustrombose** zijn gerapporteerd. Het gaat om 6 gevallen op ongeveer 6,8 miljoen toegediende doses. We verwijzen naar de website van CDC voor een **gemeenschappelijk bericht van de FDA en de CDC** (bericht van 13/04/21). Het Europees Geneesmiddelenagentschap **EMA** evalueert de gevallen, en voorziet om in de week van 19 april een aanbeveling te doen (bericht van 14/04/21). Ondertussen worden geen Janssen-vaccins toegediend. We berichten meer in detail wanneer meer informatie beschikbaar is.

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

Nieuws

COVID-19 vaccins: bij welke allergieën zijn bijkomende voorzorgsmaatregelen vereist?

Op **12/04/21** verschenen de **herziene Belgische aanbevelingen over de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens de COVID-19 vaccins toe te dienen**: zie website Hoge Gezondheidsraad, klik **hier** voor directe link. Dit artikel is een update van ons "Goed om te weten"-bericht in de Folia van maart 2021.
De aanbevelingen geven:

- een **risicostratificatie *vóór* de eerste dosis**, met (1) de situaties waarin niet* mag gevaccineerd worden vooraleer de persoon is doorverwezen naar een allergoloog, (2) de situaties waarbij strenge voorzorgsmaatregelen vereist zijn, en (3) de situaties waarin de standaardvoorzorgsmaatregelen voldoende zijn;
- een **risicostratificatie *na* de eerste dosis**, met opnieuw (1) de situaties waarin niet* mag gevaccineerd worden vooraleer de persoon is doorverwezen naar een allergoloog, (2) de situaties waarbij strenge voorzorgsmaatregelen vereist zijn, en (3) de situaties waarin de standaardvoorzorgsmaatregelen voldoende zijn;
- de risicostratificaties worden ook aangeboden onder vorm van een **beslissingsboom.**

* Eén van de situaties waarin de COVID-19-vaccins **niet mogen worden toegediend tenzij op advies van een allergoloog** , is gekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het vaccin, met vooral aandacht voor **polyethyleenglycol (PEG)** in het geval van de mRNA-vaccins (Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna®) en voor **polysorbaat 80** in het geval van de vectorvaccins (Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen®). De **hulpstoffen** zoals vermeld in de **SKP's van de verschillende vaccins** zijn de volgende:

- **Comirnaty®** (Pfizer/BioNTech):
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - Cholesterol
  - Kaliumchloride
  - Kaliumdiwaterstoffosfaat
  - Natriumchloride
  - Dinatriumfosfaatdihydraat
  - Sucrose
  - Water voor injectie
- **COVID-19 Vaccine Moderna®** (Moderna Biotech Spain):
  - Lipide SM-102
  - Cholesterol
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)
  - 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG)
  - Tromethamol
  - Tromethamolhydrochloride
  - Azijnzuur
  - Natriumacetaattrihydraat
  - Sucrose
  - Water voor injectie
- **Vaxzevria® (AstraZeneca-vaccin, vroeger COVID-19 Vaccine AstraZeneca® genoemd):**
  - L-Histidine
  - L-Histidine-hydrochloridemonohydraat
  - Magnesiumchloridehexahydraat
  - Polysorbaat 80 (E 433)
  - Ethanol
  - Sucrose
  - Sucrose
  - Dinatriumedetaat(dihydraat)
  - Water voor injecties
- **COVID-19 Vaccine Janssen® (Janssen-vaccin, Johnson&Johnson-vaccin):**
  - 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD)
  - Citroenzuur-monohydraat
  - Ethanol
  - Zoutzuur
  - Polysorbaat 80
  - Natriumchloride
  - Natriumhydroxide
  - Trinatriumcitraat-dihydraat
  - Water voor injecties

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

Auditorium

Een nieuwe MedicatieQuiz – Interactiespecial

Wil je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven testen of versterken? Dat kan met de vierdeMedicatieQuiz – Interactiespecial, nu beschikbaar op het BCFI e-learningplatform Auditorium.

Deze nieuwe **MedicatieQuiz** bestaat uit een 10-tal casussen uit de praktijk, met relevante vragen over interacties tussen veelgebruikte geneesmiddelen. Verschillende frequent voorkomende interacties en hun klinische tekenen komen aan bod. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet, kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links. Met deze nieuwe **MedicatieQuiz - Interactiespecial** versterk je je kennis over veilig voorschrijven en het goed gebruik van geneesmiddelen.

Geïnteresseerd? Ontdek nu in het Auditorium de MedicatieQuiz 4 - Interactiespecial. Als je slaagt, verwerf je accreditering als arts of apotheker.

Alle **e-learnings** zijn **gratis en geaccrediteerd**. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules!

