FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Vanaf 15 september wordt het papierloos voorschrijven en afleveren verder uitgebreid

FOCUS

TNF-remmers: risico van kanker?

Er is slechts beperkte evidentie voor een verhoogd risico van kanker door TNF-remmers. Met uitzondering van het risico voor huidkanker, zijn de gegevens meestal geruststellend.

Interleukine-inhibitoren: risico van kanker?

Er is een verhoogd risico van kanker bij gebruik van IL-inhibitoren bij reumatologische aandoeningen. Om een uitspraak te kunnen doen voor patiënten met psoriasis zijn meer gegevens nodig.

AUDITORIUM

Nieuwe FoliaQuiz: Bewegingsstoornissen door medicatie

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- luspatercept (Reblozyl®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- sonidegib (Odomzo®)

Terug op de markt

- deoxycholzuur (Belkyra®)

Nieuwe indicaties

- empagliflozine (Jardiance®)
- rivaroxaban (Xarelto®▼) en dabigatran (Pradaxa®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- colestipol (Colestid®)
- insuline glargine + lixisenatide (Suliqua®)

Andere wijzigingen

- Erratum: terugbetaling van koperhoudende IUD's
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuws

Deze maand in de Folia

De laatste twintig jaar worden TNF-remmers (biologische geneesmiddelen) steeds ruimer gebruikt bij inflammatoire reumatologische aandoeningen, inflammatoir darmlijden en psoriasis. Al kort na hun introductie werden deze middelen in verband gebracht met een verhoogd kankerrisico (lymfomen, solide tumoren, huidkankers, ...). We geven een overzicht van de beschikbare gegevens na twintig jaar gebruik. Met uitzondering van het risico voor bepaalde vormen van huidkanker (niet-melanoom), blijken deze gegevens eerder geruststellend.

Ook de interleukine-inhibitoren gebruikt bij chronische inflammatoire aandoeningen (vooral reumatologische aandoeningen en psoriasis) worden in verband gebracht met een verhoogd kankerrisico. We analyseren de gegevens uit de literatuur en wijzen op de moeilijkheden bij de interpretatie ervan, vooral omdat er zowel bij chronische reumatologische aandoeningen als bij psoriasis reeds een verhoogd risico op kanker bestaat, los van de behandeling met biologische geneesmiddelen.

Vanaf 15 september wordt het papierloos voorschrijven en afleveren verder uitgebreid. In dit nummer geven we meer uitleg hierover.

We nodigen u ook uit om onze laatste FoliaQuiz (permanente vorming aan de hand van concrete klinische casussen) door te nemen, die gebaseerd is op een recent Folia-artikel over bewegingsstoornissen door medicatie.

Focus

TNF-remmers: risico van kanker?

Eerdere signalen wezen op een verhoogd kankerrisico door het gebruik van TNF-remmers. Ondertussen werden meerdere studies gepubliceerd die gegevens van patiënten behandeld met TNF-remmers linken aan gegevens van nationale kankerregisters. Dit artikel geeft een overzicht van RCT's en observationele studies die patiënten op TNF-remmers voor verschillende inflammatoire aandoeningen vergeleken met patiënten met dezelfde onderliggende aandoening, maar die nog niet behandeld werden met TNF-remmers.
Gegevens over het risico van lymfomen, solide tumoren en alle kankers gecombineerd ten gevolge van TNF-remmers zijn inconsistent. Met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, wijst de meerderheid van de gegevens niet op een verhoogd risico. Er lijkt evenmin een verhoogd risico of hoogstens een gering toegenomen risico te zijn op lymfomen. Ook bij patiënten met kanker in de voorgeschiedenis zijn de gegevens geruststellend. Gezien het verhoogde risico op huidkanker, wordt een periodiek huidonderzoek aangeraden bij patiënten die behandeld worden met TNF-remmers.

Inleiding

- Sinds de introductie van TNF-remmers rond het jaar 2000 is er bezorgdheid over een mogelijk kankerrisico door ingrijpen in het belangrijke 'tumor-necrosis-factor" mechanisme. Deze bezorgdheid werd versterkt door signalen uit spontane-geneesmiddelenbewakingssystemen en een meta-analyse van RCT's (*randomized controlled trials*) gepubliceerd in 2006 (zie Folia augustus 2007).
- De TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumuab, infliximab) worden steeds ruimer gebruikt bij inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis (RA) (zie Folia oktober 2020), inflammatoir darmlijden en psoriasis (zie Folia maart 2018).
- Dit artikel geeft een stand van zaken over het risico van kanker geassocieerd aan het gebruik van TNF-remmers na 20 jaar gebruik. Het is belangrijk om behandelde patiënten te vergelijken met onbehandelde patiënten en niet met de algemene populatie omdat sommige kankers spontaan vaker voorkomen bij chronische inflammatoire aandoeningen.

Alle kankers gecombineerd

De meeste gegevens tonen **geen verhoogd risico** van "alle kankers gecombineerd" bij gebruik van TNF-remmers, maar in een aantal studies wordt toch een verhoogd risico gezien. In deze studies werden er meestal geen analyses per tumortype uitgevoerd omwille van het lage aantal kankerdiagnoses.

