

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2024

FOCUS

Welke geneesmiddelen vermijden bij glaucoom?

Wereldwijd worden ongeveer 95 miljoen mensen getroffen door glaucoom, een van de belangrijkste oorzaken van blindheid. Sommige geneesmiddelen kunnen glaucoom uitlokken of verergeren. In dit artikel gaan we dieper in op de geneesmiddelen(klassen) die vermeden moeten worden bij deze aandoening of bij voorbeschikte personen.

De associatie ibuprofen + codeïne (Brufen Codeine®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering □

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: de associatie van ibuprofen en codeïne (Brufen Codeine®) geeft een risico op afhankelijkheid en misbruik. Langdurig gebruik van hoge doses kan aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten.

Benralizumab (Fasenra®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: benralizumab is werkzaam in een zeer beperkte en specifieke populatie van astmapatiënten. Het veiligheidsprofiel op lange termijn moet nog worden verduidelijkt.

Brodalumab (Kyntheum®) en guselkumab (Tremfya®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

De werkzaamheid van brodalumab en guselkumab bij psoriasis werd bevestigd. Anafylactische reacties kunnen optreden met brodalumab. Guselkumab is nu ook goedgekeurd voor psoriatische artritis.

Dimethylfumaraat (Skilarence®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

De juiste plaats van dimethylfumaraat bij plaque psoriasis is 5 jaar na commercialisatie niet duidelijk.

NIEUWS

Stopzetting van commercialisatie van amitriptyline en nortriptyline

Op 11 juni 2024 kondigde de firma Lundbeck aan Redomex® en Nortrilen® van de markt te halen. Nadien meldde het bedrijf alsnog dat ze nieuwe batches zouden produceren voor een korte periode. Dit artikel geeft een update van de situatie op 2/07/24.

Meer mazelengevallen in België en wereldwijd (bijgewerkt op 05/09/2024)

De incidentie van mazelen neemt wereldwijd toe. Door een toegenomen vraag naar vaccins en mogelijke voorraadproblemen heeft het departement "Zorg" (Vlaanderen) een tijdelijke wijziging in het vaccinatiebeleid aangekondigd (! update 05/09/2024: er worden opnieuw 2 doses aanbevolen voor de inhaalvaccinatie van kinderen en jongeren tot de leeftijd van 18 jaar). De Federatie Wallonië-Brussel neemt geen maatregelen, maar roept op om de geldende aanbevelingen te volgen.

NIUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- epcoritamab (Tepkinly®▼)
- foslevodopa + foscarbidopa (Produodopa®)
- tabeclleucel (Ebvallo®▼)

Nieuwe indicaties

- ivacaftor (Kalydeco®)

Stopzettingen van commercialisatie

- amsacrine (Amsidine®)

- carbocisteïne (Muco Rhinathiol®)
- dextraan + hypromellose (Tears Naturale®)
- elbasvir + grazoprevir (Zepatier®)
- nevirapine oraal 200mg (Viramune®)
- nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)
- tropisetron (Novaban®)

Welke geneesmiddelen vermijden bij glaucoom?

De inname van bepaalde geneesmiddelen kan (bij voorbeschikte personen) glaucoom veroorzaken of verergeren, en zware gevolgen hebben. In dit artikel bespreken we verschillende geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst) die vermeden moeten worden bij deze aandoening:

- In het geval van open-hoekglaucoom: corticosteroiden
- In het geval van gesloten-hoekglaucoom: anticholinergica en geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (sommige psychofarmaca, sommige antihistaminica), bepaalde anti-epileptica, diuretica en antiparkinsonmiddelen, evenals bepaalde nasaal of oculair toegediende sympathicomimetica.

Als er een van die geneesmiddelen wordt voorgeschreven, moeten we aandacht besteden aan de risicofactoren van de patiënt en hem/haar erop wijzen dat ze alert moeten zijn voor klachten die op glaucoom kunnen wijzen.

Voorzichtigheid is geboden bij het afleveren van vrij verkrijgbare geneesmiddelen, zoals nasale vasoconstrictoren.

Wat is glaucoom?

Wereldwijd hebben ongeveer 95 miljoen mensen glaucoom (zie "+ meer info").

Die aandoening wordt gekenmerkt door een geleidelijk verlies van retinale ganglioncellen en beschadiging van de oogzenuw (vaak als gevolg van een stijging van de intraoculaire druk), die tot een geleidelijk en onomkeerbaar verlies van het gezichtsvermogen leiden.¹

Als glaucoom niet behandeld wordt, kan de patiënt volledig blind worden. Glaucoom kan chronisch zijn en wordt onderverdeeld in *open-hoekglaucoom* (dat het vaakst voorkomt) en *gesloten-hoekglaucoom* (dat minder vaak voorkomt, maar over het algemeen een ernstiger verloop kent).

Bij voorbeschikte personen (zie "+ meer info") kan een plotse stijging van de intraoculaire druk een aanval van glaucoom uitlokken. Tekenen waarop artsen moeten letten zijn hoofdpijn, misselijkheid, hevige pijn in het oog en wazig zicht.⁴ In dat geval spreken we van een *acuut gesloten-hoekglaucoom*, een absoluut noodgeval waarvoor de patiënt doorverwezen moet worden naar een ziekenhuis.

Te vermijden geneesmiddelen

Bepaalde geneesmiddelen en bepaalde geneesmiddelenklassen kunnen glaucoom uitlokken of verergeren. Gezien de potentieel ernstige gevolgen is het belangrijk om daar op de hoogte van te zijn, zeker wanneer we in acht nemen dat in Europa in 50% van de gevallen van glaucoom geen diagnose gesteld wordt.⁴

In het geval van open-hoekglaucoom

Corticosteroiden

Corticosteroiden kunnen een open-hoekglaucoom verergeren of uitlokken. Ze kunnen de afvoer van kamervocht belemmeren, waardoor de intraoculaire druk stijgt en de oogzenuw aangetast kan worden, wat tot visusverlies kan leiden.

- Het effect op de intraoculaire druk hangt af van de anti-inflammatoire **sterkte** van het corticosteroid, de **dosis**, de **toedieningsweg** (zo is het risico hoger bij oculaire toediening)⁵ en de **duur van de behandeling**.⁶ De verhoging van de intraoculaire druk treedt meestal enkele weken na het begin van de behandeling op, maar soms ook later. Over het algemeen is de stijging reversibel, behalve bij een behandelingsduur langer dan 1 jaar (zie Folia februari 2022).
- Patiënten die een **langdurige behandeling** met corticosteroiden krijgen in of rond het oog en patiënten met **risico op glaucoom**, moeten regelmatig een oogarts raadplegen zodat de intraoculaire druk regelmatig kan worden gecontroleerd en eventuele tekenen van glaucoom kunnen worden gedetecteerd (zie Folia februari 2022).⁷

- Als de intraoculaire druk verhoogd is, wordt aanbevolen om de behandeling met corticosteroiden stop te zetten.³ Als dat niet mogelijk is, wordt aangeraden om een minder sterk corticosteroid voor te schrijven⁴ of de dosis te verlagen.⁸

In het geval van gesloten-hoekglaucoom

Anticholinerge geneesmiddelen

Geneesmiddelen met anticholinerge effecten kunnen mydriase veroorzaken, waardoor de hoek tussen de iris en het hoornvlies kleiner wordt en de intraoculaire druk toeneemt (zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, InL.6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten). Voor meerdere geneesmiddelen(klassen) (niet-exhaustieve lijst) vormt gesloten-hoekglaucoom een contra-indicatie of zijn er voorzorgen bij gebruik (meestal na advies van de oogarts).