De casussen werden ontwikkeld door de *British Pharmacological Society* en door het BCFI aangepast aan de Belgische context.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie april 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- semaglutide oraal (Rybelsus®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®)
- voretigeen neparvovec (Luxturna®)

Nieuwigheden in de oncologie
- acalabrutinib (Calquence®)
- brigatinib (Alunbrig®)
- cemiplimab (Libtayo®)
- larotrectinib (Vitrakvi®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- capsicum (Thermo Cream®)
- estradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprofen (Pranox®)
- oraal levend vaccin tegen buiktyfus (Vivotif®)

Andere wijzigingen
- budesonide inhalatiepoeder
- DHPC
- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP)

▼: 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 april 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 31 maart 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van mei opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

semaglutide oraal (Rybelsus®▼)

Een **orale** vorm van **semaglutide (Rybelsus ®, hoofdstuk 5.1.6.),** een GLP-1-analoog, geïndiceerd voor de behandeling van type 2-diabetes, wordt in België sinds maart 2021 gecommercialiseerd via parallelle distributie; dat wil zeggen: door een farmaceutisch bedrijf onafhankelijk van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (zie website van het EMA). Het geneesmiddel is momenteel bestemd voor ziekenhuisgebruik. De kostprijs bedraagt ongeveer 97 €/maand, niet terugbetaald op 1 april 2021.

Meer informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide oraal zal binnenkort beschikbaar zijn op onze website.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)

De combinatie **ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®, hoofdstuk 20.3.)** is een weesgeneesmiddel en is, in een combinatieschema met ivacaftor oraal 150 mg, geïndiceerd voor de behandeling van kinderen ≥ 12 jaar en volwassenen met mucoviscidose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en één andere mutatie hebben in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen die als gevoelig voor medicamenteuze behandeling wordt beschouwd (synthese van de SKP).
Commentaar van het BCFI De combinatie ivacaftor + tezacaftor verbetert significant de longfunctie en de levenskwaliteit bij kinderen ≥ 12 jaar en volwassenen met mucoviscidose met *F508del*-mutatie, vergeleken met placebo en met ivacaftor in monotherapie. Dit combinatieschema geeft minder geneesmiddeleninteracties dan de combinatie ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) en lijkt minder ongewenste effecten te veroorzaken[1,2], maar er bestaan nog geen vergelijkende studies. Verder onderzoek en een langere follow-up zijn nodig om de juiste plaats ervan te kunnen bepalen. De behandeling heeft een zeer hoge kostprijs en is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Werkzaamheid

- De plaats van ivacaftor in monotherapie werd al in de Folia van juli 2020 besproken. De plaats van ivacaftor in een combinatieschema werd er kort vermeld.
- De combinatie ivacaftor + tezacaftor verbetert significant de longfunctie en de levenskwaliteit bij kinderen ≥ 12 jaar en bij volwassenen met mucoviscidose met F508del-mutatie, vergeleken met placebo of met ivacaftor als monotherapie.

In één studie[3] (n=504) kregen de patiënten ofwel het combinatieschema tezacaftor + ivacaftor, ofwel placebo gedurende 24 weken. In een andere studie[4] (n=244) werden de patiënten at random verdeeld om achtereenvolgend twee van de volgende interventies te krijgen: tezacaftor + ivacaftor, ivacaftor in monotherapie of placebo, gedurende twee interventieperiodes van 8 weken, gescheiden door een geneesmiddelenvrije periode van 8 weken. In beide studies was het primaire eindpunt de verandering in percentage van de voorspelde éénsecondewaarde (%pESW). De behandeling met de combinatie tezacaftor + ivacaftor leidde tot een significante verbetering van de %pESW vergeleken met placebo in beide studies, en vergeleken met ivacaftor in monotherapie in de tweede studie. In de eerste studie[3] vertoonden de patiënten die de combinatie tezacaftor + ivacaftor kregen significant minder pulmonale exacerbaties vergeleken met de patiënten in de placebogroep (78 versus 122). In beide studies rapporteerden de patiënten die de actieve behandeling kregen significant hogere scores dan de patiënten in de placebogroep op de respiratoire subschaal van een vragenlijst die peilt naar de levenskwaliteit bij mucoviscidose[3,4] : gemiddelde verschillen tussen tezacaftor + ivacaftor en placebo: 5,1 (BI 95% 3,2 ; 7,0) en 11,1 (BI 95% 8,7 ; 13,6) op een schaal van 0 tot 100.

Veiligheid

- De combinatie ivacaftor/tezacaftor heeft een beter profiel van ongewenste effecten dan de combinatie ivacaftor/lumacaftor. (Zeer) frequent optredende ongewenste effecten zijn: hoofdpijn, nausea, nasofaryngitis, duizeligheid, sinuscongestie. Er zijn meldingen van vertroebeling van de ooglens. In tegenstelling tot de combinatie ivacaftor/lumacaftor lijkt de combinatie ivacaftor/tezacaftor niet geassocieerd met hepatische encefalopathie, verhoogde bloeddruk of met een verhoogde incidentie van respiratoire events.[1,2]
- Zwangerschap en borstvoeding: er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van tezacaftor en ivacaftor tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. In dierstudies zijn er geen aanwijzingen voor teratogeniteit of problemen van embryonale of foetale ontwikkeling.
- Interacties: tezacaftor en ivacaftor zijn substraten van CYP3A4. Ivacaftor is een zwakke inhibitor van P-gp, van CYP2C9 en van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen: de combinatie ivacaftor + tezacaftor wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De leverfunctie moet elke 3 maanden gecontroleerd worden tijdens het eerste jaar van de behandeling en daarna jaarlijks. Bij kinderen die ivacaftor/tezacaftor starten, is oftalmologisch onderzoek in het begin van de behandeling en vervolgens regelmatige follow-up geboden.[1,2,5]

Dosering: 1 tablet Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg) 's morgens en 1 tablet ivacaftor 150 mg 's avonds, bij een vetrijke maaltijd, met een tussentijd van ca. 12 uur tussen elke inname.

