

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2022**INTRO :**

Deze maand in de Folia

ARTIKELS**Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap**

De behandeling van migraine tijdens de zwangerschap brengt een aantal uitdagingen met zich mee. Dit artikel overloopt de behandel mogelijkheden bij een zwangere vrouw met hoofdpijnklachten.

Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie - Deel 2: Iris en lens

Perorale medicatie kan oculaire klachten veroorzaken. Dit artikel geeft een overzicht van perorale medicatie die een ongewenst effect kan veroorzaken in de iris en lens.

GOED OM TE WETEN

Het Repertorium "editie 2022": update van tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

Jodiumtabletten in geval van een nucleair ongeval

COVID-19: Moderna-vaccin (Spikevax®) in verlaagde dosering goedgekeurd voor vaccinatie van 6-tot 11-jarigen

AUDITORIUM

Een nieuwe MedicatieQuiz – Gynaeco special

RECENTE INFORMATIE

maart 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- feneticilline (Broxil®)
- vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)
- vaccin tegen COVID-19 (Nuvaxovid®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ceftolozan + tazobactam (Zerbaxa®▼)
- fostemsavir trometanol (Rukobia®▼)

Nieuwigheid in de oncologie

- selpercatinib (Retsevmo®)

Terug op de markt

- triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®)

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- urofollitropine (Fostimon®)
- piroxicam voor injectie (Piroxicam EG® inj. oploss. i.m.)

Andere wijzigingen

- buprenorfine voor injectie (Buvidal®): opname in de terugbetaling
- propranolol siroop (Hemangiol®) : schrapping van terugbetaling
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen

Informatie op vetcompendium.be: “Behandelingen met hormonale geneesmiddelen bij de mens: opgepast voor gezelschapsdieren”

Deze maand in de Folia

Bij vrouwen met migraine vermindert de frequentie van de aanvallen vaak tijdens de zwangerschap. Bij zwangere vrouwen die een (preventieve) behandeling van migraine nodig hebben, moet men rekening houden met de ongewenste effecten voor de foetus. We bespreken in dit artikel welke medicamenteuze opties er zijn, en welke medicatie gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap.

In het tweede deel van de reeks over de oculaire effecten van systemische medicatie bespreken we de ongewenste effecten op de iris en lens. Zo kunnen bijvoorbeeld alfa-1-blokkers een floppy iris syndroom uitlokken tijdens cataract chirurgie.

Sommige geneesmiddelen kunnen een hittedslag of maligne hyperthermie veroorzaken of verergeren, hetzij rechtstreeks door een centraal effect op de thermoregulatie (antipsychotica, serotoninerge middelen, ...), hetzij onrechtstreeks door dehydratie (diuretica, ...).

De huidige toestand in Oekraïne is de aanleiding om te herinneren aan enkele belangrijke boodschappen rond de inname van kaliumjodide in geval van een nucleair ongeval.

Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap

Migraine komt vaak voor bij vrouwen in de reproductieve jaren. Hoewel de frequentie en ernst van migraine vaak vermindert tijdens de zwangerschap, komt hoofdpijn toch frequent voor bij zwangere vrouwen. Migraine tijdens de zwangerschap vereist een aangepaste behandeling, waarbij rekening moet gehouden worden met het veiligheidsprofiel van de toegediende medicatie.

Naar aanleiding van een artikel in ons zusterblad *Drug & Therapeutics Bulletin* en enkele richtlijnen bespreken we in dit artikel welke medicamenteuze opties er zijn om migraine tijdens de zwangerschap te behandelen (zowel acuut als preventief). Er wordt opgelijst welke medicatie veilig lijkt en welke medicatie best vermeden wordt tijdens de zwangerschap¹.

Voorafgaand specialistisch advies lijkt nuttig wanneer continuering van een profylactische behandeling tijdens de zwangerschap overwogen wordt. Bij nieuw ontstane hoofdpijn tijdens de zwangerschap moeten een aantal ernstige aandoeningen uitgesloten worden die een dringend specialistisch advies vereisen. De bijhorende alarmsymptomen worden kort herhaald in dit artikel.

Zwangerschap en migraine

Context en achtergrond

Migraine wordt gedefinieerd als herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzende hoofdpijn meestal gepaard gaande met misselijkheid en/of braken. De aanvallen worden erger bij fysieke inspanning. In 20% van de gevallen wordt migraine voorafgegaan door een aura. Migraine wordt (in klinische studies) gediagnosticeerd op basis van de aanwezigheid van precieze criteria (ICHD3-criteria)².

Verskillende soorten hoofdpijn hebben een hogere prevalentie bij vrouwen en dit vooral tijdens de reproductieve jaren, onder meer migraine, spanningshoofdpijn en medicatie-afhankelijke hoofdpijn (door overmatig gebruik van triptanen, ergotderivaten of analgetica). Chronische hoofdpijn komt ook veel voor bij zwangere vrouwen¹.

Vrouwen met migraine of een andere vorm van chronische hoofdpijn krijgen best preconceptiebegeleiding om zwangerschap-gerelateerde problemen aan te pakken en advies te krijgen over het gebruik van medicatie. Indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende verlichting bieden, dienen zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van migraine of chronische hoofdpijn het advies te krijgen om de veiligste geneesmiddelen in de laagste effectieve doses te nemen, gedurende een zo kort mogelijke periode¹.

Invloed van migraine op zwangerschap

Onderzoeken over het effect van migraine en chronische hoofdpijn op zwangerschapsuitkomsten onderzochten relatief kleine patiëntaantallen en hebben meestal een retrospectieve studieopzet. Een prospectieve studie³ concludeerde dat er mogelijk een verhoogd risico is op vroeggeboorte bij vrouwen met hoofdpijn. Een andere prospectieve studie⁴ stelde dat er mogelijk een verhoogd risico is op hypertensieve aandoeningen bij vrouwen met migraine.

Invloed van zwangerschap op migraine

Frequentie en intensiteit van migraine verbeteren bij 60-70% van de vrouwen tijdens de zwangerschap. Verslechtering (verhoogde ernst en/of frequentie) tijdens de zwangerschap komt voor bij maximaal 8% van de vrouwen, waarbij migraine met aura vaker slechter wordt of niet verbetert dan migraine zonder aura. Postpartum verergering van migraine komt vrij frequent voor, mede door dalende oestrogeenconcentraties na de bevalling¹.

Er zijn relatief weinig onderzoeken naar frequentie van spanningshoofdpijn en clusterhoofdpijn tijdens de zwangerschap. Gegevens uit kleine onderzoeken suggereren dat hoofdpijnlast ten gevolge van spanningshoofdpijn en clusterhoofdpijn over het algemeen verbeteren tijdens de zwangerschap¹.

Aanvalsbehandeling

Het algemene principe bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen met klachten die niet reageren op niet-medicamenteuze adviezen: men beveelt steeds de veiligste medicatie aan en dit aan de laagste dosering en voor de kortst mogelijke duur tot een effectieve symptoombestrijding bereikt wordt.

De medicamenteuze opties die besproken worden tijdens de volgende paragrafen, zijn gebaseerd op de richtlijnen van NHG, NICE en Domus Medica/SSMG en op het artikel van Drug & Therapeutics Bulletin. Deze informatie werd getoetst aan het repertorium.

