

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2022

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie - Deel 1: Cornea en voorste oogkamer

Perorale medicatie kan oculaire klachten veroorzaken. Dit artikel geeft een overzicht van perorale medicatie die ongewenste effecten kan veroorzaken in de voorste oogkamer en cornea.

80+

Formularium Ouderenzorg: update van het hoofdstuk "Infectieziekten" 

GOED OM TE WETEN

COVID-19: 5de vaccin tegen COVID-19 vergund op Europees niveau: Nuvaxovid®

RECENTE INFORMATIE: januari 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- glycopyrronium siroop (Sialanar®)

Nieuwigheden in de oncologie

- belantamab mafodotin (Blenrep®▼)

Nieuwe indicaties

- baricitinib (Olumiant®) en upadacitinib (Rinvoq®▼)
- Pfizer-vaccin (Comirnaty®▼) tegen COVID-19 vergund voor gebruik bij kinderen van 5 – 11 jaar

Nieuwe vormen

- vedolizumab s.c. (Entyvio®)

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- chlooramfenicol (Chloramphenicol Thea®)
- ergotamine + coffeïne zetabletten (Cafergot®)
- framycetine (Soframycine®)
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70®)
- piracetam i.v. infusie (Nootropil®)
- saquinavir (Invirase®)
- ticagrelor (Brilique®) 60 mg
- 10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (Synflorix®)

Andere wijzigingen

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

GENEESMIDDELENBEWAKING

Ongewenste effecten van chinolonen: stand van zaken 

Hoewel ze zeldzaam zijn, is het belangrijk rekening te houden met de potentieel ernstige ongewenste effecten van chinolonen: peesaandoeningen, aorta-afwijkingen, neuropathie, ritmestoornissen, hypoglykemie of hyperglykemie.

Deze maand in de Folia

In dit Folia-nummer kunt u het eerste in een reeks van vier artikels vinden over de oculaire ongewenste effecten van veelgebruikte orale geneesmiddelen. Dit eerste deel gaat over de voorste oogkamer en de cornea. We bespreken ook het beleid bij dergelijke complicaties.

Verder informeren we jullie dat het hoofdstuk over infectieziekten in het Formularium ouderenzorg is bijgewerkt. Er wordt op gewezen dat het gebruik van chinolonen bij ouderen een groter risico van ongewenste effecten op diverse weefsels en organen inhoudt, dan bij jongere personen.

Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie - Deel 1: Cornea en voorste oogkamer

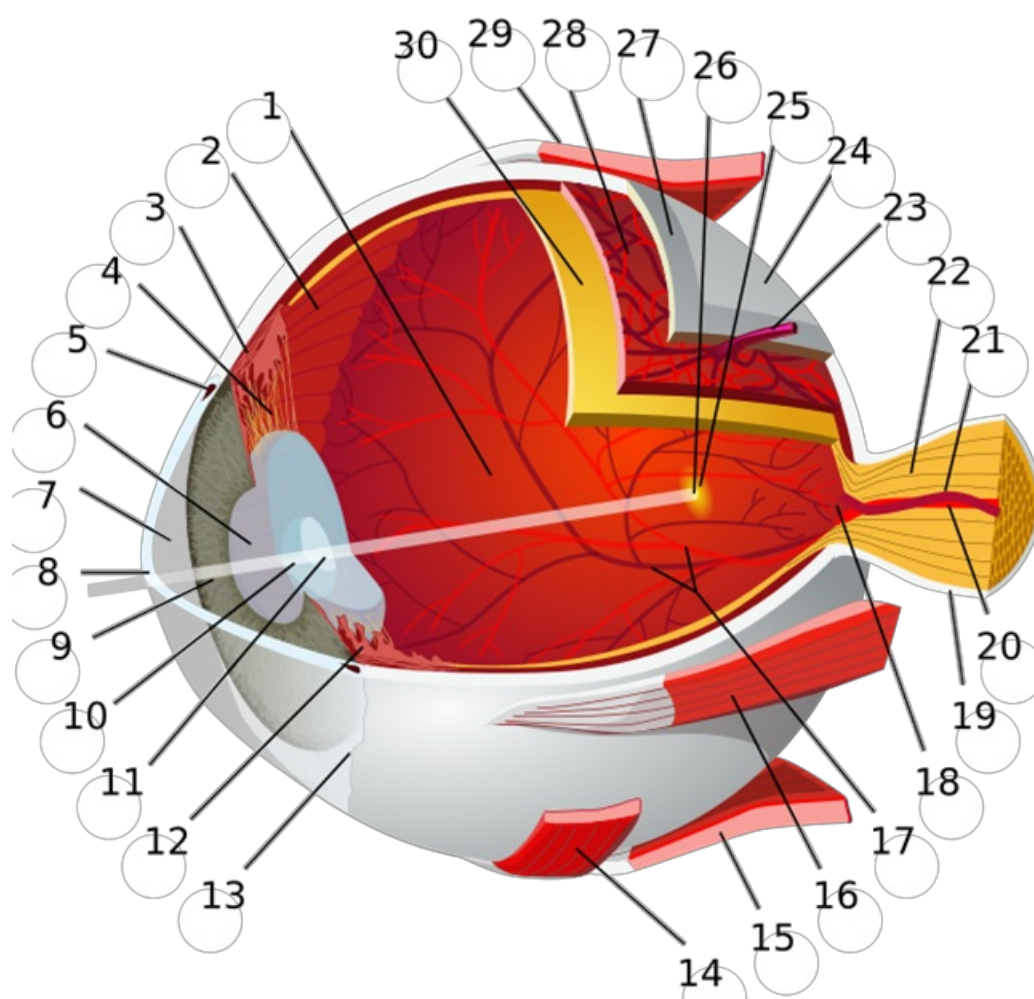
Talrijke medicatie voor perorale toediening (en uitzonderlijk ook ander systemisch gebruik) kunnen de structuren van het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Een evaluatie van de medicatielijst kan dus nodig zijn bij het ontstaan van oogklachten. Meestal zijn deze klachten reversibel of kunnen ze behandeld worden met medicatie of chirurgie. In enkele gevallen kan het negatief effect op het oog definitief zijn. Geregelde monitoring of onmiddellijke beëindiging van de oorzakelijke behandeling kan een vereiste zijn.