Gegevens die niet wijzen op een verhoogd risico

Meerdere observationele studies en RCT's tonen geen verhoogd risico voor het eindpunt "alle kankers gecombineerd" bij patiënten behandeld met TNF-remmers, vergeleken met patiënten die voor dezelfde indicatie niet behandeld waren met TNF-remmers. Het ging om studies gepubliceerd tussen 2009 en 2014 bij patiënten met RA, inflammatoir darmlijden en andere inflammatoire aandoeningen[1].

Hier worden voorbeelden van studies gegeven die geen verschil in risico van "alle kankers gecombineerd" vonden. Deze selectie van studies werd overgenomen uit een artikel van UptoDate®; er werd geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd[1].

Reumatoïde artritis:

- Zweeds nationaal registerstudie (2009): 6 366 patiënten (opvolgingsduur: 25 693 patiëntjaren) op TNF-remmers. Controlegroepen: een cohort die nog geen biologische geneesmiddelen had gekregen (n = 61 160, opvolgingsduur: 330 498 patiëntjaren), een cohort op methotrexaat (n = 5 989, opvolgingsduur: 23 558 patiëntjaren) en een cohort op een combinatie van niet-biologische DMARD (n = 1 838, opvolgingsduur: 1 838 persoon-jaren)[2].
- Meta-analyse (2011) van 6 RCT's: 2 183 patiënten met RA in een vroeg stadium op TNF-remmers die nog niet behandeld werden met DMARD versus 1 236 patiënten op methotrexaat. De studieduur varieerde van 6 tot 12 maanden[3].
- Een meta-analyse (2012) van 63 RCT's. Er werden verschillende analyses uitgevoerd waaronder TNF-remmers (N = 13; n = 2 690) versus conventionele DMARD/placebo (n = 1 694) en TNF-remmers + DMARD (N = 29; n = 7 021) versus conventionele DMARD (n = 4 123). De opvolgingsduur varieerde van 24 weken tot 156 weken[4].
- Deens nationaal registerstudie (2013): 3 347 patiënten behandeld met TNF-remmers versus 3 812 RA patiënten niet behandeld met TNF-remmers. De gemiddelde opvolgingsduur (cijfers voor alle reumatologische aandoeningen) bedroeg respectievelijk 2,9 jaar en 2,1 jaar[5].

Inflammatoir darmlijden:

- Deens nationaal registerstudie (2014): TNF-remmers (n = 4 553; opvolgingsduur: 3,7 jaar (mediaan) of 18 440 patiëntjaren) versus geen behandeling met TNF-remmers (n = 51 593; opvolgingsduur: 469 874 patiëntjaren)[6].
- Andere RCT's en observationele studies, met een korte opvolgingsduur of een laag aantal patiënten, vonden evenmin een verhoogd risico van kanker[1].

Gegevens die wijzen op een verhoogd risico

- Een meta-analyse uit 2006 van 9 RCT's met adalimumab of infliximab bij RA vond een verhoogd risico voor het eindpunt "alle kankers gecombineerd" (zie Folia augustus 2007)[7]. De *number needed to harm* (NNH) voor een behandelingsduur van 6 tot 12 maanden bedroeg 154 (95% BI: 91-500). Er dienen echter een aantal kanttekeningen worden gemaakt bij deze studie waaronder een onverwacht laag aantal maligniteiten in de controlegroep[8].
- De Amerikaanse FDA (*Food Drug Administration*) heeft in 2009 de aandacht gevestigd op het risico van kanker bij kinderen behandeld met TNF-remmers voor juveniele idiopathische artritis (JIA) en inflammatoir darmlijden. Dit op basis van 48 casusrapporten over een periode van 10 jaar waarvan ongeveer de helft lymfomen (zie Folia januari 2010). Een recentere analyse uit 2018 van een grote Amerikaanse populatie kinderen behandeld met TNF-remmers vond echter geen stijging in het risico van kanker, vergeleken met kinderen (met JIA, inflammatoir darmlijden of psoriasis) die niet behandeld werden met TNF-remmers[9].

Lymfomen

UpToDate®, de voornaamste bron van dit artikel, wijst op slechts een beperkt aantal analyses, elk met beperkingen, die een verhoging in het risico van lymfomen door TNF-remmers suggereren. De auteurs concluderen dat er **geen verhoogd risico of hoogstens een gering toegenomen risico van lymfomen** bestaat door gebruik van TNF-remmers. Zij baseren zich daarvoor op meerdere grote observationele studies die geen verhoogd risico van lymfomen vonden bij patiënten (meestal met RA) behandeld met TNF-remmers, vergeleken met patiënten met dezelfde onderliggende aandoening die niet behandeld werden met TNF-remmers.

De selectie van de hier besproken studies werd overgenomen van UptoDate®; er werd geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd[1].

Voorbeelden van studies die geen verschil in risico van lymfomen vonden.