Systemische toediening

- Bepaalde antiparkinsonmiddelen zoals **trihexylfenidyl**, **biperideen** en **procyclidine**, die gebruikt worden om het beven tegen te gaan. Sommige studies vonden na gebruik van trihexylfenidyl geen stijging van de intraoculaire druk en geen gevallen van acuut gesloten-hoekglaucoom. Er zijn wel gevallen van gesloten-hoekglaucoom gemeld na langdurig gebruik van trihexylfenidyl.²
- **Oxybutinine** en **tolterodine**, twee geneesmiddelen die gebruikt worden bij instabiele blaas. Een prospectieve studie vond geen significante stijging van de intraoculaire druk na 4 weken gebruik van oxybutinine of tolterodine.² In zeldzame gevallen is er wel melding gemaakt van acuut glaucoom na inname van oxybutinine.⁸
- **Scopolamine** en **atropine**, die vooral gebruikt worden als premedicatie bij anesthesie.

Niet-systemische toepassing

- Mydriatica (**atropine**, **cyclopentolaat** en **tropicamide**)², die gebruikt worden na oogoperaties, in het kader van onderzoeken van de ogen, of als behandeling van keratitis en uveïtis (zie 16.3. Mydriatica - Cycloplegica). Het risico op een acuut gesloten-hoekglaucoom lijkt echter laag.³
- **Glycopyrronium**, een langwerkend anticholinergicum dat via inhalatie gebruikt wordt bij astma en COPD en dat ook gebruikt wordt in de anesthesie (parenteraal), in de dermatologie en als behandeling voor ernstige sialorroe (oraal, bij kinderen en adolescenten).
- Bepaalde bronchodilatoren via inhalatie, en met name **ipratropium** en **tiotropium**. Er zijn gevallen van glaucoom gemeld bij gebruik van ipratropium in combinatie met salbutamol (bèta₂-sympathicomimeticum). Deze combinatie verhoogt het risico op glaucoom. Salbutamol kan inderdaad een lichte mydriase veroorzaken, evenals een hogere productie van kamervocht. Tiotropium en ipratropium kunnen het risico op gesloten-hoekglaucoom verhogen als ze in contact komen met de ogen.⁹ Daarom moeten patiënten de raad krijgen om bij het gebruik van aerosols een mondstuk te gebruiken in plaats van een masker (zie 4.1. Astma en COPD) en is voorzichtigheid geboden als ipratropium samen met salbutamol gebruikt wordt bij risicopatiënten.^{2, 10, 11} Hetzelfde geldt voor de combinatie van ipratropium en fenoterol.¹² Umeclidinium en aclidinium zijn eveneens anticholinerge bronchodilatoren. Ze moeten eveneens met voorzichtigheid gebruikt worden bij risicopatiënten. Om het risico zoveel mogelijk te beperken, moeten we er ook op toezien dat de patiënt zijn/haar geneesmiddelen juist gebruikt.

Geneesmiddelen met anticholinerge (antimuscarinerge) eigenschappen

Systemische toediening

- Bepaalde antipsychotica zoals fenothiazines (**levomepromazine** en **prothipendyl**) en **clotiapine**. Voor clotiapine is gesloten-hoekglaucoom een absolute contra-indicatie volgens de SKP.¹³
- Bepaalde sederende H₁-antihistaminica, en met name **difenhydramine**, **dimenhydrinaat** en **meclozine**, die **gecontra-indiceerd** zijn bij glaucoom volgens de SKP's.¹⁴⁻¹⁶ **Hydroxyzine** mag met voorzichtigheid gebruikt worden volgens de SKP. Als hydroxyzine gelijktijdig gebruikt wordt met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, moet overwogen worden om de dosis van hydroxyzine aan te passen.
- Bepaalde antidepressiva kunnen glaucoom verergeren. Ze kunnen immers de productie van

kamervocht verhogen en mydriase veroorzaken.² Het gaat vooral om de tricyclische antidepressiva (TCA's) en vooral **imipramine** en **amitriptyline** die anticholinerge eigenschappen hebben. British National Formulary (BNF) vermeldt dat TCA's niet geschikt zijn bij oudere personen met glaucoom.¹⁷ Er zijn meer studies nodig naar het verband tussen de inname van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en het ontstaan van glaucoom, vooral om het mogelijke risico van de individuele antidepressiva te bepalen. Bovendien wijzen bepaalde gegevens erop dat langdurig gebruik van SSRI's en SNRI's de intraoculaire druk verlagen, en dus tegen glaucoom zouden beschermen.¹⁸

Als behandeling nodig is bij voorbeschikte personen, gaat de voorkeur volgens de literatuurgegevens dus uit naar SSRI's of SNRI's.¹⁸

Patiënten met een risico op glaucoom moeten echter regelmatig op controle gaan bij de oogarts. Paroxetine heeft bijvoorbeeld anticholinerge ongewenste effecten. De SKP van paroxetine vermeldt dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik bij patiënten met antecedenten van glaucoom.¹⁹

Andere geneesmiddelen

Systemische toediening

- **Topiramaat** is geïndiceerd voor de behandeling van epilepsie en van migraine. Topiramaat kan een loslating van het corpus ciliare veroorzaken, wat tot een verdikking van de ooglens en dus tot een vernauwing van de ooghoek leidt. De klachten zouden binnen de 2 weken na het begin van de behandeling of na een dosisverhoging optreden.³ Uit een case-controlstudie is gebleken dat het risico op vernauwing van de ooghoek 5 keer hoger is bij patiënten jonger dan 50 jaar die topiramaat krijgen.⁸

De SKP van topiramaat vermeldt dat glaucoom een mogelijk ongewenst effect is en dat stoornissen van het gezichtsveld waargenomen zijn (onafhankelijk van een verhoogde intraoculaire druk). Als die afwijkingen optreden, moet overwogen worden om de behandeling met topiramaat stop te zetten.²⁰

- Sulfonamiden en afgeleiden zoals **chloortalidon**, **hydrochloorthiazide** en **sulfamethoxazol + trimethoprim** kunnen mogelijk ook bijdragen tot het ontstaan van glaucoom, maar het risico lijkt laag.² De SKP's van chloorthalidon en hydrochloorthiazide vermelden dat ze voorzichtig gebruikt moeten worden.^{21,22}
- Bepaalde antiparkinsonmiddelen zoals **levodopa + carbidopa (met of zonder entacapon)** of **levodopa + benserazide** zijn volgens de SKP's gecontra-indiceerd in het geval van gesloten-hoekglaucoom.²³⁻²⁵ Glaucoom wordt vermeld als mogelijk, zeldzaam, ongewenst effect in de bijsluiter van **safinamide**, een monoamine-oxidase B-remmer.²⁶

Oculaire toediening

- **Fenylefrine**, een sympathicomimeticum dat in het oog toegediend wordt tijdens een oftalmologisch onderzoek of bij een oogoperatie die mydriase vereist.