Dit artikel is het eerste deel van een reeks van artikels dat zal gaan over de oculaire effecten van systemische medicatie. Dit eerste deel bespreekt de ongewenste effecten van medicatie op de voorste oogkamer en cornea en de daarbij vereiste aanpak.

Volgende klassen worden in dit artikel besproken:

- Geneesmiddelen met anticholinerge werking
- Bisfosfonaten
- Amiodaron en hydroxychloroquine
- Fenothiazinen
- Corticosteroïden

☐



© "Eye-diagram no circles border" Chabacan¹

1: achterste oogkamer (bevat het glasachtig lichaam) 2: ora serrata 3: musculus ciliaris 4: zonula ciliaris 5: kanaal van Schlemm 6: pupil 7: **voorste oogkamer (gevuld met glasvocht)**

8: **hoornvlies/cornea** 9: iris 10: lenskapsel 11: lenskern 12: corpus ciliares 13: conjunctiva

14: m. obliquus inferior 15: musculus rectus inferior 16: musculus rectus medialis 17: retinale arteriën en venen 18: blinde vlek 19: dura mater 20: arteria centralis retinae 21: vena centralis retinae 22: nervus opticus 23: venae vorticosae 24: harde oogrok 25: gele vlek 26: fovea centralis 27: sclera 28: chorioïdes 29: m. obliquus superior 30: retina

Geneesmiddelen met anticholinerge werking

Zie GGR InL. 6.2.3.

Ongewenste effecten

Anticholinergica en geneesmiddelen met anticholinerge werking veroorzaken een relaxatie van de ciliaire spieren waardoor er door een verminderd accommodatievermogen tijdelijke klachten van **wazig zicht** kunnen ontstaan².

Bij gebruik van anticholinergica ontstaat er door onderdrukking van de parasympatische activiteit een verminderde traanproductie. Dit kan aanleiding geven tot klachten van **droge ogen**. Zie ook Folia mei 2021: "Droge ogen door geneesmiddelen".

Er is een verhoogd risico op **acuut gesloten hoek glaucoom door pupilverwijding** bij patiënten die gekend zijn met glaucoom of een verhoogd risico hebben op glaucoom. Medicatie met anticholinerge werking is bij deze patiënten gecontra-indiceerd³.

Beleid

Bij accommodatiestoornissen en droge ogen is een routine oftalmologische check-up enkel nodig indien klachten blijven bestaan na stopzetting of indien verderzetting van het anticholinergicum noodzakelijk is. Als het stopzetten van het anticholinergicum niet haalbaar is, kan het toedienen van kunsttranen nuttig zijn bij droge ogen. Zie ook Folia mei 2020: "De aanpak van droge ogen".

Bij een vermoeden van acuut glaucoom dient men de patiënt onmiddellijk door te verwijzen voor oftalmologisch nazicht en dient de oorzakelijke medicatie stopgezet te worden.

Bisfosfonaten

Ongewenste effecten

Bisfosfonaten kunnen in uitzonderlijke gevallen leiden tot inflammatoire aandoeningen van het oog zoals: **conjunctivitis, episcleritis, scleritis, keratitis en uveïtis**. Dit geeft vooral pijn en roodheid van het oog enkele weken na starten van het gebruik. In heel zeldzame gevallen kan dit **corneaal en scleraal 'melting'** tot gevolg hebben. Corneaal en scleraal 'melting' ontstaat doordat bepaalde inflammatoire cellen zorgen voor eiwitafbraak².

Beleid

Bij vermoeden van scleritis of keratitis, dient er onmiddellijke oftalmologische controle voorzien te worden en een behandeling ingesteld te worden.