Eerstekeuze-opties volgens de richtlijnen

Paracetamol wordt aanzien als eerste keuze tijdens de zwangerschap in de NHG en NICE richtlijnen^{5,6}. Hierbij is de veiligheid van gebruik een belangrijk argument. Paracetamol kan eventueel bij klachten van misselijkheid, geassocieerd worden met een gastroprokineticum. Metoclopramide lijkt veilig om tijdens de zwangerschap te gebruiken. Er moet echter bij gebruik van metoclopramide rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen bij de moeder en de voorkeur moet gegeven worden aan een korte behandeling (max. 5 dagen). Domperidon wordt vanwege het onduidelijke veiligheidsprofiel ontraden.

In de richtlijn van Domus Medica wordt bij migraine in het algemeen een enkelvoudig analgeticum, type NSAID, bij voorkeur in oplosbare vorm (geen vertraagde vrijstelling) als eerste keuze vooropgesteld. Paracetamol wordt in de richtlijn van Domus Medica niet aangeraden vanwege te beperkte onderbouwing bij de behandeling van acute migraine⁷. Desondanks blijft tijdens de zwangerschap paracetamol de veiligste optie indien paracetamol voldoende effectief is. Een NSAID zoals ibuprofen kan gebruikt worden tot 20 weken zwangerschap indien het slechts incidenteel is. NSAID's mogen niet gebruikt worden tijdens het derde trimester¹.

Tweedekeuze-opties volgens de richtlijnen

Triptanen kunnen bij migraine tijdens de zwangerschap gebruikt worden als alternatief indien paracetamol of ibuprofen onvoldoende werken. Zoals bij NSAID's dienen triptanen voorbehouden te worden voor incidenteel gebruik. Sumatriptan wordt in de richtlijnen meestal als optie vermeld/verkozen omdat minder gegevens bekend zijn over het veiligheidsprofiel van de andere triptanen. Vermoedelijk zijn de andere triptanen ook veilig om incidenteel tijdens de zwangerschap te gebruiken. Gegevens over het gebruik in het tweede en derde trimester is voor alle triptanen zeer beperkt¹.

Te mijden

- Ergotderivaten (ook in combinatiepreparaten) zijn gecontra-indiceerd tijdens de hele duur van de zwangerschap wegens uitlokken van uteruscontracties en risico van foetale hypoxie. (Zie Repertorium 10.9.1.2.).

Profylaxe van migraine

In het beste geval vindt er preconceptioneel een consultatie plaats om verder gebruik of afbouw van profylactische medicatie te bespreken. Bij nood aan profylactische medicatie, kan het raadzaam zijn om verder specialistisch advies in te winnen. Supplementen (riboflavine, foliumzuur, co-enzym Q) worden volgens de richtlijnen niet aangeraden om te gebruiken tijdens de zwangerschap wegens gebrek aan evidentie. Volgens expertopinion zouden supplementen kunnen gebruikt worden als preventieve behandeling tijdens de zwangerschap, en zijn voor zover bekend zonder risico voor de moeder of de foetus¹³.

Eerstekeuze-opties volgens de richtlijnen

De bèta-blokkers metoprolol en propranolol zijn de eerstekeuze-opties in de meeste richtlijnen en kunnen waarschijnlijk veilig verder gegeven worden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap^{5,6}. Gebruik van bèta-blokkers kort voor de bevalling wordt afgeraden.

Antidepressiva, vooral amitriptyline, worden ook als profylactische medicatie gebruikt bij migraine: bij gebruik van amitriptyline tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn er geen aanwijzingen van een nefast effect. Rond het veiligheidsprofiel van amitriptyline tijdens het derde trimester is er minder duidelijkheid. Amitriptyline heeft anticholinerge eigenschappen. Gebruik kort voor de bevalling kan leiden ongewenste tot anticholinerge effecten bij de pasgeborene (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).

Te mijden

- Topiramaat. Topiramaat mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden omwille van duidelijk teratogeen effect (vooral gespleten lip/gehemelte, ook foetale sterfte) (Zie GGR 10.7.1.4.).
- Flunarizine. Over de veiligheid van het gebruik van flunarizine gedurende de zwangerschap bij de mens bestaan amper gegevens. Gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap wordt dus niet aanbevolen.
- Valproaat. Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale

afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals spina bifida) bij gebruik in het eerste trimester (Zie Repertorium 10.7.1.1).

- Candesartan en Lisinopril. Sartanen en ACE-inhibitoren zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus) (Zie Repertorium 1.7.).
- CGRP-antagonisten (anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen: erenumab, fremanezumab, galcanezumab) worden afgeraden tijdens de zwangerschap omdat er nog onvoldoende gegevens zijn om over de veiligheid tijdens de zwangerschap een uitspraak te doen¹.
- Botulinetoxine bij chronische migraine. Ondanks dat het hier gaat om een lokale behandeling en botulinetoxine de placenta niet kan passeren, zijn er weinig klinische data die de veiligheid van botulinetoxine tijdens de zwangerschap kunnen aantonen. Dierstudies wijzen op reproductietoxiciteit. De SKP vermeldt dat botulinetoxine tijdens de zwangerschap enkel mag gebruikt worden als de behandeling duidelijk noodzakelijk is¹.

Nieuwe hoofdpijn tijdens de zwangerschap

Bij vrouwen met beginnende hoofdpijn of migraine tijdens de zwangerschap moet een onderliggende pathologie worden uitgesloten. Bepaalde neurologische aandoeningen, bijvoorbeeld een CVA, blijven nog steeds een belangrijke, zij het heel zeldzame, oorzaak van maternale sterfte. In onderstaande tabel worden symptomen beschreven die als “rode vlaggen” kunnen beschouwd worden en dringende medische beoordeling vragen.

Symptomen die kunnen wijzen op hoofdpijn met een ernstige onderliggende aandoening
Plotseling optredende hoofdpijn
Nieuw begin van ernstige hoofdpijn
Ergste hoofdpijn ooit
Hoofdpijn die langer dan 48 uur of langer dan normaal aanhoudt
Hoofdpijn met geassocieerde symptomen zoals: • Koorts • Convulsies • Focale neurologische afwijkingen • Fotofobie • Diplopie
Overmatig gebruik van opioïden

Conclusie

Migraine komt veel voor bij zwangere vrouwen. Vaak treedt verbetering op van de hoofdpijnklasten tijdens de zwangerschap. Een preconceptionele consultatie moet worden aangeboden aan vrouwen met ernstige migraine en/of chronische hoofdpijn waarbij er mogelijk profylaxe en/of frequent gebruik van aanvalsmedicatie zal nodig zijn tijdens de zwangerschap. Tijdens deze consultatie zal er nagegaan worden of medicatie kan gestopt of gewijzigd worden.

Bij nieuw ontstane en ernstige hoofdpijn bij de zwangere vrouw moet er altijd onderzocht worden of er “rode vlaggen” zijn die een teken kunnen zijn van een onderliggende ernstige aandoening.