Kostprijs: 4.568 € voor 28 tabletten.

voretigeen neparvovec (Luxturna®▼)

Voretigeen neparvovec (Luxturna® ▼ , hoofdstuk 16.10.3.) een adenovirale gentransfervector, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met visusverlies veroorzaakt door erfelijke retinale dystrofie (synthese van de SKP). Dit weesgeneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Veiligheid

- Contra-indicaties: (peri)oculaire infectie, actieve intra-oculaire ontsteking.
- Frequente of zeer frequente ongewenste effecten: stijging van de intra-oculaire druk, hyperemie van de conjunctiva, cataract, retinascheur, dunner worden van het corneale stroma, maculagat, oogontsteking, oogirritatie, oogpijn, maculopathie, endoftalmitis, functieverlies van de fovea en retinaloslating. Deze ongewenste effecten zijn gerelateerd aan de toedieningsprocedure. Afzettingen in de retina, gerelateerd aan voretigene neparvovec, doen zich frequent voor, maar verdwijnen zonder restverschijnselen.[6-8]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: voor de behandeling van één oog: 365.700 €.

Nieuwigheden in de oncologie

acalabrutinib (Calquence®▼)

Acalabrutinib (Calquence®, hoofdstuk 13.2.2.8.) is een oraal toegediende proteïnekinase-inhibitor, geïndiceerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie, in monotherapie of in combinatie met obinutuzumab. (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie) Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Veiligheid

- De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten (≥ 10%) zijn vergelijkbaar met deze gezien met de meeste proteïnekinase-inhibitoren (hoofdstuk 13.2.2.). Musculoskeletale pijn komt ook zeer vaak voor. Ernstige bloedingen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. Ernstige infecties, waaronder fatale, zijn opgetreden bij patiënten behandeld met acalabrutinib**,** in afwezigheid van ernstige neutropenie. Reactivering van hepatitis B en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gerapporteerd. Er zijn meldingen van atriumfibrilleren/-flutter. Tweede primaire maligniteiten zijn opgetreden en huidkanker werd vaak gemeld.
- Interacties: Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4/P-gp-inhibitoren of -inductoren kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.). Acalabrutinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een inductor van CYP1A2. Er is een verhoogd risico van bloedingen bij gelijktijdig gebruik met antitrombotische middelen. Gelijktijdig gebruik met vitamine K-antagonisten wordt afgeraden. Inhibitoren van de maagzuursecretie kunnen de blootstelling aan acalabrutinib verlagen. Gelijktijdig gebruik van protonpompinhibitoren wordt afgeraden. Een interval van 2 uur tussen inname van een antacidum en acalabrutinib wordt aangeraden.[9]
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'acalabrutinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Kostprijs: 6.085€/maand

brigatinib (Alunbrig®,▼)

Brigatinib (Alunbrig®▼ , hoofdstuk 13.2.2.1.) is een proteïnekinase-inhibitor, gericht op ALK, ROS1 en IGF-1R, oraal toegediend, en geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van bepaalde niet-kleincellige longcarcinomen met ALK-herschikking (ALK-positief, anaplastisch-lymfoomkinase) (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie). Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Veiligheid

- De meest frequente (≥ 25%) ongewenste effecten zijn: levertoxiciteit, musculoskeletale aandoeningen, hyperglykemie, hyperinsulinemie, hypofosfatemie, verhoogde pancreasenzymen, perifere neuropathie, bloed- en lymfestelselaandoeningen, hypertensie, huiduitslag, visusstoornissen, maag-darmstelselaandoeningen, vermoeidheid en hoofdpijn. Respiratoire ongewenste effecten (infecties, hoest, dyspneu) treden heel frequent op (≥ 10%) en inflammatoire longaandoeningen frequent (1-10 %). Ernstige levensbedreigende pulmonale ongewenste effecten treden frequent op (≥ 2%). Bradycardie, tachycardie of verlenging van QT-interval treden eveneens frequent op (1-10%). Regelmatige controle van de respiratoire en cardiale symptomen is aanbevolen.
- Interacties: Brigatinib is een substraat en een inductor van CYP3A4, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren of -inductoren kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.). Brigatinib is daarenboven een inhibitor van P-gp en kan mogelijk de plasmaconcentraties van substraten van P-gp verhogen.
- De dosering moet worden aangepast in geval van ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie (zie SKP)[10]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 5.214 €/28 tabletten

cemiplimab (Libtayo®,▼)

Cemiplimab (Libtayo®▼ , hoofdstuk 13.3.1.) is een monoklonaal antilichaam en immuuncheckpoint-inhibitor, toegediend als intraveneus infuus (aflevering in het ziekenhuis). Het is geïndiceerd in monotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).