De milde inflammatoire symptomen gaan vaak over na stopzetten van de behandeling en keren frequent terug bij herstarten. In geval van hinderlijke klachten, dient er overwogen te worden om de medicatie stop te zetten of door te verwijzen naar de oftalmoloog indien continuatie van de behandeling vereist is. Deze zal soms topische of orale corticosteroïden starten voor een korte termijn behandeling indien er sprake is van een zeer ernstige inflammatoire aandoening².

Amiodaron en hydroxychloroquine

Ongewenste effecten

Amiodaron en hydroxychloroquine kunnen beide aanleiding geven tot corneale afzettingen, wat kan leiden tot **keratopathie**. Meestal is deze pathologie asymptomatisch. In sommige gevallen treedt er echter fotofobie of visusklachten op en is doorverwijzing naar een oftalmoloog nodig.

Beleid

Amiodaron: Verschillende bronnen raden oftalmologische controle enkel aan bij klachten; de SKP raadt systematische regelmatige oftalmologische controle aan^{2,6}. Bij aanwezigheid van oculaire klachten zal de medicatie, in overleg met de behandelende arts, eventueel gestopt worden^{2,6}.

Hydroxychloroquine:

De aanwezigheid van keratopathie vormt geen indicatie voor regelmatige oftalmologische controle, tenzij er sprake is van zichtverlies of hinderlijke visuele klachten. Gelijk hoe voorziet men bij langdurige behandeling een oftalmologische check-up in het kader van het verhoogd risico op retinopathie². (Zie 9.2.2) (Zie Folia artikel retinopathie)

Fenothiazinen

Ongewenste effecten

Fenothiazinen (nog slechts beperkt gebruikt) hebben een **anticholinerg effect** en kunnen dezelfde ongewenste effecten geven zoals reeds besproken in het onderdeel "Geneesmiddelen met anticholinerge werking". Behalve fenothiazinen zijn er nog verschillende andere psychotrope geneesmiddelen (antidepressiva en antipsychotica) die een anticholinerge werking hebben en de ongewenste effecten veroorzaken zoals beschreven in de paragraaf "Geneesmiddelen met anticholinerge werking".

Fenothiazinen kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van **epitheliale keratopathie** en in zeer zeldzame gevallen corneaal oedeem⁷. Oogklachten, zoals verminderd zicht, ten gevolge van **corneaal oedeem** kunnen permanent zijn als de medicatie niet spoedig onderbroken wordt. Epitheliale keratopathie veroorzaakt normaal geen visuele klachten en is reversibel na stopzetten van de medicatie².

Beleid

Corneaal oedeem kan leiden tot irreversibel zichtverlies en de medicatie dient in dit geval ogenblikkelijk gestopt te worden. Dringende doorverwijzing bij het ontstaan van hinderlijke visuele klachten wordt aangeraden².

Corticosteroiden

Ongewenste effecten

Corticosteroiden kunnen in zeldzame gevallen aanleiding geven tot oogdrukstijging en glaucoom, met een klinisch beeld dat sterk lijkt op acuut glaucoom: oogpijn, halo's, misselijkheid en braken. Dit risico is afhankelijk van de toedieningsweg en dosering en het hoogst bij oftalmologisch gebruik. Het risico is ook toegenomen bij personen die reeds gekend zijn met open-hoek glaucoom².

Beleid

Regelmatige oftalmologische controle is vereist bij patiënten met verhoogd risico op open-hoek glaucoom of bij langdurige toepassing van corticosteroiden in of rond het oog. Indien er oogklachten tijdens behandeling ontstaan, is een doorverwijzing naar de oftalmoloog aangewezen.

Bronnen

1 Eye-diagram_no_circles_border. Chabacano; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram_no_circles_border.svg CC BY-SA 3.0

- 2 Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Australian Prescriber*. 2021;44(4):129.
doi:10.18773/austprescr.2021.028
- 3 Y L, W B. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(2):129-33.
doi:10.1097/ICU.0b013e32808738d5
- 4 Ingram DV, Jaggarao NS, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. *The British Journal of Ophthalmology*. 1982;66(10):676. doi:10.1136/bjo.66.10.676
- 5 Hn B. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *The American journal of medicine*. 1983;75(1A):25-34. doi:10.1016/0002-9343(83)91267-6
- 6 Nederland Z. Farmacotherapeutisch Kompas. Accessed January 18, 2022.
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amiodaron>
- 7 S R, Jc Y. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS drugs*. 2010;24(6):501-26.
doi:10.2165/11533180-000000000-00000

Martindale: The complete drug reference. Laatste keer gecontroleerd op 18/01/2022.

Formularium Ouderenzorg: update van het hoofdstuk "Infectieziekten" □

Het hoofdstuk over infectieziekten in het Formularium Ouderenzorg is onlangs bijgewerkt.