Nasale toediening

- **Sympathicomimetica**: er zijn gevallen van gesloten-hoekglaucoom gemeld na het gebruik van vasoconstrictoren via de neus. Die stoffen kunnen inderdaad de α_1 -adrenerge receptoren ter hoogte van de musculus dilatator pupillae stimuleren. Dat kan aanleiding geven tot mydriase die leidt tot een pupillair blok, een vernauwing van de hoek tussen de iris en het hoornvlies en een verhoging van de intraoculaire druk.^{4,10,11}

In de SKP's van **nafazoline**, **xylometazoline**, **tramazoline** en **fenylefrine** wordt gesloten-hoekglaucoom inderdaad vermeld als contra-indicatie.²⁷⁻³⁰ In de SKP van **oxymetazoline** wordt aanbevolen om de voordelen af te wegen tegen de risico's alvorens dit middel te gebruiken bij patiënten met glaucoom.³¹

Fenylefrine is in combinatie met dimetindeen aanwezig in de specialiteit Vibrocil® (nasale toediening) en in combinatie met chloorfenamine in de specialiteit Rhinathiol Antirhinitis® (orale toediening). Ook die combinaties zijn gecontra-indiceerd bij glaucoom.

Aangezien deze producten zonder voorschrift verkrijgbaar zijn in de apotheek, is het belangrijk dat apothekers weten dat ze waakzaam moeten zijn als ze die middelen afleveren.

Conclusie

Er zijn tal van geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of waarbij voorzichtigheid geboden is, vooral in het geval van gesloten-hoekglaucoom.

Bij voorschrijven van een geneesmiddel dat glaucoom kan veroorzaken of verergeren, moet aandacht besteed worden aan de risicofactoren van de patiënt (met name de leeftijd en een familiale voorgeschiedenis van glaucoom). Ook moet de patiënt het advies krijgen om alert te zijn voor symptomen als hoofdpijn, oogpijn en/of wazig zicht. Daarnaast is het belangrijk dat de patiënt voor zijn aandoening gevolgd wordt door een specialist.

Bijzondere aandacht is geboden bij afleveren van vrij verkrijgbare geneesmiddelen die glaucoom kunnen veroorzaken of verergeren, en die frequent worden gevraagd door patiënten.

Specialiteitsnamen:

- Trihexylfenidyl: Artane® (zie Repertorium)
- Biperideen: Akineton® (zie Repertorium)
- Procyclidine: Kemadrin® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium: Robinul® (zie Repertorium), Seebri® (zie Repertorium), Sialanar® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium + indacaterol: Ultibro® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium + formoterol + budesonide: Trixeo® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium + formoterol + beclomethason: Trimbow® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium + indacaterol + mometason: Enerzair® (zie Repertorium)
- Glycopyrronium + neostigmine: Robinul-Neostigmine® (zie Repertorium)
- Ipratropium: Atrovent® (zie Repertorium)
- Ipratropium + salbutamol: Combivent® (zie Repertorium)
- Ipratropium + fenoterol: Duovent® (zie Repertorium)
- Tiotropium: Spiriva® (zie Repertorium)
- Aclidinium: Bretaris® (zie Repertorium)
- Aclidinium + formoterol: Duaklir® (zie Repertorium)
- Umeclidinium: Incruse® (zie Repertorium)
- Umeclidinium + vilanterol: Anoro® (zie Repertorium)
- Umeclidinium + vilanterol + fluticason: Trelegy® (zie Repertorium)
- Oxybutynine: Kentera®, Oxybutynin(e), Vesoxx® (zie Repertorium)
- Tolterodine: Detrusitol®, Tolterodin(e), Urolina® (zie Repertorium)
- Scopolamine: Scopolamine HBr Sterop® (zie Repertorium)
- Atropine: Alcon Atropine® (zie Repertorium), Atropinesulfaat Accord®, Atropinesulfaat Aguetant®, Atropinesulfaat Sterop® (zie Repertorium)
- Cyclopentolaat: Cyclogyl®, Minims Cyclopentolaathydrochloride® (zie Repertorium)
- Tropicamide: Monofree Tropicamide®, Mydriacyl® (zie Repertorium)
- Levomepromazine: Nozinan® (zie Repertorium)
- Prothipendyl: Dominal® (zie Repertorium)
- Clotiapine: Etumine® (zie Repertorium)
- Difenhydramine: Nustasium® (zie Repertorium)
- Dimenhydrinaat: R Calm Dimenhydrinaat® (zie Repertorium)
- Meclozine: Agyrax® (zie Repertorium)
- Hydroxyzine: Atarax® (zie Repertorium)
- Imipramine: Tofranil® (zie Repertorium)
- Amitriptyline: Redomex® (zie Repertorium)
- Topiramaat: Topamax®, Topiramaat (zie Repertorium)
- Chloortalidon: Hygroton® (zie Repertorium)
- Hydrochloorthiazide + bètablokker: (zie Repertorium)
- Hydrochloorthiazide + sartaan: (zie Repertorium)
- Hydrochloorthiazide + ACE-remmer: (zie Repertorium)

- Hydrochloorthiazide + sartaan + calciumantagonist: (zie Repertorium)
- Sulfamethoxazol+trimethoprim (co-trimoxazol): Bactrim®, Eusaprim® (zie Repertorium)
- Levodopa + carbidopa: Duodopa® (zie Repertorium)
- Levodopa + benserazide: Prolopa 125®, Prolopa HBS 125®, Prolopa 250® (zie Repertorium)
- Safinamide: Xadago® (zie Repertorium)
- Nafazoline: Vasocedine Naphazoline® (zie Repertorium)
- Xylometazoline: Nasa Rhinathiol®, NasaSinutab®, Otrivine Tegen Neusverstopping®, Rhinivex®, Xylomaris® (zie Repertorium)
- Tramazoline: Rhinospray Verstopte Neus® (zie Repertorium)
- Oxymetazoline: Nesivine® (zie Repertorium)
- Fenylefrine + chloorfenamine: Rhinathiol Antirhinitis® (zie Repertorium)
- Fenylefrine + dimetindeen: Vibrocil® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, Gazzard G. Glaucoma: now and beyond. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01289-8. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37742700.
- 2 Martindale: The complete drug reference. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 3 European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
- 4 Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract* 2019;13(3):104–109.
- 5 Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, Quaranta L, Riva I, Tanga L, Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jul-Aug;65(4):458-472. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32057761.
- 6 Patel PD, Kodati B, Clark AF. Role of Glucocorticoids and Glucocorticoid Receptors in Glaucoma Pathogenesis. *Cells*. 2023 Oct 14;12(20):2452. doi: 10.3390/cells12202452. PMID: 37887296; PMCID: PMC10605158.
- 7 Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164-174. doi: 10.1001/jama.2020.21899. PMID: 33433580.
- 8 Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2020 Jan;34(1):12-28. doi: 10.1038/s41433-019-0603-z. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595027; PMCID: PMC7002596.
- 9 Ipratropium bromide. BNF. Geraadpleegd op 26 januari 2024.
- 10 Masereel M, Bonnet S, Marchand S. Quels sont les médicaments à risque de précipiter un glaucome aigu par fermeture de l'angle ? [Drug-induced acute angle closure glaucoma]. *Rev Med Liege*. 2022 Sep;77(9):516-520. French. PMID: 36082598.
- 11 Dynamed. Angle-closure glaucoma. Etiology and Pathogenesis. Update 18 may 2023. https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/angle-closure-glaucoma#CAUSES_LI_QPH_ZNL_TGB. Geraadpleegd op 2 februari 2024.
- 12 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Duovent. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 13 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Clotiapiine. Geraadpleegd op 31 januari 2024.
- 14 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Difenhydramine. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 15 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Dimenhydrinaat. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 16 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Meclozine. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 17 Antidepressants drugs. BNF. Geraadpleegd op 2 februari 2024.
- 18 Ciobanu AM, Dionisie V, Neagu C, Bolog OM, Riga S, Popa-Velea O. Psychopharmacological Treatment, Intraocular Pressure and the Risk of Glaucoma: A Review of Literature. *J Clin Med*. 2021 Jun 30;10(13):2947. doi: 10.3390/jcm10132947. PMID: 34209089; PMCID: PMC8269427.
- 19 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Paroxetine. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 20 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Topiramaat. Geraadpleegd op 22 maart 2024.
- 21 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Chloortalidon. Geraadpleegd op 31 januari 2024.
- 22 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Hydrochloorthiazide. Geraadpleegd op 31 januari 2024.
- 23 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Levodopa + carbidopa. Geraadpleegd op 30 januari 2024.
- 24 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Levodopa + carbidopa + entacapon. Geraadpleegd op 4 juni 2024.
- 25 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Levodopa + benserazide. Geraadpleegd op 30 januari 2024.
- 26 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Safinamide. Geraadpleegd op 31 januari 2024.
- 27 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Nafazoline. Geraadpleegd op 30 januari 2024.
- 28 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Xylometazoline. Geraadpleegd op 30 januari 2024.