Veiligheid
- De ongewenste effecten zijn deze gezien met de immuuncheckpoint-inhibitoren (zie hoofdstuk 13.3.1.). Het gaat vooral om immunologische reacties die ook na stopzetting van de behandeling kunnen optreden. Er zijn meldingen van ernstige cutane ongewenste effecten, zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.[11]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 5.992 €/flacon

larotrectinib (Vitrakvi®,▼)

Larotrectinib (Vitrakvi ®▼, hoofdstuk 13.2.2.8.) is een oraal toegediende proteïnekinase–inhibitor. Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik en geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen. (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie)

Veiligheid
- De meest frequente ongewenste effecten (≥ 20 %) zijn vergelijkbaar met deze gezien met de proteïnekinase-inhibitoren. Neurologische reacties, waaronder duizeligheid, gangstoornissen, paresthesie, werden eveneens zeer frequent gemeld (≥ 10%).
- Interacties: Larotrectinib is een substraat van CYP3A4 en van P-gp, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-/P-gp-inhibitoren of -inductoren kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.). Larotrectinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4.
- De startdosis van larotrectinib moet met 50% verlaagd worden bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie![12]

Kostprijs: 7.717 € /28 dagen

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

capsicum (Thermo Cream®)

De specialiteit Thermo Cream®, een crème op basis van capsicum, menthol en methylsalicylaat, is uit de markt genomen. Wij herinneren eraan dat de werkzaamheid van deze associaties niet bewezen is en dat ze meer ongewenste effecten geven dan monopreparaten met een NSAID.

estradiol + norgestrel (Cyclocur®)

De specialiteit Cyclocur® is uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel. Er bestaan andere oestroprogestagene associaties voor de behandeling van menopauzale klachten (zie hoofdstuk 6.3.2.1.). Voor de plaatsbepaling van deze geneesmiddelen, zie Folia van november 2019, Folia van februari 2020 en Folia van november 2020.

pranoprofen (Pranox®)

De specialiteit Pranox® is uit de markt genomen (zie hoofdstuk 16.2.2.). Er zijn geen oogdruppels meer op basis van pranoprofen. Er bestaan andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) voor oftalmologisch gebruik. Wij herinneren eraan dat NSAID's voor toediening in het oog weinig onderbouwd zijn bij allergische conjunctivitis.

oraal levend vaccin tegen buiktyfus (Vivotif®)

Het oraal levend vaccin tegen buiktyfus is uit de markt genomen (zie hoofdstuk 12.1.2.8.). Er is nog het injecteerbare polyoside vaccin, met een verschillend toedieningsschema (1 enkele injectie ten opzichte van drie orale innames). Het orale vaccin had meer contra-indicaties, interacties en bijzondere voorzorgen dan het injecteerbare vaccin en kon niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 5 jaar (injecteerbaar: vanaf 2 jaar). Voor meer informatie verwijzen we naar Folia van mei 2019 en naar de website http://www.wanda.be.

Andere wijzigingen

Budesonide inhalatiepoeder (Pulmicort®Turbohaler)

Budesonide inhalatiepoeder (**Pulmicort ®Turbohaler, hoofdstuk 4.1.4.1**) wordt niet meer terugbetaald sinds 1 april 2021. De prijs bedraagt 10,01 € voor 100 doses. De vernevelsuspensie voor inhalatie en de andere specialiteiten op basis van budesonide inhalatiepoeder blijven terugbetaald (categorie b).

Direct Healthcare Professional Communications

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

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Vaccin COVID-19 AstraZeneca®: Risico van trombocytopenie en stollingsstoornissen.
- Strimvelis® (autologe met CD34+ verrijkte celfractie, die CD34+-cellen bevat die getransduceerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke adenosinedeaminase- (ADA-)-cDNA-sequentie): eerste geval van lymfoïde T-cel leukemie na insertieoncogenese.
- Tecentriq® (atezolizumb): Risico op ernstige huidgerelateerde bijwerkingen (SCARs).
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): Risico op trombotische microangiopathie.

Programma voor gebruik in schrijnende gevallen

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

- Selpercatinib (Retsemvo®), nog niet gecommercialiseerd, werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:Retsemvo®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 31/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference https://www.micromedexsolutions.com/, laatst geraadpleegd op 25/03/2021

Bronnen

1 Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) for Cystic Fibrosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2018;60(1558):174-6

2 Symkevi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

3 Taylor-Cousar, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. New England Journal of Medicine 2017; 377:2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846

4 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine 2017; 377:2024. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847

5 EMA EPAR-Assessment Report Symkevi®

6 Voretigène Néparvovec-rzyl (Luxturna) for Inherited Retinal Dystrophy. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2018. 26;60(1543):53-5

7 Luxturna®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
8 EMA EPAR-Assessment Report Luxturna®
9 Calquence®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
10 Alunbrig®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
11 Libtayo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
12 Vitrakvi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

Geneesmiddelenbewaking

Droge ogen door geneesmiddelen

Droge ogen zijn een multifactoriële aandoening van het oogoppervlak, gekenmerkt door verlies van traanfilmhomeostase en mogelijk gepaard gaande met oculaire symptomen.
In de Folia van mei 2020 publiceerden we een artikel over de oorzaken, de symptomen en de aanpak van droge ogen. Daarin vermeldden we dat droge ogen veroorzaakt kunnen worden door geneesmiddelen, en noemden we een aantal geneesmiddelen die in verband worden gebracht met deze aandoening. In dit artikel gaan we dieper in op de geneesmiddelen die droge ogen kunnen veroorzaken.