- Er zijn een aantal aanpassingen in de selecties van antibiotica bij veel voorkomende infecties, in lijn met de BAPCOC-gids (update 2021), en rekening houdend met de specifieke kenmerken van de oudere patiënt en de methodologie van ons formularium: het gaat over acute rhinosinusitis, acute otitis media, pneumonie, acute gastro-enteritis, periaanaal abces, acute pyelonefritis, acute prostatitis en orchi-epididymitis en over pneumokokkenvaccinatie.
- Over het "Beleid bij MRSA" werd de informatie uitgebreid naar multiresistente kiemen (MDRO of *Multi Drug Resistant Organisms*), steunend op het advies Nr. 9277 van de Hoge Gezondheidsraad, gepubliceerd in 2019: "Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente bacteriën (MDRO) in zorginstellingen".
- Het "*beleid bij infecties met Clostridioides difficile*" werd eveneens bijgewerkt.
- De coördinerend raadgevend arts (CRA) en de verantwoordelijk verpleegkundige vervullen een centrale rol in beide situaties.
- Het belang van algemene maatregelen ter preventie van infecties wordt benadrukt (via verschillende protocollen voor het rationeel gebruik van antibiotica, voor een correcte handhygiëne, voor het onderhoud en de ontsmetting van materiaal, lokalen en linnen, en voor het afvalbeheer).
- Voor de multiresistente kiemen wordt ook het belang benadrukt van gerichte individuele screening en van regelmatige analyse van het intrinsieke risico van elke instelling. De preventie van de verspreiding van multiresistente kiemen en het beheer van epidemieën komen eveneens aan bod.

Goed om te weten

COVID-19: 5de vaccin tegen COVID-19 vergund op Europees niveau: Nuvaxovid®

Nuvaxovid® (Novavax-vaccin) is het vijfde vaccin tegen COVID-19 dat een “voorwaardelijke vergunning” kreeg op Europees niveau (EPAR Nuvaxovid®). Het BCFI heeft geen informatie over hoe dit vaccin zal ingezet worden in België; evenmin zijn er voor dit vaccin adviezen van de Hoge Gezondheidsraad of andere instanties (situatie op 20/1/22). We komen hierop terug zodra deze beschikbaar zijn.

- Nuvaxovid® is een **subunit-eiwitvaccin** en bevat het recombinant (biosynthetisch bekomen) spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Nuvaxovid® bevat een **adjuvans**: Matrix-M. Dit vaccin gebruikt technieken die reeds voor andere vaccins worden toegepast en verschilt van de reeds beschikbare mRNA- en vector-COVID-19-vaccins (zie Repertorium, 12.1.1.15.).
- **Indicatie (synthese van de SKP)**: preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2, vanaf de leeftijd van 18 jaar.
- De **bescherming tegen COVID-19 en de veiligheid van Nuvaxovid®** werden onderzocht in **twee fase 3-studies** (de ene in het Verenigd Koninkrijk (VK)¹, de andere in de VS en Mexico²). De alfa-variant domineerde in beide studies. Bij seronegatieve personen op ogenblik van de vaccinatie werd een beschermingsgraad van 90% gezien tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 (gemeten minstens 7 dagen na de 2^{de} injectie). Ernstige COVID-19 gevallen traden enkel op in de placebogroepen. Lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats) en systemische reacties (vooral hoofdpijn, spierpijn, vermoeidheid) waren meestal mild tot matig ernstig, en kortdurend. Ze waren frequent en traden nog frequenter op na de 2^{de} dosis. Meer gegevens zijn nodig over eventuele zeldzame ongewenste effecten, de beschermingsduur, de nood voor boosters, en het gebruik bij zwangere vrouwen en patiënten met immuundeficiëntie. Zoals voor de andere COVID-19-vaccins is meer informatie gewenst over bescherming tegen nieuwe varianten (omicron op dit ogenblik).
- **Toediening en dosering**. Het vaccinatieschema bestaat uit 2 i.m. injecties met een interval van 3 weken. Een ongeopende flacon (10 doses) Nuvaxovid® kan gedurende 9 maanden bewaard worden aan +2° à +8°C.

Specifieke bronnen

1. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2021; 385:1172-83. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659
2. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. NEJM, online 15/12/21. DOI: 10.1056/NEJMoa2116185

Recente informatie januari 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- glycopyrronium siroop

Nieuwigheden in de oncologie

- belantamab mafodotin

Nieuwe indicaties

- baricitinib en upadacitinib
- Pfizer-vaccin tegen COVID-19 vergund voor gebruik bij kinderen van 5 tot 11 jaar

Nieuwe vormen

- vedolizumab s.c.

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- chlooramfenicol
- ergotamine + coffeïne zetabletten
- framycetine
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30
- piracetam i.v. infusie
- saquinavir
- ticagrelor 60 mg
- 10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin

Andere wijzigingen


- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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 januari 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 23 december 2021. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van februari opgenomen.


Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

glycopyrronium siroop (Sialanar® ▼)

Glycopyrronium siroop (Sialanar® ▼ , hoofdstuk 17.4.4.) heeft als indicatie de symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen vanaf de leeftijd van 3 jaar en adolescenten met chronische neurologische aandoeningen (synthese van de SKP). Dit anticholinergicum bestond al als poeder en oplossing voor inhalatie (zie 4.1), en als injecteerbare oplossing in de anesthesie (zie 18.1.6). Bij neurologische stoornissen die tot overvloedige speekselvloed leiden door slikmoeilijkheden, worden soms andere behandelingen off-label gebruikt (bijvoorbeeld botulinetoxine, andere anticholinergica). Glycopyrronium werd niet met deze behandelingen vergeleken. Anticholinerge ongewenste effecten treden heel frequent op, zodat het middel alleen aangewezen is voor kortdurend, intermitterend gebruik in ernstige situaties.

Nieuwigheden in de oncologie

belantamab mafodotin (Blenrep® ▼)

Belantamab mafodotin (Blenrep® ▼ , hoofdstuk 13.2.1, weesgeneesmiddel, hospitaalgebruik) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geconjugerd met een inhibitor van de microtubuli, met als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom met ziekteprogressie ondanks ten minste vier eerdere behandelingen en bij wie de ziekte refractair is

voor een aantal andere behandelingen (synthese van de SKP). Het heeft een voorwaardelijke vergunning gekregen. Belantamab mafodotin houdt vooral een risico in van zeer frequente oculaire ongewenste effecten.

Nieuwe indicaties

baricitinib (Olumiant® ▼🔥) en upadacitinib (Rinvoq® ▼▼🔥)

Baricitinib (Olumiant® ▼🔥, hoofdstuk 12.3.2.5.) en **upadacitinib (Rinvoq® ▼▼🔥**, hoofdstuk 12.3.2.5.), twee proteïne-kinase-inhibitoren uit de familie van de Januskinasen (JAK), oorspronkelijk geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, zijn nu ook goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen (baricitinib) en bij volwassenen en adolescenten (upadacitinib) (synthese van de SKP)^{7,8}. Volgens de auteurs van een publicatie in *The Lancet*⁹ zouden JAK-inhibitoren een optie kunnen zijn bij patiënten met een acute opstoot, waarbij snelle controle nodig is. Update 16/02/22: Upadacitinib (30 mg) toonde superioriteit ten opzichte van dupilumab bij volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling [71,0% vs. 61,1% van de patiënten behaalde een EASI75-score (75% vermindering van de Eczema Area and Severity Index (EASI)-score) op week 16; p=0,006; n=692]^{9b}. Het voordeel van de JAK-inhibitoren is hun orale toediening, maar zij houden wel een risico in van frequente en/of potentieel ernstige ongewenste effecten (onder meer ernstige infecties, niet-melanoom huidkanker, trombo-embolie). De klinische onderzoeken bij atopische dermatitis hebben geen nieuwe elementen over hun veiligheidsprofiel aangebracht (zie hoofdstuk 12.3.2.5.).¹⁰

Pfizer-vaccin (Comirnaty® ▼) tegen COVID-19 vergund voor gebruik bij kinderen van 5 – 11 jaar

Het Pfizer-vaccin (Comirnaty® ▼, hoofdstuk 12.1.1.15.) tegen COVID-19 is vergund voor gebruik bij kinderen van 5 - 11 jaar (EMA, 26/11/21; EPAR Comirnaty). De hoeveelheid mRNA in het vaccin voor 5-11-jarigen (10 µg) is lager dan de hoeveelheid in het vaccin bij personen van 12 jaar en ouder (30 µg).

- Voor details, zie Folia januari 2022.
- **Vaccinatieschema:** 2 injecties, met een interval van 3 weken. Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan volgens de SKP ten minste 28 dagen na de 2^{de} dosis een 3^{de} dosis worden gegeven.
- **Fase 2/3-studie bij 5-11-jarigen** (uitgevoerd in juni 2021, NEJM¹¹): het vaccin induceerde een goede immuunrespons en gaf een bescherming van 90,7% tegen symptomatische COVID-19. Er waren in de studie geen ernstige gevallen van COVID-19. Lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats) en systemische reacties (vooral vermoeidheid en hoofdpijn) waren meestal mild tot matig en duurden 1 tot 2 dagen. De studie laat niet toe zeldzame ongewenste effecten te detecteren.
- **Belgische aanbevelingen over vaccinatie van 5-11-jarigen:** zowel de Hoge Gezondheidsraad als het Raadgevend Comité voor bio-ethiek **bevelen de vaccinatie van 5- tot 11-jarigen met onderliggende aandoeningen sterk aan**. De HGR beveelt vaccinatie ook aan bij kinderen die nauwe contacten hebben met hoogrisicopersonen. Bij de 5- tot 11-jarigen zonder co-morbiditeit stelt de HGR dat de vaccinatie kan worden “aangeboden”, en moet gebeuren “op individuele en vrijwillige basis door het kind, de ouders of de vertegenwoordiger van het kind”.