Bronnen

- 1 Caroline O. Prescribing for pregnancy: managing chronic headache and migraine. *Drug and therapeutics bulletin*. 2021;59(10). doi:10.1136/dtb.2021.000031
- 2 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- 3 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030
- 4 Facchinetti F, Allais G, Nappi R, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2009;29(3). doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x
- 5 Hoofdpijn | NHG-Richtlijnen. Accessed January 26, 2022. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>
- 6 Overview | Headaches in over 12s: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed January 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>
- 7 Aanpak van Migraine in de Huisartsenpraktijk | Domus Medica. Accessed January 26, 2022. <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de->

huisartsenpraktijk

8 Lareb. Middelen bij aanvalsbehandeling van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022. Website Lareb.

9 FDA. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. Published online October 27, 2020. Accessed January 27, 2022. Website FDA.

10 Alexander M, Fatma E, Olukayode O, Cheri N, Gideon K, Irena N. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4). doi:10.1111/head.12500

11 Hurault-Delarue C et. coll. risk of pregnancy loss after in utero exposure to triptans: a study in efemeris database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(37):14.

12 Triptans et grossesse : encore des signaux préoccupants. *La Revue Prescrire* 2022;459:25-26

13 Lisicki M, Schoenen J. Metabolic treatments of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(3):295-302. doi:10.1080/14737175.2020.1729130

14 Lareb. Middelen bij profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022. Website Lareb.

15 Saldanha JJ, Cao W, Bhuma MR, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache*. 2021;61(1):11-43. doi:10.1111/head.14041

Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, Laatst geconsulteerd op 18/11/2021.

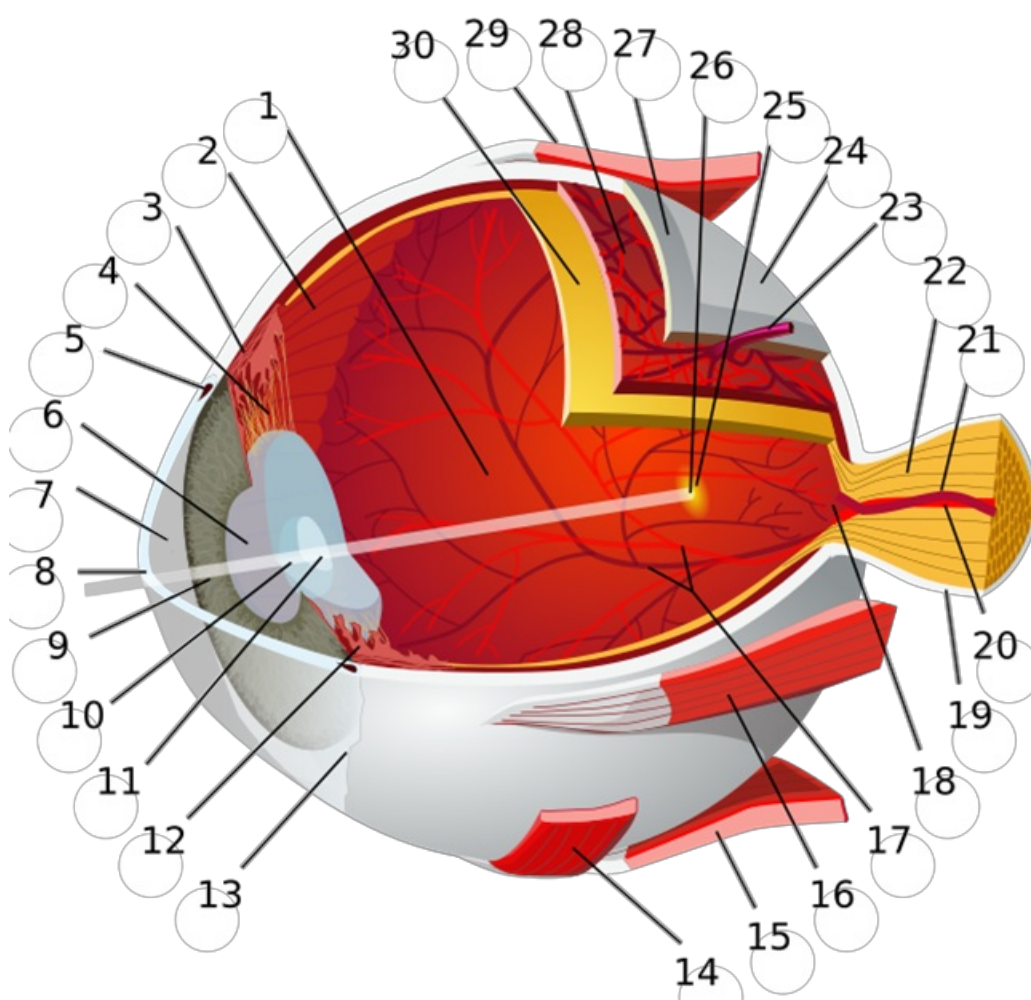
Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie - Deel 2: Iris en lens

Talrijke veelgebruikte perorale geneesmiddelen kunnen de structuren van het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Een evaluatie van de medicatielijst is nodig bij het ontstaan van oogklachten, om medicatie als oorzakelijke factor uit te sluiten. Meestal zijn deze klachten reversibel bij stopzetten van de verantwoordelijke medicatie of kunnen ze behandeld worden met medicatie of chirurgie. In enkele gevallen kan het negatief effect op het oog irreversibel zijn. Regelmatige monitoring of beëindiging van de oorzakelijke behandeling kan een vereiste zijn.

Dit artikel is het tweede deel van een reeks van artikels over de oculaire effecten van systemische medicatie. Dit tweede deel bespreekt de ongewenste effecten van medicatie op de iris en lens en de daarbij vereiste aanpak. Het gaat met name over cataract en floppy iris syndroom. Het eerste deel (over oculaire ongewenste effecten op de lens en voorste oogkamer) is gepubliceerd in Folia februari 2022.

Geneesmiddelen met ongewenste effecten op iris en lens:

- Corticosteroïden: bevordering van de progressie naar cataract.
- Alfa-1-blokkers: uitlokken van het floppy iris syndroom tijdens cataract chirurgie.
- Allopurinol: mogelijk verhoogd risico op cataract bij langdurig gebruik.
- Hypolipemiërende middelen: mogelijk verhoogd risico op cataract.



© "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: chorioides 29: m. obliquus superior 30: retina

Corticosteroiden

Ongewenste effecten

Corticosteroiden kunnen de progressie van cataract bevorderen, vooral wanneer de fysiologische dagdoses (20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) langdurig overschreden worden. Ze lokken specifiek een **posterieur subcapsulair cataract** uit dat zich sneller ontwikkelt dan het typische leeftijdsgebonden cataract. Dit effect is waarschijnlijk het gevolg van corticosteroid-geïnduceerde veranderingen in de gentranscriptie in de epitheelcellen van de lens^{2,3}.

Beleid

Oftalmologische controle wordt enkel nodig geacht bij reeds vooraf bestaande cataract en/of oculaire klachten².