- 29** Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Tramazoline. Geraadpleegd op 30 januari 2024.
- 30** Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Fenylefrine. Geraadpleegd op 30 januari 2024.
- 31** Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Oxymetazoline. Geraadpleegd op 30 januari 2024.

De associatie ibuprofen + codeïne (Brufen Codeine®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering □

De associatie van ibuprofen en codeïne (Brufen Codeine®, zie 8.3.2. Combinatiepreparaten) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd. Dit geneesmiddel heeft als indicatie in de SKP de behandeling van lichte tot matige pijn die niet wordt verlicht door paracetamol of ibuprofen alleen.¹ In 2018, toen het middel op de markt werd gebracht (zie Folia juli 2018), meldde het BCFI reeds dat de aanwezigheid van codeïne een risico op afhankelijkheid en misbruik kan geven. De associatie stelt patiënten bloot aan de ongewenste effecten van beide stoffen. In 2022 werd op advies van het Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC, *Pharmaceutical Risk Assessment Committee*) van het EMA (*European Medicines Agency*) de SKP en de bijsluiter van deze associatie aangepast. Dat gebeurde nadat gevallen waren gerapporteerd van ernstige renale, gastro-intestinale en metabole toxiciteit, waarbij een fatale afloop mogelijk is², zie ook Folia maart 2023. In de meeste gevallen werd de associatie langdurig gebruikt en in hogere doses dan aanbevolen, door een afhankelijkheid van codeïne.

De SKP werd bijgewerkt om de aandacht te vestigen op het risico van renale tubulaire acidose en hypokaliëmie bij langdurig gebruik in doses die hoger zijn dan de aanbevolen doses.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisatie:

Toen Brufen Codeine® op de markt werd gebracht, was het BCFI van oordeel dat "*de plaats van een dergelijke associatie niet duidelijk is en dat het gebruik ervan beperkt moet zijn in de tijd. Bij pijn is gebruik van preparaten met één actief bestanddeel te verkiezen*", zie Folia juli 2018.

Tot op heden blijft het standpunt van het BCFI onveranderd, vanwege de risico's van **afhankelijkheid, misbruik en toxiciteit**. De vaste associatie laat geen aanpassing toe van de dosis, noch voor ibuprofen, noch voor codeïne.

Wanneer het gebruik van Brufen codeïne® noodzakelijk is, moet het gebruik zo kort mogelijk zijn. Let op symptomen die kunnen wijzen op renale tubulaire acidose en hypokaliëmie: algemene zwakte en/of verminderd bewustzijn, spierzwakte, krampen en een opgeblazen gevoel. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan **ouderen**, bij wie het risico op ongewenste effecten van ibuprofen en codeïne hoog is. Zoals vermeld in 2018, moet deze associatie ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij **personen met nier-, hart- en/of leverinsufficiëntie**.

Bronnen

1 Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Brufen Codeine®. Geraadpleegd op 7 juni 2024.

2 European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>

Benralizumab (Fasenra®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Benralizumab (Fasenra®, hoofdstuk 12.3.2.2.3, subcutaan) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de α -receptoren van interleukine 5 (IL-5). Het werd op de markt gebracht voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is ondanks een hooggedoseerd inhalatiecorticosteroïd (ICS) in combinatie met een langwerkend β 2-mimeticum (long-acting β 2-agonist: LABA) (synthese van de SKP).

Benralizumab wordt subcutaan toegediend: om de 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna om de 8 weken.

Sinds de commercialisering heeft benralizumab geen nieuwe indicaties gekregen.

Er werden studies gepubliceerd over het gebruik bij COPD en andere ziekten die verband houden met eosinofilie, zoals eosinofiele oesofagitis en eosinofiele granulomatose met polyangiïtis. Die indicaties werden nog niet goedgekeurd door het EMA (situatie op 18 juni 2024).

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering

Recente gegevens bevestigen **de werkzaamheid van benralizumab voor het verminderen van het aantal exacerbaties en het verminderen van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA of orale corticosteroïden (OCS) in een specifieke en beperkte astmapopulatie.**

Het eventuele verminderen van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico van een verslechtering van het astma op langere termijn, aangezien inhalatiecorticosteroïden de basis van de behandeling vormen. Er moet ook rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel van benralizumab, dat **zeldzame maar ernstige ongewenste effecten** kan veroorzaken, en met de **kosten, die veel hoger zijn dan die van de associaties ICS + LABA.**

Stand van zaken over de werkzaamheid bij astma en de ongewenste effecten

Werkzaamheid

Er werden nieuwe studies gepubliceerd over de werkzaamheid op langere termijn en over het effect van het gebruik van benralizumab op de vermindering van orale corticosteroïden (OCS) en op de vermindering van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA. Een *Cochrane Review* over de IL-5-inhibitoren bij astma werd ook bijgewerkt.

- **Langetermijnstudie (MELTEMI):** open-label extensiestudie die een blijvende werkzaamheid van benralizumab na 3,4 jaar toont bij patiënten met ernstig astma die worden behandeld met ICS + LABA, met of zonder andere onderhoudsbehandeling (0,47 exacerbaties per jaar tegenover 0,48 tot 0,65 in de kortetermijnstudies).¹
- **Studie over de vermindering van de orale corticosteroïden (PONENTE):** eenarmige open-label studie tot 32 weken die een goede controle van het astma liet zien bij patiënten met ernstig, OCS-afhankelijk eosinofiel astma bij wie het OCS werd verminderd of stopgezet. 63% van de patiënten kon stoppen met het OCS, 82% kon het OCS sterk verminderen. Het aantal exacerbaties per jaar was vergelijkbaar met het aantal exacerbaties per jaar vermeld in de andere studies over benralizumab.¹
- **Studie over de vermindering van de inhalatiecorticosteroïden (SHAMAL):** een 48 weken durende open-label studie bij volwassenen met ernstig eosinofiel astma die goed onder controle waren met benralizumab en hooggedoseerd ICS + formoterol. De combinatiebehandeling met ICS + formoterol werd verminderd tot die enkel nog werd behouden als on-demand behandeling (*zo nodig*) indien mogelijk. Vergeleken met de groep die de hooggedoseerde combinatiebehandeling met ICS + formoterol bleef gebruiken, was er in de groep die de behandeling verminderde geen groter aantal exacerbaties. 92% van de patiënten kon de dosis ICS + formoterol verlagen: 15% naar een gemiddelde dosis, 17% naar een lage dosis en 61% naar een gebruik on-demand (*zo nodig*). Na 48 weken gold die vermindering nog steeds. 91% van de personen in de groep met de verminderde dosis had geen exacerbaties.²