- Zweeds nationaal registerstudie (2005) bij RA: TNF-remmers (n = 4 160; opvolgingsduur: 9 715 patiëntjaren) versus een prevalentie RA cohort (n = 53 067; opvolgingsduur: 297 102 patiëntjaren)[10].
- Amerikaanse observationele studie (2007) bij RA (n = 19 591, opvolgingsduur 89 710 patiëntjaren). Er werden verschillende vergelijken getest waaronder TNF-remmers (n = 10 815; mediane opvolgingsduur: 3,4 jaar) versus geen TNF-remmers (n = 8 747)[11].
- Deens nationaal registerstudie (2013): Non-Hodgkin lymfoom bij RA en andere inflammatoire reumatologische aandoeningen. TNF-remmers (n = 5 345; 15 592 patiëntjaren) versus geen TNF-remmers (n= 4 351; 9 219 patiëntjaren)[5].
- Brits registerstudie (2017) bij RA. TNF-remmers (n = 11 931; mediane opvolgingsduur: 8,6 jaar) versus conventionele DMARD (n = 3 367; mediane opvolgingsduur: 6,5 jaar)[12].
- Een analyse gebaseerd op een Zweeds en Deens register (2017) bij spondyloartritis. TNF-remmers (n = 8 703; opvolgingsduur: 33 908 patiëntjaren) versus geen TNF-remmers (n = 28 164; opvolgingsduur: 182 136 patiëntjaren)[13].

Studies met een verhoogd risico van lymfomen.

- Een Amerikaans rapport uit 2003 suggereert een verhoogd risico op lymfomen door TNF-remmers maar baseert zich op een indirecte vergelijking[1].
- Zweeds regionaal registerstudie (2005) bij RA: TNF-remmers (n = 757; opvolgingsduur: 1 603 patiëntjaren) versus conventionele DMARD (n = 800; opvolgingsduur: 3 948 patiëntjaren)[14]. Het ging om 5 lymfomen versus 2 lymfomen.

- De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP's) van een aantal TNF-remmers vermelden dat het risico van een zeer agressieve en zeldzame vorm van Non-Hodgkin lymfoom (hepatosplenisch T-cel lymfoom) niet kan uitgesloten worden, dit op basis van postmarketing gevallen, vooral bij jonge mannen met inflammatoir darmlijden[15]. De meerderheid van deze patiënten werd echter ook behandeld met een thiopurine (azathioprine of 6-mercaptopurine), medicatie die eveneens geassocieerd wordt met de ontwikkeling van lymfomen. Een analyse gepubliceerd in 2017 van 12 Europese registers vond geen verschil in de verdeling van de verschillende types lymfomen tussen RA patiënten behandeld met TNF-remmers en zij die nog niet behandeld waren met biologische geneesmiddelen[16]. Deze specifieke zeldzame vorm van Non-Hodgkin lymfoom kwam echter niet voor onder de 533 gerapporteerde lymfomen.

Solide tumoren

Gegevens over het risico van solide tumoren door TNF-remmers zijn **tegenstrijdig**.

Alle solide tumoren gecombineerd

Een meta-analyse van 18 RCT's uit 2009 vond geen verhoogd risico voor het eindpunt "alle solide tumoren gecombineerd" door TNF-remmers[17]. Een Zweedse en een Britse registerstudie kwamen tot dezelfde conclusie[18, 19]. De Britse studie voerde ook analyses uit per solide tumortype, maar er werden geen verhoogd risico's gevonden.

Baarmoederhalskanker

Het risico van baarmoederhalskanker was **verhoogd** in één observationele studie bij patiënten met RA vergeleken met patiënten met RA die geen biologische geneesmiddelen hadden gekregen[20].

In deze Zweedse studie (2016) werden RA patiënten op TNF-remmers (n = 9 629) vergeleken met RA patiënten die geen biologische geneesmiddelen (n = 34 984) kregen[20]. Er was een verhoogd risico op een hogere graad van cervicale dysplasie (RR 1,36 (95% BI: 1,01-1,82) en invasieve baarmoederhalskanker (RR 2,10 (95% BI: 1,04-4,23).

Huidkanker

- Meerdere meta-analyses van registerstudies, prospectieve observationele studies en RCT's vonden **een verhoogd risico** van **niet-melanoom huidkankers** door TNF-remmers[21-24]. De meeste patiënten werden behandeld voor RA. Een verhoogd risico werd daarentegen niet gezien in twee grote observationele studies bij patiënten met reumatologische aandoeningen[5, 25].

De selectie van de hier besproken studies werd overgenomen van UptoDate®; er werd geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd[1].

Voorbeelden van studies met een verhoogd risico van niet-melanoom huidkanker:

- Systematische review en meta-analyse (2011): 4 observationele studies bij RA[21]. TNF-remmers versus geen TNF-remmers (totaal n = 29 663): relatief risico (RR) 1,45 (95%BI: 1,15-1,76).
- Amerikaans cohortstudie (2011) bij RA[22]. TNF-remmers (n = 4 088; opvolgingsduur: 5 333 patiëntjaren) versus niet-biologische DMARD (n = 18 396): hazard ratio (HR) 1,42 (95%BI: 1,24-1,63).
- Meta-analyse (2011) op basis van 74 RCT's bij verschillende chronische inflammatoire aandoeningen. TNF-remmers (n = 15 406; opvolgingsduur: 9 696 patiëntjaren) versus controle (n = 7 486; 4 401 patiëntjaren). RR 2,02 (95%BI: 1,11-3,95)[23].