Alfa-1-blokkers

Ongewenste effecten

Het gebruik van alfa-1- blokkers, zoals tamsulosine, kan leiden tot het beweeglijker worden van de iris tijdens cataractchirurgie. Dit fenomeen is gekend als het **"Floppy Iris Syndrome"**. (Folia maart 2010) (Zie meer info). Het "Floppy Iris Syndrome" wordt het vaakst in verband gebracht met gebruik van tamsulosine, een selectieve alfa-1-blokker, maar is ook beschreven met andere alfa-1-blokkers. Het mechanisme van deze aandoening is waarschijnlijk gerelateerd aan de blokkade van alfa-1-receptoren in de radiaire spier van de iris. Dit kan aanleiding geven tot een slappe, beweeglijke iris zonder tonus en de daarbij horende progressieve pupilvernauwing, met verhoogd risico van operatieve complicaties zoals een netvliesloslating, lensluxatie, kapselscheur en endolftamie⁴.

Beleid

Stopzetting van de medicatie kort voor de cataractchirurgie biedt geen voordeel. Indien de medicatie wordt stopgezet, dient deze minstens 1 à 2 weken voorafgaand aan de operatie stopgezet (zie meer info). Het ontstaan van een "Floppy Iris Syndrome" zal daarmee echter niet noodzakelijkerwijs voorkomen worden (zie meer info). De chirurg dient wel op de hoogte gebracht te worden van huidig of vroeger (vooral indien behandeling minder dan 15 dagen voorafgaand aan de operatie gestopt is⁵) gebruik van alfa-1-blokkers zodat deze maatregelen kan nemen in geval van een meer gecompliceerde operatie⁴.

Allopurinol

Ongewenste effecten

Langetermijngebruik van allopurinol is in verband gebracht met een verhoogd risico op **cataract**. De associatie tussen allopurinol en cataract blijft wel controversieel.

Beleid

Doorverwijzing voor oftalmologische controle is slechts nodig bij oculaire klachten².

Hypolipemiërende middelen

Ongewenste effecten

Een mogelijke associatie tussen cataract en hypolipemiërende middelen is controversieel⁹.

Beleid

Doorverwijzing voor oftalmologische controle is slechts nodig bij oculaire klachten.

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** Martindale. The complete drug reference. Accessed January 18, 2022.
- 4** Tamsulosin-induced intraoperative floppy iris syndrome during cataract surgery - *Australian Prescriber*. Accessed January 18, 2022. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/tamsulosin-induced-intraoperative-floppy-iris-syndrome-during-cataract-surgery>
- 5** Cm B, Wv H, Hd F, et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA*. 2009;301(19). doi:10.1001/jama.2009.683
- 6** Zaman F, Bach C, Junaid I, et al. The Floppy Iris Syndrome – What Urologists and Ophthalmologists Need to Know. *Current Urology*. 2012;6(1):1. doi:10.1159/000338861
- 7** Luo C, Chen X, Jin H, Yao K. The association between gout and cataract risk: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0180188. doi:10.1371/journal.pone.0180188
- 8** Li YJ, Perng WT, Tseng KY, Wang YH, Wei JCC. Association of gout medications and risk of cataract: a population-based case-control study. *QJM*. 2019;112(11):841-846. doi:10.1093/qjmed/hcz167
- 9** Despas F, Rousseau V, Lafaurie M, et al. Are lipid-lowering drugs associated with a risk of cataract? A pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(6):695-702. doi:10.1111/fcp.12496
- 10** Klein BEK, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA*. 2006;295(23):2752-2758. doi:10.1001/jama.295.23.2752
- 11** Tan JSL, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):687-689. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.027

Martindale: The complete drug reference. Laatst nagekeken op 22/02/2022.

Goed om te weten

Het Repertorium “editie 2022”: update van tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

Zoals aangekondigd wordt het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vanaf 2022 niet meer gedrukt. Hierdoor wordt de jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium nu meer gespreid over het jaar.

Een eerste reeks hoofdstukken werd eind december reeds afgewerkt en online geplaatst. **Een tweede reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Hormonaal stelsel, Gynaeco-obstetrie, Urogenitaal stelsel, Pijn en koorts, Osteo-articulaire aandoeningen, Immuniteit, Neus-Keel-Oren.** In juni zullen de laatste hoofdstukken volgen.

De inleidende teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts.

Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium). De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

Goed om te weten

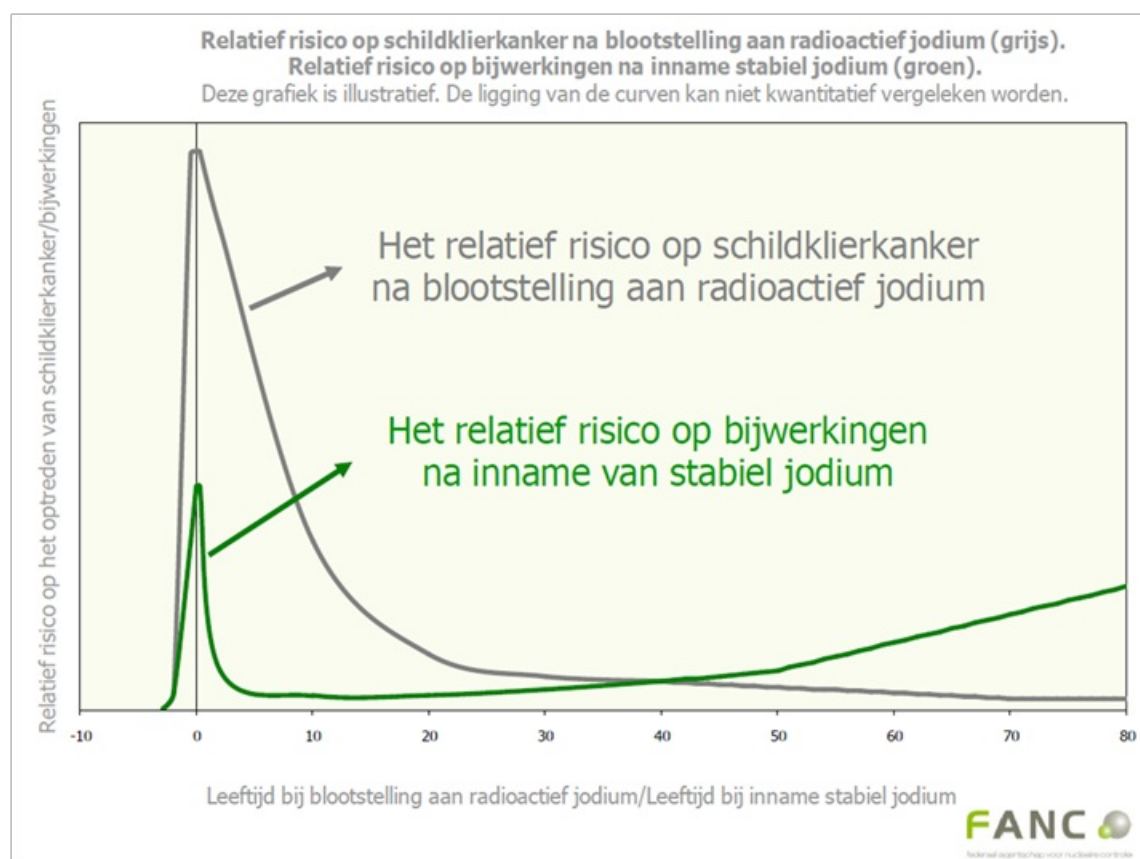
Jodiumtabletten in geval van een nucleair ongeval

De huidige toestand in Oekraïne is de aanleiding om te herinneren aan enkele belangrijke boodschappen uit ons artikel in de Folia van april 2018: "Informatiecampagne 2018 rond nucleair risico: distributie van jodiumtabletten". De inhoud van dat artikel werd getoetst aan de meest recente informatie.