Volgens een commentaar van de *ACP Journal Club* wezen de door de patiënten gerapporteerde klinische criteria niet op een verminderde werkzaamheid in de groep met verminderde dosis ten opzichte van de groep die de hooggedoseerde combinatiebehandeling bleef toepassen, maar waren

de astma-gerelateerde ontstekingsparameters (FeNO en ESW) minder goed in de groep met verminderde dosis. Of dit wijst op een risico van verslechtering van het astma na verloop van tijd, is niet bekend.³

- *Cochrane Review* Farne 2022: bevestiging van de werkzaamheid van de IL-5-inhibitoren (waaronder benralizumab) bij ernstig eosinofiel astma met een **halvering van het aantal exacerbaties in vergelijking met placebo**, maar met **beperkt bewijs voor de levenskwaliteit** in studies tot maximaal 56 weken.⁴

Veiligheid

- Het EMA-dossier vermeldt twee studies (BORA en MELTEMI) die de veiligheid van benralizumab na 3 jaar beoordeelden. Die studies hebben geleid tot:
 - het wegnemen van het voorbehoud over een risico op ernstige overgevoelighedsreacties;
 - het wegnemen van het voorbehoud over een verminderde werkzaamheid op lange termijn door de ontwikkeling van antilichamen tegen benralizumab;
 - het aanpassen van de kwalificatie van het risico op worminfecties van "geïdentificeerd risico" naar "mogelijk risico".¹
- De *Cochrane Review* Farne 2022 vermeldt dat het aantal **significante ongewenste effecten die leiden tot de stopzetting van de behandeling met benralizumab dubbel zo hoog** was in de benralizumabgroep als in de placebogroep, wat niet gold voor mepolizumab en reslizumab (twee andere IL-5-inhibitoren met een enigszins verschillend werkingsmechanisme). Dat verdient volgens de auteurs **verder onderzoek**.⁴

Standpunt van de richtlijnen

- Volgens NICE 2019 en GINA 2024 kan benralizumab, net als andere biologische behandelingen, worden overwogen bij **patiënten met ernstig eosinofiel astma, ondanks een optimale behandeling met ICS + LABA** (hooggedoseerd indien nodig) of een onderhoudsbehandeling met OCS.^{5,6}
- NICE verduidelijkt dat de **noodzaak van een behandeling met IL-5-inhibitoren beperkt is wanneer** de patiënten worden behandeld in gespecialiseerde centra en hun **onderhoudsbehandeling met ICS + LABA geoptimaliseerd is**.⁵
- Volgens GINA 2024 zijn voorspellende factoren voor een goede respons op IL-5-inhibitoren een verhoogde eosinofilie en een hoog aantal exacerbaties in het voorgaande jaar. Volgens de richtlijn kan benralizumab worden gegeven vanaf 12 jaar (het gebruik is offlabel onder de 18 jaar).⁶

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- De huidige gegevens bevestigen de **werkzaamheid van benralizumab voor een beperkte astmapopulatie**: personen met **ernstig eosinofiel astma dat niet onder controle is met een optimale behandeling met ICS + LABA**. Benralizumab laat toe om **de exacerbaties en de doses orale corticosteroiden en inhalatiecorticosteroiden (ICS) te verminderen**.
- Uit gegevens blijkt dat een vermindering van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA mogelijk is. **ICS** vormen tot op heden **de hoeksteen van de astmabehandeling**. Of het verminderen of zelfs stopzetten ervan op termijn een negatief effect kan hebben op de astmacontrole, is niet geweten.
- Bovendien is het veiligheidsprofiel van ICS + LABA op lange termijn goed bekend en redelijk veilig. Dat is niet zo voor benralizumab, dat **weinig frequente maar ernstige laattijdige overgevoelighedsreacties** kan veroorzaken.
- Een behandeling met benralizumab is **veel duurder** voor de maatschappij **dan de associaties van ICS + LABA**: € 2 420 voor een behandeling van 2 maanden tegenover ongeveer € 60 voor ICS + LABA.

Bronnen

¹ Fasenra-Procedural steps taken and scientific information after authorization-update 13/02/2024-EMA.

² Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403:271-281. 38071986.

³ In severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab, tapering high-dose ICS reduced dose while maintaining control.

ACP Journal Club 2 April 2024. doi:10.7326/J24-0014.

4 Farne_HA, Wilson_A, Milan_S, Bancho_E, Yang_F, Powell_CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 7. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4.

5 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>

6 Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2024. GINA.

Brodalumab (Kyntheum®) en guselkumab (Tremfya®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De IL-17 inhibitor brodalumab (Kyntheum®, hoofdstuk 12.3.2.2.7.) en de IL-23 inhibitor guselkumab (Tremfya®, hoofdstuk 12.3.2.2.8.) werden 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van **matig tot ernstige psoriasis** bij volwassenen. Er zijn meerdere biologische geneesmiddelen (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/IL23, anti-IL23) beschikbaar voor de behandeling van psoriasis. Andere IL-17 inhibitoren (secukinumab en ixekizumab) met o.a. psoriasis als indicatie zijn al langer dan 5 jaar op de markt. Guselkumab was 5 jaar geleden de eerste goedgekeurde IL-23 inhibitor en stond in 2022 op de 13^{de} plaats van geneesmiddelen met de hoogste RIZIV-uitgaven in de ambulante zorg (RIZIV top 25).

Gegevens op langere termijn voor psoriasis

Brodalumab

Drie fase-III studies die leidden tot de goedkeuring van brodalumab voor psoriasis wezen op een hogere werkzaamheid van brodalumab (210 mg) vergeleken met placebo en de IL-12/23 inhibitor ustekinumab.^{1,2} De werkzaamheid en veiligheid van brodalumab **op langere termijn** werd bevestigd in opvolgstudies.³

In de SKP van brodalumab werden **anafylactische reacties** toegevoegd als ongewenst effect op basis van postmarketing gegevens. Nieuwe gegevens wijzen niet op een causaal verband tussen het gebruik van brodalumab en eerder gemelde suïcidegedachten en suïcidaal gedrag.⁴

Guselkumab

5 jaar geleden werd in gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat de IL-23 inhibitor guselkumab superieur was aan placebo en aan de TNF-remmer adalimumab voor de behandeling van psoriasis.^{5,6} Daarnaast toonde een RCT aan dat het bij non-responders op de IL12/23-inhibitor ustekinumab voordelig kan zijn om over te schakelen naar guselkumab.⁷ Sindsdien heeft een **extensiestudie** de langdurige effectiviteit van een onderhoudsbehandeling gedurende 3 jaar met guselkumab bevestigd zonder nieuwe veiligheidssignalen.⁸ Veiligheidsgegevens tot 5 jaar behandeling waren ook geruststellend.⁹

In een vergelijkende RCT gepubliceerd in 2019 waren er na 48 weken meer responders (PASI-90 respons, $\geq 90\%$ reductie van de baseline *Psoriasis area and severity index*) op guselkumab dan op de IL-17 inhibitor secukinumab: 84% vs 70%.¹⁰ De PASI-90 respons **na 48 weken** was het primaire eindpunt. Resultaten op vroegere tijdstippen gaven een ander beeld.

Een vergelijkende RCT tussen guselkumab en brodalumab na falen van ustekinumab, werd vroegtijdig gestopt o.a. door een trage rekrutering.¹¹

Psoriasis: plaatsbepaling biologische geneesmiddelen

Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019) voor een overzicht van de aanpak van plaque psoriasis. Omdat er steeds meer nieuwe biologische geneesmiddelen voor psoriasis op de markt komen, wordt de keuze van de juiste biologische behandeling steeds complexer. Dit geldt niet alleen voor de keuze na falen van conventionele behandelingen, maar ook voor de keuze van een vervolgbehandeling met een biologisch geneesmiddel na onvoldoende respons op een eerder biologisch geneesmiddel.