In dit artikel gaan we dieper in op de geneesmiddelen die droge ogen kunnen veroorzaken. Het BCFI baseerde zich daarvoor op een recent overzichtsartikel van *La Revue Prescrire*[1] over de geneesmiddelen die in verband werden gebracht met droge ogen. In de SKP en bepaalde standaardwerken (Farmacotherapeutisch Kompas, *Martindale*, *British National Formulary*) worden soms andere molecules vermeld, die niet door *La Revue Prescrire* worden genoemd. En sommige molecules die door *Prescrire* worden genoemd, worden dan weer niet in de andere bronnen vermeld. Op basis van de informatie uit deze verschillende bronnen, stelden we onderstaande (niet-exhaustieve) lijst samen.

Wanneer enkel een geneesmiddelenklasse vermeld wordt, en geen afzonderlijke molecules, betekent dit dat de hele klasse droge ogen kan veroorzaken. Als er voldoende gegevens beschikbaar zijn in onze bronnen over de frequentie van het ongewenst effect, vermelden we deze tussen haakjes.

Frequenties van een ongewenst effect:
- zeer vaak: ≥ 1/10
- vaak: ≥ 1/100 tot < 1/10
- soms: ≥ 1/1.000 tot < 1/100
- zelden: ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
- zeer zelden: ≥ 1/100.000 tot ≤ 1/10.000

Geneesmiddelen voor oftalmologisch gebruik

Bewaarmiddelen

Droge ogen komen vaak voor met oogdruppels. Heel wat geneesmiddelen voor oftalmologisch gebruik bevatten bewaarmiddelen (bv. benzalkoniumchloride, parabenen, thiomersal, polyquad). Naast de hulpstoffen en de actieve bestanddelen kunnen ook deze bewaarmiddelen de stabiliteit van de traanfilm verstoren. Men gebruikt best preparaten zonder bewaarmiddelen, zeker bij langdurig gebruik of bij patiënten met problemen in verband met de oogoppervlak of met allergische conjunctivitis. In het Repertorium worden de bewaarmiddelen vermeld ter hoogte van de specialiteiten.

Actieve bestanddelen

- Oogdruppels
  - bèta-blokkers (vaak)
  - alfa-2 agonisten (vaak)
  - prostaglandines (vaak, behalve met latanoprost: soms)
  - koolzuuranhydrase-inhibitoren: brinzolamide (soms)
  - NSAID's: ketorolac (soms)
  - anti-infectieuze middelen: fusidinezuur (vaak), chinolonen (soms)
  - H_1-antihistaminica: olopatadine (vaak), epinastine en ketotifen (soms)
  - mydriatica en cycloplegica: de anticholinergica atropine, cyclopentolaat en tropicamide
  - diverse: mercaptamine (vaak)
- Middelen voor intravitreaal gebruik
  - fluocinolon implantaat (vaak)
  - ranibizumab inj. (vaak)

Geneesmiddelen voor oraal gebruik

Geneesmiddelen met anticholinerg effect

Aangezien geneesmiddelen met een anticholinerg effect leiden tot een verminderde (traan)secretie, kunnen ze droge ogen veroorzaken. Het kan gaan om geneesmiddelen die niet worden gebruikt vanwege hun anticholinerge eigenschappen [zie Repertorium, Inl.6.2.3.][1]. Vaak is niet geweten hoe frequent deze bijwerking kan optreden.

Volgende geneesmiddelen hebben een anticholinerg effect:

- antidepressiva: paroxetine (heel beperkt anticholinerg effect), tricyclische antidepressiva
- atypische antipsychotica: vooral clozapine, olanzapine, quetiapine (vaak) en risperidon (soms)
- klassieke antipsychotica: vooral fenothiazinen, haloperidol en pimozide
- anti-epileptica: carbamazepine en oxcarbazepine
- H_1-antihistaminica: voornamelijk difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine en promethazine; in mindere mate (levo)cetirizine, doxylamine, fexofenadine en (des)loratadine
- disopyramide
- nefopam
- middelen bij spierspasticiteit: baclofen, tizanidine
- middelen bij overactieve blaas: fesoterodine, oxybutinine en tolterodine (vaak), solifenacine (soms)
- butylhyoscine (syn. butylscopolamine)
- anticholinergica via inhalatie (maar systemische resorptie treedt zelden op).