Studies zonder een verhoogd risico van niet-melanoom huidkanker

- Deens nationaal registerstudie (2012) bij RA[5]. TNF-remmers (n = 3 347) versus geen TNF-remmers (n = 3 812).
- Brits nationaal registerstudie (2012) bij RA[25]. TNF-remmers (n = 11 704; opvolgingsduur: 43 798 patiëntjaren) versus niet-biologische DMARD (n = 3 523; opvolgingsduur: 9 342 patiëntjaren).

- Twee studies suggereren dat TNF-remmers geassocieerd zijn met een verhoogd risico op **maligne melanoom**, een agressieve vorm van huidkanker[22, 27]. Andere studies vonden dan weer geen verhoogd risico. Meer gegevens zijn nodig om het risico van deze zeldzame uitkomst te evalueren.

De selectie van de hier besproken studies werd overgenomen van UptoDate®; er werd geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd[1].

Studies met een verhoogd risico van maligne melanoom.

- Een gepoolde analyse van 2 observationele studies (2011) bij RA (totaal n = 12842) vond een stijgende trend[21]. RR 1,79 (95%BI: 0,92-2,67).
- Zweeds nationaal cohortstudie (2013) bij RA[26].
  TNF-remmers (n = 10 878; opvolgingsduur (mediaan): 4,8 jaar) versus geen biologische geneesmiddelen (n = 42 198; opvolgingsduur (mediaan): 4,6 jaar): HR 1,5 (95%BI: 1,0-2,2).

Studies zonder een verhoogd risico van maligne melanoom.

- Meta-analyse (2016) van 11 Europese registers uit 9 landen bij RA[27].
  TNF-remmers (n = 48 304; opvolgingsduur: 242 814 patiëntjaren) versus geen biologische geneesmiddelen (n = 68 411; opvolgingsduur: 300 012 patiëntjaren): RR 1,14 (95%BI: 0,8-1,6).

Kanker in de voorgeschiedenis

Bij patiënten met **kanker in de voorgeschiedenis** tonen verschillende observationele studies **geen verhoogd risico** van een herval of een nieuwe tumor door TNF-remmers[1, 28, 29].

Commentaar

Nadat eerdere signalen wezen op een verhoogd kankerrisico door TNF-remmers, is de meerderheid van de recentere gegevens meer geruststellend, met uitzondering van het risico op (niet-melanoom) huidkanker. Enige onzekerheid blijft echter bestaan door de complexiteit van het onderzoek naar een associatie tussen TNF-remmers en kanker.

- Bij de meeste chronische inflammatoire aandoeningen bestaat er op zich reeds een verhoogd risico van kanker. In dit artikel worden dan ook alleen studies vermeld waarbij de controlegroep bestond uit patiënten met dezelfde onderliggende aandoening als de interventiegroep. De meeste studies werden uitgevoerd bij patiënten met RA.
- De evaluatie van het risico op lymfomen door het gebruik van TNF-remmers wordt bemoeilijkt door een sterke associatie tussen ziekteactiviteit (vooral bij RA) en de ontwikkeling van lymfomen, en het geselecteerd gebruik van deze geneesmiddelen in latere stadia van inflammatoire aandoeningen. Met andere woorden, patiënten waarbij TNF-remmers worden opgestart zijn waarschijnlijk meer ziek en hebben een hoger risico op lymfomen door de hogere ziekteactiviteit op zich.
- Patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen krijgen vaak, naast TNF-remmers, andere immunosuppressieve

geneesmiddelen (bv. methotrexaat en andere biologische geneesmiddelen) die eveneens gepaard gaan met een mogelijk verhoogd kankerrisico, wat de evaluatie van het kankerrisico door het gebruik van TNF-remmers verder bemoeilijkt.

Conclusie

De studieresultaten over het risico van lymfomen, solide tumoren en alle kankers gecombineerd ten gevolge van TNF-remmers zijn inconsistent. Met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, wijst de meerderheid van de gegevens niet op een verhoogd risico. Er lijkt evenmin een verhoogd risico of hoogstens een gering risico te zijn op lymfomen. Gezien het verhoogde risico op huidkanker, wordt een periodiek huidonderzoek aangeraden bij patiënten die behandeld worden met TNF-remmers.

Bronnen

1 UpTodate. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: risk of malignancywww.uptodate.com [(geraadpleegd op 25/06/2021)].

2 Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? Arthritis and rheumatism 2009;60: 3180-9.

3 Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis and rheumatism 2011;63: 1479-85.

4 Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. Jama 2012;308: 898-908.

5 Dreyer L, Mellemkjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFα inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. Annals of the rheumatic diseases 2013;72: 79-82.

6 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. Jama 2014;311: 2406-13.

7 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. Jama 2006;295: 2275-85.

8 Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. Arthritis research & therapy 2006;8: 111.

9 Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. Annals of the rheumatic diseases 2018;77: 1012-6.

10 Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 1414-20.

11Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis and rheumatism 2007;56: 1433-9.

12 Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 497-503.

13 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 105-11.

14 Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 699-703.

15 Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. European journal of gastroenterology & hepatology 2011;23: 1150-6.

16 Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 2025-30.

17 Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Annals of the rheumatic diseases 2009;68: 1136-45.

18 Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 1421-6.