Een “levende” Cochrane review evalueert systemische behandelingen voor de behandeling van plaque psoriasis.¹² Uit de netwerk meta-analyse bleek o.a. dat bimekizumab, ixekizumab en risankizumab werkzamer waren (PASI 90) dan brodalumab en guselkumab. Een beperking van de geïncludeerde studies is de korte follow-up voor deze chronische aandoening.

Guselkumab: nieuwe indicatie

De indicatie van de IL-23 inhibitor guselkumab werd uitgebreid naar **psoriatische artritis** na falen van eerdere behandelingen. De goedkeuring van guselkumab voor deze nieuwe indicatie is gebaseerd op 2 placebogecontroleerde studies.^{13,14}

Niet-vergunde indicaties

Brodalumab was werkzamer dan placebo in twee fase-III studies voor de behandeling van psoriatische artritis na falen van conventionele behandelingen.¹⁵ Beide studies werden in het jaar 2015 vroegtijdig gestopt (met als gevolg een lager power) door de sponsor wegens meldingen van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag (zie hoger). Een analyse van de resultaten werd later alsnog gepubliceerd.

Guselkumab wordt onderzocht voor de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.^{16,17} Indien een goedkeuring voor deze indicaties zou volgen, zal het BCFI een update geven. In een fase-II studie voor hidradenitis suppurativa was guselkumab niet werkzamer dan placebo.¹⁸

Risico op infecties en kanker

Het verhoogd risico op infecties en mogelijk ook kanker is een aandachtspunt bij het gebruik van IL-inhibitoren. Meer gegevens zijn nodig over het risico op kanker, we bespraken de stand van zaken in Folia september 2021.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Gegevens op langere termijn bevestigen de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van brodalumab en guselkumab voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis. De indicatie van guselkumab werd uitgebreid naar psoriatische artritis.

Bronnen

- 1 Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):273-86.
- 2 Lewohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1318-28.
- 3 Papp K, Menter A, Leonardi C, et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):1037-1048.
- 4 Lewohl MG, Koo JY, Armstrong AW, et al. Brodalumab: 5-Year US Pharmacovigilance Report. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 May;14(5):1349-1357.
- 5 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417.
- 6 Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431.
- 7 Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):114-123.
- 8 Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr;82(4):936-945.
- 9 Lewohl MG, Merola JF, Rowland K, et al. Safety of guselkumab treatment for up to 5 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses across seven clinical trials with more than 8600 patient-years of exposure. *Br J Dermatol.* 2023 Jul 7;189(1):42-52.
- 10 Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):831-839.
- 11 Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Feb;14(2):453-468.

- 12** Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 12;7(7):CD011535.
- 13** Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1115-1125.
- 14** Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1126-1136.
- 15** Mease PJ, Helliwell PS, Hjulter KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):185-193.
- 16** Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology.* 2022 May;162(6):1650-1664.e8.
- 17** Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. *Gastroenterology.* 2023 Dec;165(6):1443-1457.
- 18** Dudink K, Bouwman K, Chen Y, et al. Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study. *Br J Dermatol.* 2023 Apr 20;188(5):601-609.

Dimethylfumaraat (Skilarence®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Skilarence® (hoofdstuk 12.3.2.4.4. Dimethylfumaraat) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor **matige tot ernstige plaque psoriasis**. Dimethylfumaraat bestaat al langer onder een andere specialiteitsnaam voor de behandeling van multiple sclerose (MS). Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019) voor een overzicht van de aanpak van plaque psoriasis. Fumaraten worden al decennialang als magistrale bereiding gebruikt voor psoriasis maar dimethylfumaraat werd pas 5 jaar geleden geregistreerd als geneesmiddel voor psoriasis. De Franse gezondheidsautoriteit HAS spreekt van een beperkt klinisch effect ten opzichte van placebo en betreurt de afwezigheid van vergelijkend onderzoek met andere systemische therapieën.¹

Omtrent de veiligheid stelt de Franse gezondheidsautoriteit dat er frequent ongewenste effecten zijn.¹ Als nieuw ongewenst effect werden de laatste jaren meldingen gedaan van haaruitval, momenteel niet vermeld in de SKP: zie LAREB. In de meeste meldingen ging het om dimethylfumaraat gebruikt voor de indicatie MS.

In België wordt Skilarence® opnieuw terugbetaald sinds februari 2024 nadat de terugbetaling in maart 2023 werd gestopt om administratieve redenen.

Bronnen

1 Diméthyle fumarate (Skilarence®) et psoriasis : la HAS défavorable au remboursement. Rev Prescrire 2020 ; 40 (435) : 19-20

Stopzetting van commercialisatie van amitriptyline en nortriptyline

De tricyclische antidepressiva **amitriptyline en nortriptyline** worden vanaf juli en augustus niet meer op de markt gebracht, volgens de firma om commerciële redenen.

Naast behandeling voor depressie worden deze geneesmiddelen gebruikt (in sommige gevallen *off-label*) bij volgende aandoeningen:

- Amitriptyline: neuropathische pijn of andere vormen van chronische pijn (o.a. spanningshoofdpijn en fibromyalgie), migraineprofylaxe.
- Nortriptyline: neuropathische pijn of andere vormen van chronische pijn (o.a. spanningshoofdpijn en fibromyalgie), rookstop.

Onlangs heeft het bedrijf aangekondigd eind juni nieuwe batches van Redomex® te produceren en begin juli van Nortrilen®. Dit is een engagement op korte termijn (situatie op 02/07/24: beide producten zijn officieel nog steeds niet beschikbaar). De autoriteiten zijn op zoek naar oplossingen op lange termijn.

Amitriptyline kan **magistraal voorgeschreven** worden in sterktes van 10, 25, 50 en 75 mg (niet terugbetaald, situatie op 2 juli 2024); voor nortriptyline is dit niet mogelijk.

Beide geneesmiddelen kunnen ook ingevoerd worden via de apotheek en op medisch voorschrift: amitriptyline in een sterkte van 25 mg en nortriptyline in sterktes van 10 mg en 50 mg (niet terugbetaald, situatie op 2 juli 2024). Voor de procedure, zie Inl. 2.10.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn en geneesmiddelen met een "derogatie".

Bij het stoppen van deze geneesmiddelen wordt best een afbouwschema gevolgd om onttrekkingsverschijnselen te vermijden (zie Folia januari 2024).

Amitriptyline en nortriptyline zijn essentiële geneesmiddelen voor bepaalde patiënten en het BCFI hoopt van harte dat deze specialiteiten op de markt zullen blijven.

Het FAGG evalueert momenteel de impact van de stopzettingen. Het resultaat van die evaluatie zal je kunnen lezen op FarmaStatus.

Meer mazelengevallen in België en wereldwijd (bijgewerkt op 05/09/2024)

Kernboodschappen

- De incidentie van mazelen neemt wereldwijd toe.
- Met de toenemende aandacht voor mazelenvaccinatie is er een toename van de vraag naar vaccins, met kans op bevoorradingsproblemen.
- Het departement "Zorg" (Vlaanderen) heeft recent een tijdelijke wijziging van het mazelenbeleid in Vlaanderen aangekondigd, met een duidelijke prioritisering (bijgewerkt op 05/09/2024).
- De Federatie Wallonië-Vlaanderen roept op om de vaccinatie-aanbevelingen correct op te volgen, er zijn geen maatregelen genomen op dit ogenblik (situatie op 22/07/2024).
- Het is belangrijk de aanbevelingen rond de (basis)vaccinatie van mazelen te volgen.