Bij een nucleair ongeval komt er radioactief jodium vrij. Dit radioactief jodium wordt opgestapeld in de schildklier, met risico van ontwikkelen van schildkliercarcinoom. Door toedienen van jodiumtabletten (met een hoge dosis kaliumjodide) kan de opname van radioactief jodium in de schildklier worden tegengegaan, en hoopt men het risico van schildkliercarcinoom te verminderen.

Profylactische inname is niet bij iedereen aanbevolen

De doelgroepen voor toediening van kaliumjodide bij een nucleair risico zijn personen die het hoogste risico lopen om schildklierkanker te ontwikkelen na blootstelling aan radioactief jodium. Het gaat om kinderen (<18 jaar), zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en, in mindere mate, om volwassenen tussen 18 en 40 jaar. Na de leeftijd van 40 jaar is het risico om schildklierkanker te ontwikkelen na blootstelling aan radioactief jodium erg laag, terwijl er bij deze leeftijdsgroep een verhoogd risico bestaat van miskende schildklierandoeningen die een contra-indicatie vormen voor profylactische inname. Daarom is profylaxe over het algemeen niet aangewezen na de leeftijd van 40 jaar. Meer informatie over de risico's van de inname van jodiumtabletten vindt u in de Folia van april 2018.



Deze grafiek is overgenomen van de website [nucleairrisico.be](https://www.nucleairrisico.be)

Meer informatie vindt u op: <https://www.nucleairrisico.be/voor-wie>

De jodiumtabletten mogen niet op eigen initiatief ingenomen worden

Vroegtijdige inname van jodiumtabletten, op eigen initiatief, heeft geen enkele zin en wordt sterk afgeraden. Vroegtijdige inname heeft immers geen preventief effect, bij niemand, en bij personen ouder dan 40 jaar moet daarenboven rekening gehouden worden met de risico's. Als er zich een nucleair ongeval voordoet, hangen het tijdstip en de mate van contaminatie van tal van factoren af. Om werkzaam te zijn als profylaxe moeten de hoge doses kaliumjodide toegediend worden binnen een bepaald tijdsbestek, dat pas bepaald kan worden als het nucleaire ongeval gebeurd is. Daarom moet er gewacht worden op een mededeling van de overheid vooraleer de jodiumtabletten in te nemen.

De jodiumtabletten hebben een lange houdbaarheid (minstens 10 jaar)

De jodiumtabletten die tijdens de campagne van 2018 verdeeld werden, blijven bruikbaar. Personen die al dergelijke tabletten hebben, hoeven hun voorraad niet te vernieuwen.

Voor meer informatie, zie ook <https://www.nucleairrisico.be/jodiumtabletten-afhalen-bij-de-apotheek>

Andere informatie :

- WGO: Use of potassium iodide for thyroid protection during nuclear or radiological emergencies (7 maart 2022)
- De inname van jodiumtabletten is niet de enige aanbevolen maatregel in het geval van een nucleair ongeval. Informatie over de algemene maatregelen bij een nucleair ongeval is beschikbaar op de website Nucleair risico: wat kan jij doen?

Een nieuwe MedicatieQuiz – Gynaeco special

Wil je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven testen of versterken in de context van de gynaecologie en zwangerschap? Dat kan met de zesde **MedicatieQuiz – Gynaeco special**, nu beschikbaar op het BCFI e-learningplatform Auditorium.

Deze nieuwe **MedicatieQuiz** bestaat uit een 10-tal casussen uit de eerstelijnspraktijk, met relevante vragen over geneesmiddelen die courant gebruikt worden in de gynaecologie. Het goed gebruik en de bijwerkingen van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, anticonceptie, geneesmiddeleninteracties met anticonceptiva, vergeten pillen en noodanticonceptie komen o.a. aan bod. Als je het antwoord niet onmiddellijk weet, kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links. Met deze nieuwe **MedicatieQuiz – Gynaeco special** versterk je je kennis over veilig voorschrijven en het goed gebruik van geneesmiddelen in de gynaecologie.

Geïnteresseerd? Ontdek nu in het Auditorium de **MedicatieQuiz 6 – Gynaeco special**. Als je slaagt, verwerf je accreditering als arts of apotheker.

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

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

Recente informatie maart 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- feneticilline
- vaccinium macrocarpon
- vaccin tegen COVID-19

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ceftolozan + tazobactam
- fostemsavir trometamol

Nieuwigheid in de oncologie

- selpercatinib

Terug op de markt

- triamcinolon nasaal

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

- urofollitropine
- piroxicam voor injectie

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling van buprenorfine voor injectie
- Schrapping van de terugbetaling van de specialiteit op basis van propranolol onder de vorm van siroop
- 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).

: geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (*Risk Minimization Activities: RMA*) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van deze maand houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 28 februari 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van april opgenomen.

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nieuwigheden in de eerste lijn

feneticilline (Broxil®)

Feneticilline (Broxil®), hoofdstuk 11.1.1.1.1) is een penicillinase-gevoelig **smalspectrumpenicilline** voor orale toediening (capsules en suspensie). Het heeft als indicatie bovenste en onderste luchtweginfecties, en infecties van de huid en weke delen (synthese van de SKP). In de Belgische context van pneumokokkenresistentie is het gebruik van feneticilline bij pneumonie echter af te raden (n.v.d.r.). Het gaat om een antibioticum dat al lang in Nederland beschikbaar is. Het veiligheidsprofiel stemt overeen met dat van de penicillines.

Commentaar van het BCFI: feneticilline bezit eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van fenoxymethylpenicilline (penicilline V, in 2019 uit de markt genomen) en zou het in zijn indicaties kunnen vervangen. Deze molecule is nog niet in de aanbevelingen van BABCO opgenomen, maar op grond van hun aanbevelingen voor penicilline V kan feneticilline een **eerste keuze zijn in geval van streptokokkenangina (BAPCOC)**. Aangezien er actueel geen terugbetaling is (situatie op 1 maart 2022), betekent de kostprijs een rem op het gebruik ervan. BAPCOC geeft geen plaats aan penicilline V bij impetigo, en feneticilline heeft dus ook geen plaats in deze indicatie. Dit is eveneens het standpunt van het NHG en van het Farmacotherapeutisch Kompas. Flucloxacilline blijft de eerste keuze in geval van cellulitis of erysipelas.¹⁻⁵

Dosering

Streptokokkenangina: 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd innemen. Deze doseringen komen overeen met de doseringen vermeld in de NHG-Standaard « Acute keelpijn ».

- Kinderen > 10 jaar en volwassenen: 500 mg 3 x p.d. gedurende 7 dagen
- Kinderen 2 - 10 jaar: 250 mg 3 x p.d. gedurende 7 dagen
- Kinderen < 2 jaar: 125 mg 3 x p.d. gedurende 7 dagen

Kostprijs:

- capsules : 16,74 tot 29,74 €, naargelang de dosering, voor een behandeling van 7 dagen, niet terugbetaald op 1 maart 2022.
- suspensie : 51,69 € voor een fles van 100 ml, niet terugbetaald op 1 maart 2022.

vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

Vaccinium macrocarpon (Elluracaps®, hoofdstuk 7.4) is een droog extract van **veenbessensap** met als indicatie de preventie van recidiverende cystitis bij volwassen vrouwen (synthese van de SKP). Het bestond al als voedingssupplement, maar is nu ook geregistreerd als geneesmiddel op basis van **traditioneel gebruik van planten**.