Nieuwe vormen

vedolizumab s.c. (Entyvio® ▼)

Vedolizumab (Entyvio® ▼, hoofdstuk 12.3.2.6.6.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen integrine dat gebruikt wordt bij bepaalde vormen van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het is nu ook beschikbaar voor gebruik buiten het ziekenhuis als oplossing voor **subcutane injectie** (voorgevulde spuit of pen). Voordien was het enkel voor hospitalgebruik beschikbaar, als oplossing voor intraveneuze

infusie. De spuiten en pennen zijn geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten die al twee intraveneuze infusies met vedolizumab hebben gekregen. Zij zijn praktischer voor de patiënt en kunnen door de patiënt zelf buiten het ziekenhuis worden toegediend.

Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat vastgesteld bij patiënten die vedolizumab via intraveneuze weg kregen, behalve dat reacties op de injectieplaats frequenter optraden bij subcutane toediening (ongeveer 5% van de patiënten). De meest frequente ongewenste effecten ($\geq 10\%$) zijn: rinofaryngitis, hoofdpijn en artralgie. Andere frequente ongewenste effecten ($\geq 1\%$) zijn: infecties, paresthesie, hypertensie, hemorroïden, anaal abces, anusfissuur, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, nachtelijk zweten, musculoskeletale aandoeningen en pyrexie.

Tekenen van infectie moeten vóór, tijdens en na de behandeling met vedolizumab opgevolgd worden.

De aanbevolen dosering is een injectie om de twee weken.¹²

Kostprijs: ongeveer 460 €/ injectie, terugbetaald in b¹

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie

- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid: ■


De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

chlooramfenicol (Chloramphenicol Thea®)

Chlooramfenicol oogdruppels (Chloramphenicol Thea®, hoofdstuk 16.1.2.) zijn uit de markt genomen.

Volgens BAPCOC was chlooramfenicol een eerste keuze oftalmologisch anti-infectieus middel voor de behandeling van conjunctivitis, wanneer antibiotica nodig zijn. Fusidinezuur ooggel wordt als eerste keuze alternatief voor chlooramfenicol geadviseerd (zie hoofdstuk 11.5.7.1.2.).


ergotamine + coffeïne zetpillen (Cafergot®)



De combinatie van **ergotamine** en **coffeïne** in **zetpillen (Cafergot® )**, hoofdstuk 10.9.1.2.) is uit de markt genomen. Alleen de tabletten zijn nog beschikbaar. Deze combinatie is af te raden. Ergotderivaten hebben een negatieve risico-batenverhouding gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten. Bij een ernstige acute migraineaanval die gepaard gaat met aanzienlijke misselijkheid zijn triptanen beschikbaar in orodispergeerbare, subcutane en nasale vorm.

framycetine (Soframycine®)


Framycetine (Soframycine®, hoofdstuk 17.3.2.4.), een antibioticum voor nasaal gebruik, is uit de markt genomen. Het nut van nasale antibiotica voor rinitis wordt sterk betwijfeld. Bovendien wordt het gebruik van framycetine afgeraden, gezien het risico van anafylactische reacties.

insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70®)

De combinatie **insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70® )**, hoofdstuk 5.1.1.5.2.), een ultrasnelwerkend insuline-analoog en hetzelfde analoog, gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen, wordt niet langer gecommmercialiseerd. De combinatiepreparaten met een

verhouding 30 + 70 (NovoMix 30® ) en 50 + 50 (NovoMix 50® ) blijven beschikbaar. Voor meer informatie over de insuline-analogen, zie Folia juli 2019.

piracetam i.v. infusie (Nootropil®)

Piracetam i.v. infusie (Nootropil® ), hoofdstuk 1.10.) is uit de markt genomen, maar de vormen voor i.v. injectie en de orale vormen blijven beschikbaar. Er is geen bewijs dat piracetam een klinisch relevant effect heeft.

saquinavir (Invirase®)

Saquinavir (Invirase®, hoofdstuk 11.4.3.2.), een hiv-protease-inhibitor, is niet meer beschikbaar sinds januari 2022. Er bestaan op de Belgische markt talrijke andere hiv-protease-inhibitoren, in monotherapie of in associatie.

ticagrelor (Brilique®) 60 mg

Ticagrelor tabletten van **60 mg (Brilique® 60 mg**, hoofdstuk 2.1.1.2.2.) zijn niet langer beschikbaar. Ticagrelor in de dosering van 60 mg, tweemaal daags, in combinatie met acetylsalicylzuur had als indicatie de preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct ten minste één jaar geleden en een hoog trombo-embolisch risico. Er is geen farmaceutische vorm meer voor deze indicatie. Gezien het hoge bloedingsrisico vermeld in bepaalde studies, moet voor patiënten die momenteel ticagrelor 60 mg nemen in de eerste plaats de noodzaak van een duale antiplaatjetherapie (DAPT) herzien worden, in overleg met de specialist. Als bovenop acetylsalicylzuur een bijkomende antitrombotische behandeling behouden moet blijven, kunnen clopidogrel of rivaroxaban in lage dosis (zie Folia mei 2020) alternatieven zijn. Bij een acuut coronair syndroom wordt ticagrelor 90 mg toegediend, tweemaal daags gedurende 12 maanden, in combinatie met acetylsalicylzuur. Ticagrelor tabletten van 90 mg blijven beschikbaar.