Andere geneesmiddelen

De volgende geneesmiddelen veroorzaken droge ogen via een ander mechanisme, los van een anticholinerge werking:

- retinoïden: isotretinoïne, tretinoïne, acitretine, alitretinoïne en bexaroteen (vaak)
- proteïnekinase-inhibitoren (soms tot vaak)
- bèta-blokkers (variabele frequentie afhankelijk van de molecule ; bv. carvedilol: vaak en propranolol: zelden)
- andere: abatacept (soms), risedroninezuur, bortezomib (soms), clonidine (zelden), eltrombopag (vaak), glatirameer (soms), modafinil (soms), sildenafil (soms), tipiracil en trifluridine (soms), triptoreline (soms).

Conclusie

Als droge ogen optreden, moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden. Veel geneesmiddelen kunnen droge ogen veroorzaken, hetzij door een anticholinerg effect, hetzij door een ander mechanisme. Stopzetten van het geneesmiddel of verlagen van de dosis kan het probleem verminderen of doen verdwijnen. Aangezien de oorzaak van droge ogen vaak multifactorieel is, is het toedienen van kunsttranen (bij voorkeur zonder bewaarmiddel) vaak nuttig als de oorzaak van de droge ogen niet kan worden aangepakt.

Specifieke bronnen

1 Sécheresses oculaires d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire, 2020 ; 40 : 905-11

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 25/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference https://www.micromedexsolutions.com/, laatst geraadpleegd op 25/03/2021
- Stockley's drug interactions, online via MedicinesComplete® (laatst geraadpleegd op 25/03/2021)

Nieuws

COVID-19: de Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om zwangere vrouwen prioritair te vaccineren

De **Hoge Gezondheidsraad** heeft haar **advies over vaccinatie tegen COVID-19 van zwangere vrouwen** bijgewerkt: Advies 9622 (15/04/21).[1] Het advies gaat **enkel over de m-RNA-vaccins**: Comirnaty® (Pfizer-vaccin) en Vaccine COVID-19 Moderna® (Moderna-vaccin). Op het ogenblik dat dit herwerkte advies werd gepubliceerd (15/04/21), werd Vaxzevria® (AstraZeneca-vaccin) in België enkel gebruikt bij 60-plussers en werd COVID-19 Vaccine Janssen® (Janssen vaccin) nog niet gebruikt. Daarom werden het AstraZeneca-vaccin en het Janssen-vaccin niet opgenomen in het advies van de HGR.

Terwijl in de vorige versie van het advies systematische vaccinatie van zwangere vrouwen niet werd aanbevolen (zie Folia maart 2021), **beveelt de HGR nu wel aan om alle zwangere vrouwen** in deze fase van de vaccinatiecampagne (dus na de vaccinatie van de 65-plussers) **prioritair te vaccineren met een m-RNA-vaccin**. Dit gebeurde na analyse van de meest recente gegevens. De **argumenten** zijn:

- de aanwijzingen dat COVID-19 bij zwangere vrouwen frequenter leidt tot ziekenhuisopname, opname in intensieve zorgen, mechanische beademing en overlijden, dan bij hun niet-zwangere leeftijdsgenoten, al blijft het absolute risico klein. Het risico van trombo-embolische events door COVID-19 voegt zich bij het verhoogde risico van trombo-embolische events dat reeds bestaat tijdens de zwangerschap;
- de aanwijzingen dat bij zwangere vrouwen met COVID-19 het risico van premature bevalling is verhoogd;
- de geruststellende gegevens over de veiligheid van de m-RNA-vaccins voor moeder en kind, al blijft de ervaring nog steeds beperkt. De veiligheid van de vaccinatie bij zwangere vrouwen wordt van nabij opgevolgd door de gezondheidsinstanties.

De HGR benadrukt dat de **aanwezigheid van co-morbiditeit** zoals verhoogde BMI vóór de zwangerschap, hypertensie of diabetes, of de **aanwezigheid van een hoog blootstellingsrisico aan het SARS-COV-2-virus** een bijkomend argument is om de vaccinatie van de zwangere vrouw aan te bevelen.

Ondertussen verscheen online op 22/04/21 in **JAMA Pediatrics**[2] een **cohortstudie** die werd uitgevoerd in verschillende landen en liep tussen maart en oktober 2020, en waarbij **zwangere vrouwen met COVID-19** werden vergeleken met zwangere vrouwen zonder COVID-19: bij de vrouwen met COVID-19 was er een substantiële toename van ernstige morbiditeit en van de mortaliteit bij de moeder en van neonatale complicaties.