19 Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2015;74: 1087-93.

20 Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. Annals of the rheumatic diseases 2016;75: 1272-8.

21 Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases 2011;70: 1895-904.

22 Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2011;50: 1431-9.

23 Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized

controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011;20: 119-30.
24 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis and rheumatism 2007;56: 2886-95.
25 Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Annals of the rheumatic diseases 2012;71: 869-74.
26 Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. BMJ (Clinical research ed) 2013;346: f1939.
27 Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 386-91.
28 Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Annals of internal medicine 2018;169: 291-9.
29 Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor-α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. The lancet Gastroenterology & hepatology 2020;5: 276-84.

Focus

Interleukine-inhibitoren: risico van kanker?

Er zijn weinig gegevens beschikbaar betreffende een mogelijk carcinogeen effect van interleukine-inhibitoren. Een recente meta-analyse van placebo-gecontroleerde RCT's (met een mediane opvolgingsduur van slechts 28 weken) wijst op een verhoogd risico van kanker bij patiënten met reumatologische aandoeningen behandeld met interleukine-inhibitoren. Meer gegevens van langere termijn en per tumortype zijn nodig om hier een beter zicht op te krijgen. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over een kankerrisico door het gebruik van interleukine-inhibitoren bij patiënten met psoriasis.

Er is een verband tussen chronische inflammatoire aandoeningen en het ontwikkelen van kanker. Daarnaast bestaat er al lang de zorg dat biologische geneesmiddelen, die meer en meer gebruikt worden voor inflammatoire aandoeningen, dit kankerrisico verder zouden verhogen. Recent werden voor de interleukine (IL) - inhibitoren een meta-analyse van *randomized controlled trials* (RCT's) gepubliceerd bij reumatologische aandoeningen[1] en een meta-analyse van observationele studies bij psoriasis[2].

Reumatologische aandoeningen

Meerdere reumatologische aandoeningen worden geassocieerd met een verhoogd risico van kanker vergeleken met de algemene populatie. Voor reumatoïde artritis wordt bijvoorbeeld geschat dat het risico op lymfomen verdubbeld is[3]. Studies die patiënten met dezelfde aandoening behandeld met of zonder biologische geneesmiddelen vergelijken, kunnen helpen bepalen of het verhoogd kankerrisico geassocieerd is aan de behandeling of aan de onderliggende aandoening.

Een systematische review en meta-analyse van RCT's gepubliceerd in 2019 vond **een toegenomen risico** van kanker door IL-inhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met reumatologische aandoeningen[1]. De mediane opvolgingsduur was slechts 28 weken, wat heel kort is voor een chronische aandoening. De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 250 voor 1 extra geval van kanker over een mediane opvolgperiode van 28 weken. Omgerekend, komt dit overeen met 2 (95% BI: 0-6) extra kankerdiagnoses per 1 000 patiënten door het gebruik van IL-inhibitoren vergeleken met placebo.

- Er werden in totaal 74 placebo-gecontroleerde RCT's geïncludeerd. De meest voorkomende indicaties waren respectievelijk: reumatoïde artritis (N = 35 RCT's), psoriatrische artritis (N = 12) en spondylitis ankylosans (N = 9).
- De meest gebruikte IL-inhibitoren in de studies waren: tocilizumab (N = 18 RCT's), secukinumab (N = 15), anakinra (N = 8), ixekizumab (N = 6), rilonacept (N = 6), sarilumab (N = 4), sirukumab (N = 4), ustekinumab (N = 4) en brodalumab (N = 3).
- Kanker werd gerapporteerd in 45 RCT's (n = 21 065) met een mediane opvolgingsduur van 28 weken (range: 12-264 weken). Risico van kanker voor IL-inhibitoren versus placebo:
  - **141/15 244 (0,9%) versus 28/5 821 (0,5%); NNH = 250**
  - **Odds ratio (OR): 1,49 (95% BI: 1,04-2,16)**

De auteurs wijzen erop dat men rekening dient te houden met een mogelijke stijging van het kankerrisico met de duur van de behandeling. In een bijkomende analyse vonden ze een dergelijke associatie maar studies van langere duur zijn nodig om dit te bevestigen.

Psoriasis

Patiënten met psoriasis hebben een licht verhoogd risico op verschillende types kanker, vooral niet-melanoom huidkanker en lymfomen[2]. Sommige behandelingen (cyclosporine en PUVA-behandeling, zie Folia Maart 2018) die toegepast worden bij psoriasis gaan ook gepaard met een verhoogd kankerrisico.

Gegevens uit placebo-gecontroleerde RCT's wijzen niet op een verhoogd kankerrisico door het gebruik van IL-inhibitoren bij patiënten met psoriasis. Een systematische review en meta-analyse van observationele studies vond ook geen verhoogd risico van "alle kankers gecombineerd" door biologische middelen (TNF-remmers en IL-inhibitoren) vergeleken met klassieke behandelingen voor psoriasis[2]. Er was evenmin een verschil voor het risico op niet-melanoom huidkanker of lymfomen. Wanneer niet-melanoom huidkanker uit de analyse werd gehouden, was er zelfs een lager risico op kanker. Afhankelijk van het eindpunt, was de analyse gebaseerd op 3 tot 6 studies en varieerde de opvolgingsduur van ongeveer 20 000 tot 71 000 patiëntjaren.