Toenemende incidentie

Het **European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)**¹ meldt in haar *Measles and rubella monthly report* van mei 2024 dat het aantal mazelengevallen in meerdere landen in de **European Economic Area (Europese Unie + IJsland, Noorwegen en Lichtenstein)** stijgt. In de periode juni 2023 – mei 2024 zijn er 6 742 mazelengevallen (waarvan 85,7% bevestigd) gerapporteerd, vooral bij kinderen van 0 tot 4 jaar.

Ook in **andere delen van de wereld**, o.a. in andere landen in Europa (zie WHO, 28/05/2024) en in de Verenigde Staten (zie CDC, 18/05/24) is er een toenemende incidentie van mazelen. **Wanda.be** meldt de landen met mazelenuitbraken (d.w.z. > 10/1 000 000) [met regelmatige updating].

Mazelen is zeer besmettelijk. Een **vaccinatiegraad van minstens 95% voor de 2 dosissen** is noodzakelijk om groepsimmunitet te bekomen. Deze vaccinatiegraad wordt in vele landen niet gehaald (zie document Sciensano "Comité voor de eliminatie van mazelen en rubella in België, Actieplan 2021-2025"). Voor **België** werd voor 2021 een vaccinatiegraad berekend van 96% voor de 1^{ste} dosis en van 83% voor

Als redenen voor de huidige toename van het aantal mazelengevallen wereldwijd worden de lage circulatie tijdens de COVID-pandemie en een daling van de vaccinatiegraad wereldwijd tijdens de pandemie aangeduid. Maar dit zijn zeker niet de enige redenen. De dalende vaccinatiegraad was in bepaalde landen al zichtbaar voor de pandemie en houdt ook na de pandemie aan. De redenen zijn divers en complex (socio-economische en culturele factoren, tendens tot toenemende weigerachtigheid tegenover vaccins, maar ook geen toegang tot vaccinatie door conflicten en oorlogen).

Berichten van de Gemeenschappen in België

- Het departement "Zorg" (Vlaanderen) heeft recent aan de artsen een **tijdelijke wijziging van het mazelenbeleid in Vlaanderen** gecommuniceerd, met een **duidelijke prioritisering** (Brief aan artsen, juli 2024 ! update 5/9/2024: in september 2024 werd een nieuwe brief gestuurd, met updating van de maatregelen). Reden hiervoor is de toegenomen aandacht voor vaccinatie tegen mazelen, de toegenomen vraag naar vaccins en een mogelijk bevoorradingsprobleem. Met de tijdelijke maatregelen hoopt het departement "Zorg" de huidig beschikbare vaccins zo efficiënt mogelijk te kunnen inzetten. Een **belangrijke wijziging** is dat gevraagd wordt om:
 - **inhaalvaccinaties bij jongeren (< 18 jaar) die de basisvaccinatie niet kregen, te beperken tot 1 dosis ! UPDATE 05/09/2024: deze tijdelijke maatregel valt weg. Er worden opnieuw 2 doses aanbevolen voor de inhaalvaccinatie van kinderen en jongeren tot de leeftijd van 18 jaar,**
 - **inhaalvaccinaties tijdelijk stop te zetten bij volwassenen (behalve bij niet beschermd zorgpersoneel);**
 - **bij zorgverleners geboren na 1970** bij wie het **onzeker** is of ze mazelen doormaakten of minstens 1 dosis kregen, eerst serologie (IgG) te bepalen alvorens ze te vaccineren. Wanneer beslist wordt te vaccineren, wordt gevraagd slechts 1 dosis toe te dienen.

Voor informatie over mazelen voor het grote publiek, zie <https://allesovervaccineren.be/mazelen> en <https://www.allesovervaccineren.be/de-laatste-updates-over-mazelen>.

Voor campagnemateriaal, zie

<https://allesovervaccineren.be/campagnes-en-materialen/campagnematerialen-mazelen>

- Vanuit de **Federatie Brussel-Wallonië** wordt opgeroepen om de huidige vaccinatie-aanbevelingen correct op te volgen, maar er worden op dit ogenblik geen maatregelen genomen (situatie op 22/07/2024). Zie de brief aan de vaccinatoren van 11/04/2024.
Voor informatie over mazelen voor het grote publiek, zie <https://www.vaccination-info.be/maladie/rougeole/>

Huidige aanbevelingen rond mazelenvaccinatie

De aanbevelingen voor de basisvaccinatie van kinderen zijn de volgende:

- 1ste dosis op de leeftijd van 12 maanden.
- 2^{de} dosis op de leeftijd van 9 à 10 jaar (4^{de} leerjaar, Vlaanderen) of van 7 à 9 jaar (2^{de} leerjaar, Federatie Wallonië Brussel).

Zie ook Repertorium > tabel 12a.

Inhaalvaccinatie jongeren < 18 jaar die de basisvaccinatie niet hebben gekregen:

Het advies is om 2 dosissen met een interval van minstens 4 weken toe te dienen [Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie], **maar tijdelijk wordt in Vlaanderen geadviseerd om slechts 1 dosis toe te dienen !**

UPDATE 05/09/2024: deze tijdelijke maatregel valt weg. Er wordt opnieuw aanbevolen om voor de inhaalvaccinatie van kinderen en jongeren tot de leeftijd van 18 jaar 2 doses toe te dienen.

Volwassenen die niet volledig gevaccineerd zijn en geen mazelen doorgemaakt hebben:

Bij volwassenen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen gevaccineerd zijn, wordt vaccinatie tegen mazelen aanbevolen [2 dosissen met een interval van minstens 4 weken; Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie]. **Tijdelijk wordt in Vlaanderen aanbevolen om aan volwassenen geen inhaalvaccinatie aan te bieden (tenzij bij bepaalde zorgverleners, zie hoger).**

Post-exposure vaccinatie:

Bij personen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden. Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen – mazelen; voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie fiche MATRA.

In het kader van reizen: de aanbevelingen gelden zoals beschreven op [Wanda.be](https://wanda.be) > Mazelen: landen met een uitbraak (met vermelding van enkele restricties voor Vlaanderen naar aanleidingen van de maatregelen genomen door het departement "Zorg" (Vlaanderen)).

Nota

- **M.M.R. VaxPro®** wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van kinderen (zie Repertorium > tabel 12a) en voor bepaalde groepen van volwassenen (zie Repertorium > tabel 12b).

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen mazelen-bof-rubella: M.M.R. VaxPro®, Priorix® (zie Repertorium)
- Vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella: Proquad® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 European Centre for disease Prevention and Control (ecdc). Measles and rubella monthly bulletin. May 2024.