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

Specifieke bronnen

1. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake SARS-CoV-2-vaccinatie met behulp van een boodschapper RNA-vaccin van zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of vrouwen die borstvoeding geven. Versie 15/04/21. Via https://www.health.belgium.be/nl/avis-9622-vaccinatie-tegen-covid-19-bij-de-zwangere-vrouw

2. Villar J., Ariff S et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatrics, online op 22/04/21, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050. Met editoriaal: Healy CM. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. Doi doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1046

Nieuws

COVID-19 vaccin van Janssen: België start met gebruik, EMA evalueert risico van trombotische events met trombocytopenie

- In België is **gestart met het gebruik van een vierde COVID-19 vaccin**: het **Janssen-vaccin** (Janssen COVID-19 Vaccine®, ook Johnson&Johnson-vaccin genoemd). Het Janssen-vaccin is een vectorvaccin, zoals het AstraZeneca-vaccin. Het vaccinatieschema bestaat uit slechts 1 intramusculaire injectie.
- Voor meer details over de werkzaamheid en veiligheid verwijzen we naar Folia april 2021.
- Voor de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens het vaccin toe te dienen, verwijzen we naar het Goed om te weten-bericht van 15/04/21.
- Enkele weken geleden werd de opstart van het Janssen-vaccin uitgesteld wegens enkele meldingen van **trombotische events met trombocytopenie** in de Verenigde Staten (zie Goed om te weten-bericht van 15/04/21). Ondertussen hebben het **Europees geneesmiddelenagentschap EMA**[1] en de **Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Food and Drug Administration (FDA)**[2] de beschikbare gegevens hierover geëvalueerd. **De conclusie van het EMA en van de CDC/FDA** is dat trombotische events in combinatie met trombocytopenie een **zeer zeldzaam ongewenst effect** zijn van het Janssen-vaccin, maar dat de **risico-batenverhouding van het vaccin duidelijk gunstig blijft**.

Deze analyses hebben geleid tot het opstarten van de vaccinatie met het Janssen-vaccin in België. Het vaccin kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 18 jaar. Er is dus bij de personen ouder dan 18 jaar geen leeftijdsgrens vastgelegd waaronder het vaccin niet mag toegediend worden (in tegenstelling tot Vaxzevria® (het AstraZeneca-vaccin) waarvoor in België beslist werd het enkel toe te dienen vanaf de leeftijd van 41 jaar, situatie op 29/04/21). In de Verenigde Staten werd de vaccinatie met het Janssen-vaccin opnieuw opgestart.

Enkele details uit de evaluatie van het EMA

- Het gaat om een analyse van 8 meldingen van trombose met trombocytopenie uit de Verenigde Staten (op een totaal van ongeveer 7 miljoen toegediende doses, situatie op 13 april 2021); bij één patiënt was de afloop fataal.

  De 8 gevallen van trombose (met trombocytopenie) uit de Verenigde Staten betroffen cerebrale veneuze sinustrombose, splanchnische veneuze trombose en arteriële trombose. Ze traden op binnen de 3 weken na de vaccinatie. Het ging om personen jonger dan 60 jaar, vooral bij vrouwen. De klinische karakteristieken zijn zeer gelijkaardig aan de gevallen gerapporteerd na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin (Vaxzevria®).

- Als **mechanisme** wordt een immuungemedieerde reactie (met activatie van bloedplaatjes) vermoed, zoals voor de events na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin (zie daaromtrent ook Goed om te weten-bericht van 15 april 2021). Risicofactoren voor optreden van deze events kunnen op dit ogenblik niet worden gedefinieerd.
- **Snel herkennen en behandelen** van het ongewenst effect is belangrijk. Volgende **symptomen** vereisen dringende medische evaluatie:
  - symptomen wijzend op bloedklonters zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van het been, persisterende abdominale pijn;
  - neurologische symptomen zoals ernstige en persisterende hoofdpijn en wazig zicht;
  - petechieën op afstand van de injectieplaats die enkele dagen na de vaccinatie optreden.

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

Specifieke bronnen

1. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Bericht van 20/04/21, klik hier. Voor de *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) van 26/04/21, klik hier.

2. CDC. J&J/Janssen Update, klik hier (laatste update 25/04/21) en FDA "FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review", klik hier (bericht van 23/04/21).

Nieuws

COVID-19 vaccin van AstraZeneca: in België nu enkel nog vanaf de leeftijd van 41 jaar, maar geen leeftijdsbeperking voor wie reeds 1ste dosis kreeg

- In verband met het **vaccin van AstraZeneca (Vaxzevria®)** is in België[1] op 24/04/21 beslist om
  - het vaccin **enkel** te gebruiken bij personen **vanaf de leeftijd van 41 jaar** (de leeftijdsgrens van 56 jaar wordt dus verlaagd naar 40 jaar);
  - de **tweede dosis** toe te dienen aan **alle** personen die reeds een eerste dosis van het AstraZeneca-vaccin hebben gekregen, dus onafhankelijk van de leeftijd.