Commentaar

Naast de beperkingen inherent aan RCT's om zeldzame en laattijdige ongewenste effecten te detecteren (bv. korte opvolgingsduur of beperkt aantal patiënten) en de beperkingen inherent aan observationele studies (bv. confounders), zijn hier een aantal opmerkingen te noteren.

- De meta-analyse van placebo-gecontroleerde RCT's bij **reumatologische aandoeningen** rapporteerde geen resultaten per tumortype, waarschijnlijk omwille van het lage aantal kankerdiagnoses en het ontbreken van gegevens over het tumortype in sommige studies. Er werd ook geen analyse uitgevoerd waarbij niet-melanoom huidkanker uit de analyse werd gehouden. Deze vormen van huidkanker, die het meest frequent voorkwamen in de studie, zijn vaak curatief te behandelen. Het risico lijkt, volgens onze berekeningen, nog steeds verhoogd te zijn na exclusie van niet-melanoom huidkanker van de analyse, maar het absolute risico is lager.
- Voor de meta-analyse van observationele studies bij **psoriasis** valt voor de vergelijking van biologische geneesmiddelen versus klassieke behandelingen vooral het ontbreken van details op te merken. Deze studie bevatte dan ook meerdere onderzoeksvragen en analyses. Er werd bijvoorbeeld weinig informatie gegeven over de behandelingen, die mogelijk gepaard gaan met een verhoogd kankerrisico, in de controlegroep. Daarnaast werd er geen afzonderlijke analyse uitgevoerd voor IL-inhibitoren en het betrof een meta-analyse van heterogene studies. Er zijn meer gegevens nodig om een uitspraak te kunnen doen over een kankerrisico door het gebruik van IL-inhibitoren bij patiënten met psoriasis.

Bronnen

1 Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, et al. Risk of Infections and Cancer in Patients With Rheumatologic Diseases Receiving Interleukin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019;2(10):e1913102. Published 2019 Oct 2.

2 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol 2020;156(4):421-429.

3 Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis research & therapy 2015;17(1), 212.

Nieuws

Vanaf 15 september wordt het papierloos voorschrijven en afleveren verder uitgebreid

Tot op heden was het voor de voorschrijver verplicht om het elektronisch voorschrift af te drukken en mee te geven met de patiënt. Vanaf 15 september is dat niet meer het geval en wordt het mogelijk om geneesmiddelen voor te schrijven zonder papieren bewijs van elektronisch voorschrift [zie website RIZIV[1]]. In een eerste fase zal standaard een papieren bewijs worden meegegeven, tenzij de patiënt expliciet aangeeft dat hij/zij het beheer van het voorschrift digitaal zal opnemen (via een App, een webtoepassing, een digitaal document). In de apotheek kan nu reeds - als COVID-19 maatregel - een geneesmiddel afgeleverd worden zonder gebruik van een papieren bewijs van elektronisch voorschrift. Vanaf 15 september heeft de apotheker een extra mogelijkheid om papierloos af te leveren: met gebruik van de elektronische identiteitskaart (eID) [pdf, website RIZIV[1]].

In afwezigheid van een papieren elektronisch voorschrift, kan de apotheker op volgende manieren de openstaande elektronische voorschriften bij Recip-e raadplegen en de geneesmiddelen afleveren:

- scannen van de barcode van het elektronisch voorschrift op de GSM of tablet van de patiënt;
- gebruik van de eID.

Daarnaast blijft het mogelijk dat de voorschrijver het elektronisch voorschrift afdrukt en meegeeft met de patiënt (de apotheker scant dan de barcode op het uitgeprinte elektronisch voorschrift).
Ook het klassieke, papieren voorschrift kan in overmachtssituaties of in uitzonderlijke gevallen nog gebruikt worden (bijvoorbeeld, voorschrijven buiten het artsenkabinet, artsen ≥ 64 jaar op 1/1/2020, medische hulpmiddelen die ook door bandagisten kunnen afgeleverd worden, in geval van technische problemen, …) [zie website RIZIV voor meer informatie over het op papier voorschrijven].

Dit papierloos voorschrijven en afleveren, door het RIZIV “dematerialisatie” genaamd, kadert in de verdere digitalisering van het proces van voorschrijven en afleveren. Er wordt gestreefd naar een volledige digitalisering.[1]

Commentaar van het BCFI: Vanuit het standpunt van de patiënt kan deze verdere digitalisering problemen geven. Voor wie minder digitaal-vaardig is wordt het moeilijk of onmogelijk om te zien welke voorschriften er nog open staan. Het is aan de voorschrijver om in die gevallen toch telkens een papieren bewijs van voorschrift mee te geven.

Specifieke bronnen

1. RIZIV. De dematerialisatie van het geneesmiddelenvoorschrift. Website RIZIV (tekst laatst aangepast op 02/04/21), met gedetailleerde info uitgeschreven in pdf

Auditorium

Nieuwe FoliaQuiz: Bewegingsstoornissen door medicatie

Wil je meer halen uit de Folia?