Commentaar van het BCFI: de **werkzaamheid** van vaccinium macrocarpon (droog extract van veenbessensap) in de **preventie van recidiverende cystitis** bij vrouwen **is niet bewezen**; dit is ook de conclusie in de aanbevelingen. In geval van recidiverende cystitis beveelt BAPCOC volgende interventies aan: meer water drinken, vaginale applicatie van estriol bij postmenopauzale vrouwen, antimicrobiële profylaxe (zie BAPCOC).^{6,7}

Veiligheid

- Contra-indicaties
 - Antecedenten of aanwezigheid van nieraandoening
- Ongewenste effecten
 - Frequentie niet bekend: gastro-intestinale stoornissen en huiduitslag.
- Zwangerschap en borstvoeding: gebruik niet aanbevolen bij gebrek aan gegevens (SKP).
- Interacties
 - Mogelijk verhoogd risico van bloeding bij gelijktijdige behandeling met warfarine. De SKP contra-indiceert uit voorzorg gelijktijdig gebruik van eender welk anticoagulans.
 - Veenbessensap verlaagt mogelijk de plasmaconcentraties van tacrolimus. De SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van eender welk immunosuppressivum.
 - Uit voorzorg contra-indiceert de SKP gelijktijdig gebruik van sommige chemotherapie⁸

Dosering: 1 capsule per dag

Kostprijs: 34,25€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald op 1 maart 2022.

vaccin tegen COVID-19 (Nuvaxovid®▼)

Nuvaxovid®▼ (hoofdstuk 12.1.1.15) is het vijfde **vaccin** dat op de markt wordt gebracht voor de preventie **van COVID-19 bij volwassenen**. Het gaat om een subunit-eiwitvaccin dat een recombinant spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus en een adjuvans bevat. Dit vaccin gebruikt technieken die reeds voor andere vaccins worden toegepast, maar nog niet bij vaccins tegen COVID-19. Het vaccin bleek werkzaam voor de bescherming tegen symptomatische COVID-19 in studies waar de alfavariant domineerde. Het veiligheidsprofiel is tot dusver vergelijkbaar met dat van de andere reeds beschikbare vaccins tegen COVID-19. Het wordt toegediend via 2 intramusculaire injecties met een interval van drie weken. Voor meer info, zie Folia februari 2022.

In België heeft de Interministeriële Conferentie (IMC) Volksgezondheid beslist om Nuvaxovid in eerste instantie in te zetten bij personen met hoog risico op ernstige allergische reactie op een ander type COVID-19-vaccin en bij mensen die een ernstig ongewenst effect hebben doorgemaakt na eerdere vaccinatie met een ander type COVID-19-vaccin, al kan het vaccin ook breder gebruikt worden, bv. bij personen die niet willen gevaccineerd worden met een mRNA- of vectorvaccin (situatie op 1 maart 2022, zie IMC Volksgezondheid, bericht van 19/01/22).

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

ceftolozan + tazobactam (Zerbaxa®▼)

De associatie **ceftolozan + tazobactam** voor intraveneuze toediening **Zerbaxa®▼** , hoofdstuk 11.1.1.2.5, hospitalgebruik) is een associatie van een **breedspectrumantibioticum en een β -lactamase-inhibitor**. Cefzolozan lijkt structureel op ceftazidim (een cefalosporine van de derde generatie), maar wordt geclassificeerd bij de "cefalosporines van de vijfde generatie". De associatie ceftolozan + tazobactam heeft als indicatie de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties, acute pyelonefritis en nosocomiale pneumonie bij volwassenen (synthese van de SKP). Het spectrum van ceftolozan + tazobactam is vergelijkbaar met dat van ceftazidim, maar de associatie is actiever tegen Gram-negatieve kiemen zoals ESBL-producerende enterobacteriën, *P. aeruginosa* (met inbegrip van multiresistente stammen) en bepaalde anaeroben zoals *B. fragilis*. Het veiligheidsprofiel stemt overeen met dat van de cefalosporines. De dosering moet verlaagd worden in geval van matige of ernstige nierinsufficiëntie.

Om het risico op resistentie te beperken, mag de associatie ceftolozan + tazobactam volgens bepaalde bronnen⁹⁻¹³ enkel overwogen worden als **allerlaatste behandelingsmogelijkheid**, in geval van bacteriële multiresistentie en na uitvoering van een antibiogram.¹⁴⁻²⁰

Kostprijs: 856€ voor 10 flacons, terugbetaald in bl

fostemsavir trometanol (Rukobia®▼)

Fostemsavir trometanol (Rukobia® ▼, hoofdstuk 11.4.3.5) is een **antiviraal middel** voor orale toediening dat werkzaam is tegen **HIV-1**. Het behoort tot een nieuwe klasse van antiretrovirale middelen: de "aanhechtingsremmers". Fostemsavir is een prodrug van temsavir, dat de interactie tussen het HIV-virus en de CD4-receptoren remt en voorkomt dat het virus in de cellen binnendringt. In combinatie met andere antiretrovirale middelen heeft het als indicatie de behandeling van volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, HIV-1-infectie, bij wie de andere behandelingsschema's niet meer doeltreffend zijn. Het houdt een risico in van talrijke geneesmiddeleninteracties en potentieel ernstige ongewenste effecten.

Volgens La Revue Prescrire zou de toevoeging van fostemsavir aan de geoptimaliseerde gebruikelijke behandeling een **optie kunnen zijn bij patiënten met therapiefalen** met de andere behandelingen.²¹

Veiligheid:

- Meest frequente ongewenste effecten (1-10%): hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, rash, immuunreageringsyndroom, verlenging van het QT-interval, slaapstoornissen, duizeligheid, myalgie, verhoging van transaminasen, creatinekinase en creatinefosfokinase (CPK).
- Zwangerschap en borstvoeding: afgeraden bij gebrek aan gegevens.
- Interacties
 - Net als de meeste antivirale middelen die tegen HIV worden gebruikt, kan fostemsavir belangrijke geneesmiddeleninteracties veroorzaken (zie www.hiv-druginteractions.org).
 - Voorzichtigheid bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie Inleiding 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes).
 - Temsavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. en Id in Inleiding 6.3). De SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren.
 - Fostemsavir kan de plasmaconcentraties van ethinylestradiol verhogen. De ethinylestradioldosis van de orale anticonceptiva mag niet hoger zijn dan 30 µg per dag.
- Bijzondere voorzorgen
 - Risico van leverschade in geval van co-infectie met het hepatitis B- of C-virus.
 - Waakzaam zijn voor het eventueel optreden van opportunistische infecties.
 - Waakzaam zijn voor eventuele symptomen wijzend op osteonecrose.
 - Risico van immuunreageringsyndroom.²²⁻²⁴

Dosering: 600 mg 2 x p.d.