Enkele details

- De **beslissing om in België het AstraZeneca-vaccin enkel nog toe te dienen vanaf de leeftijd van 41 jaar** is een afweging door de **Belgische instanties**.
  - Deze afweging is gebaseerd op een **nieuwe evaluatie van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA** over het risico van trombotische events met trombocytopenie (website EMA, bericht van 23/04/21)[2].
  - Voor het **EMA** blijft **globaal** de **risico-batenverhouding** van het AstraZeneca-vaccin **gunstig in alle leeftijdsklassen**.
  - EMA heeft ook **voor verschillende leeftijdsklassen** de bescherming van het vaccin tegen ernstig verlopende COVID-19 (hospitalisatie, opname in een intensieve-zorgenafdeling, overlijden, waarbij een beschermingsgraad van 80% wordt aangenomen over 4 maanden) **afgewogen** tegenover het risico van trombotische events met trombocytopenie (dit in functie van het infectiepercentage (*infection rates*), d.w.z. het aantal besmettingen per 100.000 personen, opgedeeld in laag, middelhoog en hoog). De resultaten worden **grafisch** weergegeven: klik hier. De analyse toont dat de winst van vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin toeneemt met stijgende leeftijd en hoger infectiepercentage, terwijl het aantal meldingen van trombotische events met trombocytopenie afneemt met stijgende leeftijd.
  - Rekening houdende met deze analyse van het EMA, beslisten **de Belgische instanties** (na advies van experten binnen de Hoge Gezondheidsraad en de Task Force Vaccinatie) dat de risico-batenverhouding voor het AstraZeneca-vaccin voor personen jonger dan 41 jaar in de huidige epidemiologische situatie en met de beschikbaarheid van andere COVID-19 vaccins minder gunstig wordt. Hierbij wordt rekening gehouden met de risico-batenverhouding voor het individu, maar ook voor de hele gemeenschap.
- De **beslissing om de 2de dosis van het AstraZeneca-vaccin wél toe te dienen aan iedereen die reeds een 1ste dosis kreeg**, dus ook personen jonger dan 41 jaar, leidt tot veel vragen op het terrein. Het Britse geneesmiddelenagentschap (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) en het EMA zeggen daarover het volgende.
  - **MHRA**[3] stelt in zijn bericht van 07/04/21 dat alle gevallen van trombotische events met trombocytopenie die in het Verenigd Koninkrijk werden gerapporteerd zijn gemeld na de eerste dosis (het ging op dat moment over 79 gevallen op ongeveer 20,2 miljoen toegediende doses). In het Verenigd Koninkrijk zijn al enkele miljoenen tweede doses toegediend, zonder meldingen van trombotische events met trombocytopenie.
  - Het **EMA**[2] stelt in haar bericht van 23/04/21 dat op dit ogenblik niet geweten is of het risico van trombotische events met trombocytopenie na een 2de dosis van het vaccin verschilt van dat na de 1ste dosis. Er zijn bij het EMA 3 meldingen bekend na de 2de dosis, maar het is volgens het EMA niet mogelijk om in deze gevallen een causaal verband te beoordelen (bron: assessment report van 23/04/21[2]). Het EMA heeft geëvalueerd of het wenselijk is om de 2de dosis van het AstraZeneca-vaccin uit te stellen (dus meer dan 12 weken tussen de 2 doses), om als 2de dosis een mRNA vaccin toe te dienen, of om helemaal geen 2de dosis toe te dienen, en concludeert dat de risico-batenverhouding van deze 3 scenario's onduidelijk is. Het EMA blijft daarom aanbevelen om een 2de dosis van het AstraZeneca-vaccin toe te dienen, 4 à 12 weken na de 1ste dosis, in overeenstemming met de SKP.

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

Specifieke bronnen

1. Vlaamse overheid, website "Laatjevaccineren.be". Het vaccin van Johnson & Johnson wordt ingezet bij alle volwassenen, AstraZeneca bij personen vanaf 41 jaar, bericht van 24/04/21, klik hier

2. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context. Bericht van 23/04/21, klikhier. Voor het assessment report (23 April 2021, EMA/CHMP/214855/2021), klik hier. Met de "Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualization", klikhier.

3. MHRA. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. Bericht van 07/04/21, klik hier.

Nieuws

Stopzetting van de gedrukte versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vanaf 2022

Door de digitalisering wordt ook de redactie van het BCFI geconfronteerd met nieuwe en meervoudige informatiemogelijkheden, die een permanente update vragen. Na lange overweging heeft de redactie van het BCFI beslist om over te stappen naar een totale informatisering van al onze geneesmiddeleninformatie. Dit betekent dat het BCFI **vanaf 2022 geen gedrukte versie** meer zal uitbrengen van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Het is uiteraard met een dubbel gevoel dat we deze lange traditie stopzetten, maar we slaan deze bladzijde hoopvol om en we kijken enthousiast uit naar wat de toekomst brengt.

Het Repertorium blijft **nog steeds volledig beschikbaar** via:

- de **website (www.bcfi.be)**: zo heeft u steeds toegang tot de meest recente informatie.
- de **app**: indien u nood heeft aan onze geneesmiddeleninformatie (ook als er geen internet beschikbaar is). U kan de app downloaden via Google Play (Android) of de App store (Apple).

Bent u nog niet volledig vertrouwd met de online versie van het Repertorium? Probeer dan zeker onze e-learning: Wegwijs in het Repertorium, deze zorgt ervoor dat u ook online alles terugvindt wat u nodig heeft.

Wilt u ook nog op een andere manier **op de hoogte blijven van de nieuwste geneesmiddeleninformatie**? Schrijf u dan hier in om via mail op de hoogte gehouden te worden van de nieuwste geneesmiddeleninformatie, nieuwe e-learnings en andere nieuwigheden binnen het BCFI.

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.