Lees het artikel "*Bewegingsstoornissen door medicatie*" uit de Folia van april 2021, doe onzenieuwe FoliaQuiz en versterk je kennis door de 12 vragen te beantwoorden.

Bewegingsstoornissen kunnen een ongewenst effect zijn van bepaalde geneesmiddelen. Ze kunnen zelfs een fatale afloop hebben. Het is dus belangrijk om ze snel te herkennen.

Hoe herken je bewegingsstoornissen door medicatie? Welke situaties zijn levensbedreigend? Welke geneesmiddelen kunnen verantwoordelijk zijn? Hoe grijp je in? Allemaal nuttige kennis voor huisarts en apotheker!

Deze nieuwe FoliaQuiz is opgebouwd uit levensechte casussen. 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 augustus 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde
- luspatercept

Nieuwigheid in de oncologie
- sonidegib

Nieuwe indicaties
- empagliflozine
- rivaroxaban en dabigatran

Terug op de markt
- deoxycholzuur

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- colestipol
- insuline glargine + lixisenatide

Andere wijzigingen
- Erratum: terugbetaling van koperhoudende IUD's
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

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

De recente informatie van de maand augustus 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 31 juli 2021.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

luspatercept (Reblozyl®▼)

Luspatercept (Reblozyl®▼ , hoofdstuk 2.3.1., hospitaalgebruik) is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erytroïde rijping. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde vormen van transfusieafhankelijke anemie (synthese van de SKP).

Veiligheid
- Contra-indicaties: zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met luspatercept en gedurende minstens 3 maanden na stopzetting van de behandeling met luspatercept.
- **Meest frequente** ongewenste effecten (≥ 10%): infecties (van urinewegen en bovenste luchtwegen), duizeligheid, hoofdpijn, diarree, bot- en gewrichtspijn, vermoeidheid en asthenie.
- **Hypertensie** werd bij ongeveer 8% van de patiënten gerapporteerd. De bloeddruk moet vóór elke toediening gemeten worden.
- **Overgevoeligheidsreactiex** (waaronder angio-oedeem en geneesmiddeleneruptie) werden bij ongeveer 4,5% van de patiënten gemeld.[1]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 1 567 € tot 4 699 € per s.c. injectie (respectievelijk 25 mg en 75 mg), terugbetaald in .

Nieuwigheden in de oncologie

sonidegib (Odomzo®)

Sonidegib (Odomzo® , hoofdstuk 13.2.5., hospitaalgebruik) is een inhibitor van de «*hedgehog pathway*». Het is beschikbaar voor oraal gebruik voor de behandeling van bepaalde lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiotherapie (synthese van de SKP). Het gaat om een *«me too»* geneesmiddel van vismodegib. Het werd er niet mee vergeleken.

Veiligheid

- Sonidegib is **gecontra-indiceerd in geval van zwangerschap** en borstvoeding. In dierstudies blijkt sonidegib **teratogeen en foetotoxisch te zijn**. Bij vrouwen behandeld met sonidegib moet een zwangerschapspreventieprogramma worden ingesteld, tot 20 maanden na het stoppen van de behandeling. Mannen behandeld met sonidegib moeten tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling een condoom gebruiken.
- Ook met de mogelijkheid van onomkeerbare aantasting van de vruchtbaarheid moet vóór de behandeling rekening worden gehouden.[2]
- Het profiel van ongewenste effecten is vergelijkbaar met dat van vismodegib en omvat (≥ 10 %): spierklachten (spierspasmen, skeletspierpijn, spierzwakte, soms ook rabdomyolyse), lymfopenie, alopecie, dysgeusie, vermoeidheid, spijsverteringsklachten, gewichtsafname en pruritus.[2,3]
- Interacties: sonidegib is een substraat van CYP3A4. 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.). Er is een verhoogd risico van spiertoxiciteit in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvoor dit risico bekend is.[2]
- De zeer lange eliminatiehalfwaardetijd van sonidegib (ongeveer 1 maand versus 11 dagen voor vismodegib) bemoeilijkt de aanpak van de ongewenste effecten en van de interacties wanneer zij zich voordoen.[3]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 4 727 € voor 30 capsules, niet terugbetaald op 1 augustus 2021.

Terug op de markt

deoxycholzuur (Belkyra®)

Deoxycholzuur (Belkyra® , hoofdstuk 15.12.) is terug op de markt. Omwille van zijn cytolytische effecten wordt het als lokale subcutane injectie gebruikt voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin (synthese van de SKP). Voor meer informatie, zie Folia van februari 2018.
Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Nieuwe indicaties

empagliflozine (Jardiance®)

Empagliflozine (Jardiance® , hoofdstuk 5.1.8.) is het tweede gliflozine dat de indicatie chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie (synthese van de SKP) krijgt. Toegevoegd aan de klassieke behandeling, levert empagliflozine (net als dapagliflozine, de andere molecule die onlangs de registratie voor deze indicatie verkreeg), bij patiënten met hartfalen (al dan niet met diabetes) een voordeel op ten opzichte van placebo, op een samengesteld eindpunt van hospitalisaties voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd tussen empagliflozine en dapagliflozine. Het gebruik van gliflozinen, waaronder empagliflozine, bij diabetespatiënten, gaat gepaard met zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten, in het bijzonder een risico van diabetische ketoacidose. In geval van verruiming van de doelpopulatie (door de uitbreiding van de indicatie) moet men ook rekening houden met de toename van deze risico's. Momenteel zijn er bij patiënten zonder diabetes geen farmacovigilantiegegevens beschikbaar en het veiligheidsprofiel, onder meer op lange termijn, is nog niet bekend.[4,5]