Kostprijs: 3 205,60 € voor één maand behandeling, terugbetaald in a!

Nieuwigheid in de oncologie

selpercatinib (Retsevmo®)

Selpercatinib (Retsevmo®▼, hoofdstuk 13.2.2.11) is een proteïne-kinase-inhibitor voor orale toediening. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevorderde RET-fusiepositieve niet-kleincellige **longcarcinomen** en bepaalde gevorderde **schilddkliercarcinomen**. Het kreeg een **voorwaardelijke vergunning**. Selpercatinib werd niet rechtstreeks met andere behandelingen vergeleken. Volgens NICE en La Revue Prescrire is de **klinische werkzaamheid** op dit ogenblik **onzeker**. Het houdt een risico in van **frequente en potentieel ernstige ongewenste effecten**.²⁶⁻²⁹

Veiligheid

- Ongewenste effecten :
 - De meest frequente (1-10%): gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, verlenging van het QT-interval, hypertensie, rash, koorts, vermoeidheid, oedeem, hemorragie (met overlijden), verhoging van leverenzymen en van creatinine, verlaging van het aantal bloedplaatjes en lymfocyten en van magnesium.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Doeltreffende anticonceptie moet worden gebruikt tot één week na stopzetting van de behandeling.
- Interacties
 - Voorzichtigheid bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie Inl.6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes).
 - Selpercatinib is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). De dosis moet gehalveerd worden bij gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-inhibitor, en de SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren).
 - Selpercatinib is een inhibitor van CYP2C8 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl. 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen
 - Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen in geval van ernstige leverinsufficiëntie.
 - De bloeddruk moet vóór en na de behandeling worden gecontroleerd.
 - Vóór het begin van de behandeling moet een ECG worden uitgevoerd.
 - Waakzaam zijn voor het eventueel optreden van een overgevoeligheidsreactie: koorts, huiduitslag, gewrichtspijn, spierpijn, daling van het aantal bloedplaatjes, verhoging van leverenzymen.^{30,31}

Kostprijs: 7.657 tot 10.091€ voor één maand behandeling, terugbetaald in a!

Terug op de markt

triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®)

Triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®, hoofdstuk 17.3.2.3.2), een corticosteroïd gebruikt bij allergische rinoconjunctivitis, is terug op markt. Corticosteroïden zijn doeltreffend in geval van allergische rinitis. Ze lijken ook doeltreffend bij chronische sinusitis en rinosinusitis met exacerbaties (indicaties niet vermeld in de SKP).

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.

urofollitropine (Fostimon®)

Urofollitropine (Fostimon®, hoofdstuk 6.5.2) is opnieuw **uit de markt genomen**. Het werd gebruikt bij bepaalde fertiliteitsstoornissen en in het kader van medisch begeleide voortplantingstechnieken. Recombinante FSH's kunnen in deze indicaties gebruikt worden, maar zijn duurder (zie 6.5.2).

piroxicam voor injectie (Piroxicam EG® inj. oplossing i.m.)

Piroxicam voor injectie (Piroxicam EG® inj. oplossing i.m. hoofdstuk 9.1.1.4) is **uit de markt genomen**. Er zijn nog oxicams voor orale toediening maar zij zijn geen eerste keuze onder de beschikbare NSAID's omwille van hun lange halfwaardetijd en hun minder gunstig profiel van ongewenste effecten. Er zijn nog andere NSAID's voor injectie beschikbaar (zie 9.1).

Andere wijzigingen

buprenorfine voor injectie (Buvidal®): opname in de terugbetaling

Buprenorfine voor subcutane injectie (Buvidal®, hoofdstuk 10.5.3. , gelijkgesteld aan de verdovende middelen, aflevering in het ziekenhuis), gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïdafankelijkheid, wordt nu **terugbetaald in b!**. Het mag enkel toegediend worden door een gezondheidszorgbeoefenaar die specifieke deskundigheid heeft in de problematiek van toxicomanie, met naleving van de toedieningsinstructies in de SKP (zie Recente informatie juli 2020).

propranolol siroop (Hemangiol®) : schrapping van terugbetaling

De **specialiteit Hemangiol®** (hoofdstuk 1.5), propranolol onder de vorm van siroop, gebruikt voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is, wordt sinds 1 maart 2022 **niet meer terugbetaald**. De **magistrale bereiding** wordt daarentegen voor **100% terugbetaald** indien voorgeschreven door een specialist in pediatrie, plastische chirurgie of dermatovenereologie: propranolol HCl-siroop met 3,75 mg/ml (zie standaardformulering).

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

Hier volgen de onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurde DHPC's:

- **Mavenclad®** (cladribine) : risico op ernstige leverbeschadiging en nieuwe aanbevelingen over de opvolging van de leverfunctie.
- **Irinotecan®** : aanbevelingen om een verlaagde startdosis te overwegen om het risico op irinotecan-geïnduceerde neutropenie en diarree te verminderen bij sommige patiënten.
- **Xagrid®, Atremia®, Anagrelid Sandoz®** (anagrelide) : trombotisch risico, na het abrupt stopzetten van de behandeling.

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

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

- **Empagliflozine (Jardiance®** , hoofdstuk 5.1.8), **le nivolumab (Opdivo®** , hoofdstuk 13.3.1) en **ipilimumab (Yervoy®** , hoofdstuk 13.3.1) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: **Jardiance®**, **Opdivo®** + **Yervoy®**.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 2 maart 2022.
- Martindale, laatst geraadpleegd op 2 maart 2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas, laatst geraadpleegd op 2 maart 2022. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- LAREB Pregnancy laatst geraadpleegd op 2 maart 2022. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11de uitgave, elektronische versie) laatst geraadpleegd op 2 maart 2022.
- CRAT laatst geraadpleegd op 2 maart 2022. <https://www.lecrat.fr/>

Specifieke bronnen

- 1 Broxil-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshosp_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf
- 3 <https://www.ge-bu.nl/artikel/nhg-standaard-acute-keelpijn>
- 4 <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-keelpijn#samenvatting-medicamenteuze-behandeling>
- 5 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/feneticilline>
- 6 Urineweginfecties. NHG-Standaard April 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties>
- 7 Richtlijn Cystitis bij de vrouw. Domus Medica 2016. <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/cystitis-bij-de-vrouw>
- 8 Elluracaps-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Aust Prescr 2016;39:106-7. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.044>
- 10 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ceftolozan_tazobactam
- 11 Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm74/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- 12 Complicated intra-abdominal infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm75/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- 13 Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. NICE 2019. <https://www.nice.org.uk/advice/es22/chapter/Key-messages>
- 14 Zerbaxa-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 15 EMA EPAR-Assessment Report-Zerbaxa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>
- 16 Rev Prescrire 2020. 40 (444) : 736-7
- 17 Rev Prescrire 2017 ; 37 (407) : 659-661
- 18 Med Lett Drugs Ther. 2015 Mar 2;57(1463):31-3
- 19 The Lancet 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62482-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62482-X)
- 20 Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016.
- 21 Rev Prescrire 2022 ; 42 (460) : 91-92
- 22 Rukobia Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 23 EMA EPAR-Assessment Report-Rukobia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 24 Fostemsavir, a New Option for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. NEJM J Watch 2020. <https://www.jwatch.org/na51118/2020/05/15/fostemsavir-new-option-multidrug-resistant-hiv-1-infection>
- 25 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27
- 26 Selpercatinib for previously treated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta760>
- 27 Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations. NICE 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742>
- 28 Rev Prescrire 2022 ; 42 (459) : 10-11
- 29 Selpercatinib for RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM J Watch 2020. <https://www.jwatch.org/na52246/2020/09/04/selpercatinib-ret-fusion-positive-non-small-cell-lung>
- 30 Retsevmo-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 31 EMA EPAR-Assessment Report-Retsevmo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen

Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ maakt een stand van zaken op over hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. De informatie werd aangevuld, waar relevant, met informatie uit het Repertorium of de Folia.