10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (Synflorix®)

Het **10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (PCV10) (Synflorix®**, hoofdstuk 12.1.2.6.), wordt vanaf 31 december 2021 niet langer gecommmercialiseerd. PCV10 was enkel vergund voor gebruik bij zuigelingen en kinderen. Bij zuigelingen en kinderen wordt op dit ogenblik het 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (PCV13) gebruikt (hoofdstuk 12.1.2.6.). Zie ook het advies 9519 van de HGR.

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications


De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » 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.

- **Gecombineerde hormonale contraceptiva:** Risico op trombo-embolie: herziening (update december 2021)
- **Dienobel®**, **Serisima® Continu** en **Oedien®** (dienogest/ethinylestradiol): Wees u bewust van het licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen, die gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's) gebruiken die dienogest/ethinylestradiol bevatten, in vergelijking met CHC's die levonorgestrel/ethinylestradiol bevatten, waarbij het risico lager.

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

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

- Apremilast (Otezla® , hoofdstuk 12.3.2.6.2.) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Tecartus® (autologous anti-CD19 CD3+ cells (CAR+ viable T cells)), nog niet gecommmercialiseerd, 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: apremilast, Tecartus®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 7 januari 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 13 januari 2022
- Martindale, laatst geraadpleegd op 7 januari 2022

Specifieke bronnen

- 1 Sialanar®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Glycopyrronium (Sialanar®) et sialorrhée due à des troubles neurologiques. La Revue Prescrire. Août 2019. 39(430) :573-2.
- 3 Blenrep®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Bélantamab mafodotine (Blenrep®) et myélome multiple après échec de plusieurs chimiothérapies. La Revue Prescrire juillet 2021. 41(453) : 497-8
- 5 Olumiant®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 6 Rinvoq® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 7 Thyssen JP and Thomsen SF, Treatment of atopic dermatitis with biologics and Janus kinase inhibitors, The Lancet June 2021, 397(10290): 2126-2128, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00717-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00717-0)
- 8 Baricitinib (Olumiant®) et eczéma atopique chez les adultes, La Revue Prescrire, décembre 2021, 41(458) :892-3
- 9 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med 2022; 386:35-46, DOI: [10.1056/NEJMoa2116298](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298)
- 9b Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al., Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: [10.1001/jamadermatol.2021.3023](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023)
- 10 Entyvio®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Ongewenste effecten van chinolonen: stand van zaken □

Inleiding

Chinolonen zijn de meest recente groep binnen de antibiotica. Ze hebben een breed werkingsspectrum en zijn daardoor uitermate nuttig bij sommige ernstige infecties. Omdat ze een oraal alternatief kunnen zijn voor intraveneuze antibiotica wordt vaak aangedrongen om hun gebruik bij weinig gevaarlijke infecties te beperken en zo de groeiende resistentie tegen te gaan.

Een andere reden tot beperkt gebruik is het optreden van potentieel ernstige ongewenste effecten. In een recent artikel geeft *Australian Prescriber*¹ een overzicht van de beschikbare gegevens over de belangrijkste **ongewenste effecten** van chinolonen. De tekst hieronder is gebaseerd op *Australian Prescriber*, en, waar relevant, aangevuld met informatie uit het Repertorium of vroegere Folia-artikels en de SKP's².

Peesaandoeningen

Van chinolonen is bekend dat ze peesaandoeningen (tendinopathieën) kunnen veroorzaken. Het risico van **tendinitis** en **peesruptuur (vooral ter hoogte van de achillespees)** ligt 2 tot 4 maal hoger bij patiënten die behandeld worden met chinolonen, tegenover patiënten die geen chinolonen nemen. De incidentie wordt geschat op 2% bij personen ouder dan 65 jaar (tegenover een achtergrondincidentie van 0,9% in de algemene bevolking).

De peesaandoening treedt gewoonlijk op binnen de maand na het starten van de behandeling en is vaak acuut (plotselinge hevige pijn). De peesklachten kunnen optreden binnen de eerste 48 uur na start van het chinolon, maar ze kunnen ook optreden tot meerdere maanden na stopzetten van de behandeling. Bij het vermoeden van een peesaandoening moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

In 90% van de gevallen herstelt de patiënt spontaan binnen een maand na het stoppen van de behandeling; bij de overige patiënten ziet men soms langdurige gevolgen (pijn, verminderde mobiliteit). De belangrijkste risicofactoren zijn hoge leeftijd en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden (risico tot 14 maal verhoogd volgens de studies). Het onderliggend mechanisme van deze peesklachten is nog onduidelijk.