Voor meer informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van empagliflozine, zie Folia van februari 2021 en Folia van augustus 2021.
De aanbevolen **dosering** bij hartfalen is 10 mg 1x per dag.
De indicatie hartfalen maakt momenteel (situatie op 1 augustus 2021) nog geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van empagliflozine (categorie).

rivaroxaban (Xarelto®▼) en dabigatran (Pradaxa®)

Rivaroxaban (Xarelto®▼ , hoofdstuk 2.1.2.1.2.) kreeg een nieuwe indicatie in de pediatrie: behandeling en preventie van recidieven van veneuze trombo-embolische events (VTEE), bij kinderen tot en met 17 jaar, na een parenterale anticoagulerende

behandeling gedurende minstens 5 dagen (synthese van de SKP).[6] Om aan deze indicatie bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 30 kg tegemoet te komen, werden er twee verpakkingen van rivaroxaban-granulaat voor orale suspensie op de markt gebracht. Voor pediatrische patiënten vanaf respectievelijk 30 kg en 50 kg is er goedkeuring gegeven voor de tabletten van 15 mg en 20 mg (zie de SKP voor de dosering). De indicatie in de pediatrie maakt op 1 augustus 2021 geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van rivaroxaban (categorie).
Ook **dabigatran (Pradaxa®** , **hoofdstuk 2.1.2.1.2.)** kreeg de goedkeuring voor deze indicatie. Bijhorende doseringen en toedieningsvormen werden eveneens goedgekeurd, maar het granulaat voor orale suspensie is nog niet op de markt gebracht. Voor kinderen vanaf 8 jaar zijn er in de SKP aangepaste doseringsadviezen in functie van het gewicht beschikbaar, met de bestaande capsules.[7]

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

colestipol (Colestid®)

Colestipol (Colestid®), bij bepaalde patiënten gebruikt om de totale en de LDL-cholesterolspiegel te verlagen, is uit de markt genomen. Colestyramine (hoofdstuk 1.12.3.) is een andere anionenuitwisselaar die als alternatief in aanmerking komt. Deze geneesmiddelen worden weinig gebruikt omwille van hun talrijke ongewenste effecten.

insuline glargine + lixisenatide (Suliqua®)

De associatie van een langwerkend insuline-analoog en een incretinemimeticum, **insuline glargine + lixisenatide (Suliqua®)** is uit de markt genomen. Bij gebruik van een associatie moeten de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel in verband met de therapietrouw. Insuline glargine (hoofdstuk 5.1.1.4.) en lixisenatide (hoofdstuk 5.1.6.) blijven allebei als monopreparaat beschikbaar.

Andere wijzigingen

Erratum: terugbetaling van koperhoudende IUD's

In het Repertorium vermeldde een nota in het hoofdstuk «Intra-uteriene devices (IUD's)» (hoofdstuk 6.2.3.) ten onrechte dat de speciale tegemoetkoming van het RIZIV die van toepassing is op de meeste anticonceptiva en de morning-afterpil, ook bestaat voor IUD's gebruikt als noodanticonceptie. Dit is echter niet het geval. Volgens het Koninklijk Besluit van 16 september 2013 ter vaststelling van een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van contraceptiva wordt enkel de morning-afterpil vermeld in het kader van noodanticonceptie. De speciale tegemoetkoming is wel van toepassing op IUD's als anticonceptiva. Deze nota is nu rechtgezet.
Voor meer informatie over de speciale tegemoetkoming: zie Folia van oktober 2020.

Direct Healthcare Professional Communications

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

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

- Champix® (varenicline): Terugroeping van loten omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid N-nitroso-varenicline boven de door Pfizer bepaalde aanvaardbare dagelijkse innamelimiet. (zie ook Recente informatie van juli 2021)
- COVID-19-mRNA-vaccins Comirnaty® en Spikevax®: Risico van myocarditis en pericarditis. (zie ook Folia van augustus 2021)
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Contra-indicatie bij personen met capillair leksyndroom in hun voorgeschiedenis en update over het trombose met trombocytopeniesyndroom.
- Xeljanz® (tofacitinib): Verhoogd risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire events en maligniteiten bij het gebruik van tofacitinib ten opzichte van de TNF-alfa remmers.

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

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

- Sebelipase alfa (Kanuma®), nog niet gecommercialiseerd, en upadacitinib (Rinvoq®▼) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Siponimod**,** nog niet gecommercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:**Kanuma®, Rinvoq®, Siponimod**.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 09-08-2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 03-08-2021

Specifieke bronnen

1 Reblozyl®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
2 Odomzo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
3 Sonidégib (Odomzo®) et carcinome basocellulaire étendu-un me too du vismodégib, La Revue Prescrire, septembre 2016 ; 36 (395)
4 Jardiance®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
5 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055,https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6 Xarelto®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
7 Pradaxa®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.