Algemene bronnen

- Bedford H and Elliman D. Measles rates are rising again. Decline in vaccine uptake must be reversed, urgently. Editorials. BMJ

2024;384:q259 (<https://www.bmj.com/content/384/bmj.q259>)

- Healy A. Measles: increasing vaccine uptake is vital in preventing outbreaks. Reversing declining MMR vaccination rates and building vaccine confidence in local communities is critical to avert future measles outbreaks, says Amanda Healy. Opinion. *BMJ* 2024;384:q402 (<https://www.bmj.com/content/384/bmj.q402>)
- Concerning global rise in measles cases. Editorial. *eClinicalMedicine* 2024;68: 102502 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102502>)
- "Measles in these days can cause a lot of anxiety". Editorial. *Lancet Microbe* 2024; 5:e2031 ([https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00045-4))
- WHO. Fact sheets. Measles (12/07/2024).
- ECDC. Threat Assessment Brief. Measles on the rise in the EU/EEA: considerations for public health response. 16 February 2024.
- ECDC. <https://measles-rubella-monthly.ecdc.europa.eu/archive/>

Nieuwigheden geneesmiddelen juli 2024

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- epcoritamab (Tepkinly®- foslevodopa + foscarbidopa (Produodopa®- tabelecleucel (Ebvallo®) : Epstein-Barrviruspositieve post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte

Nieuwe indicaties


- ivacaftor (Kalydeco®) : mucoviscidose bij patiënten van 1 maand en ouder die minstens 3 kg wegen


Nieuwe indicaties


- ivacaftor (Kalydeco®) : mucoviscidose bij patiënten van 1 maand en ouder die minstens 3 kg wegen


Stopzettingen van commercialisatie

- amsacrine (Amsidine®)
- carbocisteïne (Muco Rhinathiol®)
- dextraan + hypromellose (Tears naturale®)
- elbasvir + grazoprévir (Zepatier®)
- nevirapine (Viramune®)
- nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)
- tropisetron (Novaban®)

: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).



 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 28 juni 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van augustus.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 19 juli 2024 aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

epcoritamab (Tepkinly®

Epcoritamab (Tepkinly®, hoofdstuk 13.3.3., subcutaan, weesgeneesmiddel) is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) antilichaam tegen de antigenen CD3 en CD20.¹ Het heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van volwassen patiënten met **gerecdiviseerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)** na minstens twee systemische therapielijnen (synthese van de SKP).¹

Epcoritamab geeft een risico op **cytokine-release-syndroom (CRS)**, met als symptomen koorts, hypoxie en/of hypotensie.^{1,2} Toediening dient te gebeuren onder toezicht van een zorgverlener.

Dosering: volgens het aanbevolen schema (zie SKP).

Kosten: concentraat voor oplossing voor injectie 4 mg (€ 502) en oplossing voor injectie 48 mg (€ 6021).

Terugbetaald in a¹ (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

foslevodopa + foscarbidopa (Produodopa® ▼)

De associatie van foslevodopa + foscarbidopa (Produodopa® ▼, hoofdstuk 10.6.1., continue subcutane infusie) heeft als indicatie de behandeling van gevorderde levodopa-responsieve ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie wanneer andere beschikbare combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson onvoldoende werkzaam zijn (SKP).

Dit geneesmiddel is een alternatief voor Duodopa® (toediening via duodenale sonde). Beide specialiteiten zijn voorbehouden voor een zeer beperkte groep van patiënten met zeer ernstige ziekte van Parkinson. De 'a priori' terugbetaling ervan moet streng worden gedocumenteerd. Gezien de toedieningswijze is Produodopa® bedoeld voor patiënten die in staat zijn **het toedieningssysteem zelf (of met de hulp van een verzorger) te begrijpen en te gebruiken**.¹ Er is een patiëntengids beschikbaar (zie RMA-materiaal Risk Minimization Activities (RMA)).

Dosering: zie "Aanvang van de behandeling" in de SKP.

Kostprijs: € 732, terugbetaald in a¹ vanaf 1 juli 2024 (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

tabelecleucel (Ebvallo® ▼)

Tabelecleucel (Ebvallo® ▼, hoofdstuk 13.3.3., weesgeneesmiddel, intraveneus) heeft als indicatie de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten (≥ 2 jaar) met gerecidiveerde of refractaire Epstein-Barrviruspositieve post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte. De patiënten moeten minstens één eerdere therapie hebben gekregen (synthese van de SKP).

Dosering: Dosis te bepalen door de arts

Kostprijs: € 79500, terugbetaald in a¹ (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

Nieuwe indicaties

ivacaftor (Kalydeco®)

De specialiteit met ivacaftor (Kalydeco®) wordt gebruikt bij de behandeling van mucoviscidose (zie 20.3. Aangeboren metabole aandoeningen en zeldzame ziekten). De indicatie van ivacaftor werd inmiddels uitgebreid tot patiënten van 1 maand en ouder die minstens 3 kg wegen. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft 2 nieuwe pediatrische vormen van ivacaftor in zakjes goedgekeurd, maar die zijn nog niet beschikbaar (situatie op 28 juni 2024).

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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

amsacrine (Amsidine®)

De specialiteit op basis van amsacrine (Amsidine®) werd uit de handel genomen. Volgens de SKP was ze

geïndiceerd bij acute, niet-lymfoblastische leukemie die niet gunstig reageerde op conventionele behandelingen.

carbocisteïne (Muco Rhinathiol®)

Muco Rhinathiol®, de carbocisteïnesiroop zonder suiker voor kinderen, is niet meer beschikbaar. Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest is niet vastgesteld, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.

Andere specialiteiten voor kinderen op basis van carbocisteïne zijn nog steeds beschikbaar, maar die bevatten suiker (Muco Rhinathiol® of Siroxyl®). Acetylcysteïnesiroop voor kinderen (Lysomucil®) is een alternatief zonder suiker (zie 4.2.2.1. Cysteïnerivaten).

dextraan + hypromellose (Tears Naturale®)

De associatie van dextraan + hypromellose (Tears Naturale®) is niet meer beschikbaar. Volgens de SKP was ze geïndiceerd bij het drogeogensyndroom, bij lacrimale insufficiëntie en voor de behandeling van instabiliteit van de traanfilm.

Hypromellose is een preparaat met een lage viscositeit. Dit type preparaat wordt aanbevolen door het *National Institute for Care Excellence* (NICE) bij lichte tot matige vormen van droge ogen (zie Folia mei 2020).

Andere specialiteiten zijn beschikbaar, zie 16.6. Kunsttranen. Er zijn ook andere druppels beschikbaar die vrij worden verkocht in de apotheek als medische hulpmiddelen.

elbasvir + grazoprevir (Zepatier®)

De associatie van elbasvir en grazoprevir (Zepatier®) werd uit de handel gehaald.

Ze had als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassenen en bij kinderen van 12 jaar en ouder die minstens 30 kg wegen (synthese van de SKP).

Er zijn andere geneesmiddelen beschikbaar, zie 11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis C.

nevirapine oraal 200mg (Viramune®)

De specialiteit op basis van nevirapine met normale afgifte (Viramune®) werd uit de handel genomen. Het betreft een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, geïndiceerd voor de behandeling van hiv. Er bestaan nog specialiteiten met verlengde afgifte en een siroop op basis van nevirapine. Alternatieven zijn eveneens beschikbaar, zie 11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)

Op 11 juni 2024 kondigde de firma Lundbeck aan de specialiteiten nortriptyline (Nortrilen®) en amitriptyline (Redomex®) van de markt te halen. Nadien meldde het bedrijf alsnog dat ze nieuwe batches zouden produceren voor een korte periode. We hebben hierover een uitgebreider artikel geschreven (situatie op 2/07/24).

tropisetron (Novaban®)

Tropisetron (Novaban®) is niet meer beschikbaar. Het had volgens de SKP als indicatie de preventie en behandeling van postoperatieve nausea en braken (intraveneuze toedieningsvorm) en de preventie van nausea en braken veroorzaakt door antitumorale chemotherapie (orale toedieningsvorm). Er bestaan alternatieven, zie 3.4.2. 5HT₃-antagonisten.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

epcoritamab

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Tepkinly®. Geraadpleegd op 21 juni 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepinkly>.

foslevodopa + foscarbidopa

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Produodopa®. Geraadpleegd op 26 juni 2024.

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.