Aneurysma en aortadissectie

Sommige studies wijzen op een verhoogd risico van **aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie)**. De gegevens uit de verschillende studies zijn echter niet eenduidig, waarbij men rekening moet houden met versturende variabelen (*confounding factors*).

Het risico van **hartkleplijden (en de risicofactoren)** werden op vraag van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) toegevoegd aan de SKP's van chinolonen [zie Folia november 2020].

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik-, borst- of rugpijn onmiddellijk een arts moeten raadplegen op een spoedgevallendienst.

Perifere neuropathie

Heel wat observationele studies suggereren dat chinolonen het risico van **perifere neuropathie** verhogen. Het risico blijft echter zeer gering.

De risicofactoren zijn: hoog BMI, amyloïdose, alcoholmisbruik, herpes zoster en syndroom van Sjögren. Het mechanisme is niet bekend.

Bij optreden van symptomen van neuropathie (bv. pijn, branderig gevoel, tintelingen, zwaktegevoel) moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt, omdat de neuropathie bij voortgezet gebruik irreversibel kan worden. Volgens het standaardwerk "Martindale" zijn irreversibele gevallen van paresthesieën en neuropathie gerapporteerd.

QT-verlenging en hartritmestoornissen

Het absolute risico van **torsades de pointes** met chinolonen is klein (ongeveer 160 bijkomende ernstige ritmestoornissen per 1 000 000 antibioticabehandelingen), maar **dit risico neemt toe** bij hypokaliëmie,

hypomagnesiëmie en gelijktijdig gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen [zie Repertorium Inl 6.2.2. in verband met de risicofactoren voor QT-verlenging]. Het risico is vooral aanwezig met ciprofloxacine, levofloxacine en moxifloxacine.

Gastro-intestinale stoornissen

“Banale” gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree en smaakstoornissen komen zeer vaak voor met chinolonen (incidentie tot 20%). Er is ook een risico op **infectie met *Clostridium difficile*** [zie ook Folia mei 2017 over diarree van medicamenteuze oorsprong] en op **leveraandoeningen** (verhoogde transaminasen en zeer zelden ernstige hepatotoxiciteit met acuut leverfalen).

Hyperglykemie of hypoglykemie

Sommige observationele studies suggereren een verhoogd risico van hyperglykemie en van hypoglykemie met chinolonen. Dit is echter een zeldzame bijwerking. In de Folia van oktober 2018 meldden we reeds het volgende: “Gevallen van hypoglykemie, maar ook van hyperglykemie, zijn inderdaad zeer zelden beschreven met de verschillende chinolonen, zowel bij diabetici als bij niet-diabetici (geschatte incidentie gaande van 0,1% tot minder dan 0,01%). Hypoglykemie werd vooral beschreven bij oudere patiënten, bij diabetici behandeld met hypoglykemiërende middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.”

Neuro-psihiatrische ongewenste effecten

Neuro-psihiatrische ongewenste effecten (agitatie, tremor, hallucinaties, psychose, convulsies) werden gemeld met chinolonen. Volgens de SKP's treden deze reacties zelden tot zeer zelden op, en kunnen psychiatrische reacties reeds na een eerste toediening optreden. De psychotische en depressieve reacties kunnen in zeer zeldzame gevallen zelfmoordgedachten of -gedragingen uitlokken.

Addendum (februari 2023): In een grootschalig Amerikaans retrospectief onderzoek was de opstart van een chinolone niet geassocieerd met een verhoogd risico van ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedafdeling wegens suïcidaliteit, dit in vergelijking met het opstarten van azitromycine of co-trimoxazol³.

Netvliesloslating (niet bevestigd)

In een Canadees onderzoek werd een verhoogd risico op netvliesloslating gemeld bij patiënten onder chinolonen, maar dit risico werd niet bevestigd in recentere studies en meta-analyses.

Besluit

Hoewel ze zeldzaam zijn, is het belangrijk rekening te houden met de potentieel ernstige ongewenste effecten van chinolonen: peesaandoeningen, aorta-afwijkingen, neuropathie, ritmestoornissen, hypoglykemie of hyperglykemie. De auteurs van het artikel in *Australian Prescriber* raden aan **alert te zijn voor de ongewenste effecten van chinolonen** en de **behandeling onmiddellijk stop te zetten** bij het optreden van symptomen die er kunnen op wijzen: bijvoorbeeld bij pijn ter hoogte van de pezen, of buik-, borst- of rugpijn (wat kan wijzen op aorta-afwijkingen).

Commentaar van het BCFI

De ongewenste effecten van chinolonen **bevestigen het standpunt van het BCFI in de rubriek “Plaatsbepaling” van het Repertorium (hoofdstuk 11.1.5.): “Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken, ook het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dringt hierop aan.”**

Specifieke bronnen

1 Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Australian Prescriber* 2021;44: 161-164 (doi.org/10.18773/)

austprescr.2021.035)

2 Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's), laatst geraadpleegd op 20/1/22

3 Wang J, Gagne J et al. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. *BMJ*2022;379:e069931 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069931>)

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.