Definitie en beschrijving

Bij een **hitteslag** en **maligne hyperthermie** is er sprake van een sterke stijging van de lichaamstemperatuur. Deze sterke verhoging kan leiden tot arteriële hypotensie, functionele nierinsufficiëntie (als gevolg van dehydratie) en, vanaf 42°C, weefselischemie en orgaanfalen: ademhalingsinsufficiëntie, hartstoornissen, convulsies en andere neurologische stoornissen, rhabdomyolyse, nierinsufficiëntie, leverstoornissen. Het mechanisme **verschilt van dat van koorts** waarbij de verhoogde lichaamstemperatuur door de hypothalamus onder controle wordt gehouden en over het algemeen niet tot orgaanfalen leidt.

- Een **hitteslag** treft vooral personen ouder dan 70 jaar, in de context van een te langdurige blootstelling aan hoge omgevingstemperatuur, zonder de mogelijkheid van drinken of zich verfrissen. Het risico neemt toe in aanwezigheid van cardiovasculaire, neurologische of psychische aandoeningen, obesitas of een motorische handicap. Hitteslag als gevolg van intensieve lichamelijke inspanning in extreme hitte treft vooral jongere mensen. Een hitteslag **kan veroorzaakt of verergerd worden door geneesmiddelen**.
- **Maligne hyperthermie** wordt altijd door geneesmiddelen veroorzaakt.

Geneesmiddelen en hitteslag

De voornaamste geneesmiddelen die een **hitteslag uitlokken of verergeren** zijn:

- **Geneesmiddelen met anticholinerge werking**: door vermindering van zweten en verhoging van de lichaamswarmte. Het gaat onder meer om anticholinergica gebruikt bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson en bepaalde antidepressiva, H₁-antihistaminica en antipsychotica.
- **Antipsychotica**: door hun centraal effect op de thermoregulatie, door hun antidopaminerg effect en (voor sommige antipsychotica, zie hierboven in “+ meer info”) door hun anticholinerg effect.
- **Schildklierhormonen**: door verhoging van het metabolisme.
- **De anti-epileptica topiramaat en zonisamide, en het diureticum acetazolamide**: door inhibitie van koolzuuranhydrase (met verminderde transpiratie en een diuretisch effect tot gevolg).
- **Serotoninerge middelen**: door het effect van serotonine op de warmteregeling; hyperthermie is een symptoom van het serotoninesyndroom. Het betreft onder meer bepaalde antidepressiva zoals de SSRI's, bepaalde opioïden.
- **Sympathicomimetica**: door een verhoogde warmteproductie en een verminderde warmte-afgifte. Het betreft onder meer amfetamines, pseudo-efedrine, bupropion, methylfenidaat.
- **Niet-medicamenteuze psychotrope middelen**: alcohol, cocaïne, ecstasy.

Sommige geneesmiddelen kunnen ook de **gevolgen van een hitteslag verergeren**:

- **Cholinerge geneesmiddelen** (verhoging van transpiratie en van het risico van dehydratie): pilocarpine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer, neostigmine, pyridostigmine.
- **Geneesmiddelen die functionele nierinsufficiëntie bevorderen in geval van dehydratie**: diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren), sartanen, gliflozinen.
- **Geneesmiddelen die hypotensie bevorderen**: bètablokkers en andere antihypertensiva.

Geneesmiddelen en maligne hyperthermie

Geneesmiddelen die **maligne hyperthermie kunnen uitlokken**:

- Vluchtige anesthetica zoals halothaan, sevofluraan en desfluraan.
- Antipsychotica: dit staat bekend als het “**maligne antipsychoticasyndroom**” (vroeger “maligne neuroleptisch syndroom” genoemd). Het syndroom is ook beschreven bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren.

Specifieke bronnen

1 Coups de chaleur et hyperthermies malignes d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2021 ; 41 : 835-836, met verwijzing naar : Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. *La Revue Prescrire* 2004 ;24 :505-511

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Informatie op vetcompendium.be: “Behandelingen met hormonale geneesmiddelen bij de mens: opgepast voor gezelschapsdieren”

Onze collega's van de diergeneeskundige afdeling van het BCFI publiceerden op hun website het artikel **Behandelingen met hormonale geneesmiddelen bij de mens: opgepast voor gezelschapsdieren** (31/03/22). Het FAGG waarschuwt dat het gebruik bij mensen van transdermale oestrogeen-bevattende geneesmiddelen kan leiden tot bijwerkingen bij honden en katten (bv. bij herhaald contact met lichaamsdelen waarop het transdermaal preparaat is aangebracht; let op voor het aflikken van behandelde zones). Artsen en apothekers worden aangemoedigd om hun patiënten daarvoor te waarschuwen.

Goed om te weten

COVID-19: Moderna-vaccin (Spikevax®) in verlaagde dosering goedgekeurd voor vaccinatie van 6- tot 11-jarigen

Moderna-vaccin (Spikevax®), een mRNA-vaccin, is in een verlaagde dosering goedgekeurd voor vaccinatie van **6- tot 11-jarigen**.¹ Het is, na het Pfizer-vaccin (Comirnaty®, eveneens een mRNA-vaccin), het tweede vaccin tegen COVID-19 dat aan een verlaagde dosering kan gebruikt worden bij deze jonge kinderen.

- Het **vaccinatieschema** bij 6- tot 11-jarigen is hetzelfde als bij oudere kinderen en volwassenen (2 intramusculaire injecties met een interval van 28 dagen), maar er wordt per injectie een halve dosis toegediend: 0,25 ml met 50 µg mRNA per injectie in plaats van 0,5 ml met 100 µg mRNA per injectie bij personen van 12 jaar en ouder. Bij 6-tot 11-jarigen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan, volgens de SKP, ten minste 28 dagen na de tweede dosis een derde dosis (0,25 ml met 50 µg mRNA) worden gegeven.¹
- De **antilichaamrespons** (gemeten 28 dagen na de 2^{de} dosis) bij 6- tot 11-jarigen (n=319) was **niet inferieur** aan deze bij 18- tot 25-jarigen (n=295).¹
- Een **gerandomiseerde studie bij 6- tot 11-jarigen is lopende**.¹
- De meest frequente **ongewenste effecten**, op basis van gegevens verzameld in de lopende gerandomiseerde studie, zijn vergelijkbaar in aard met deze bij oudere kinderen volwassenen: pijn ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, vermoeidheid....¹
- Zoals gemeld in de Folia van januari 2022 bevelen de **Hoge Gezondheidsraad en het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek** 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 [n.v.d.r.: aanbeveling op basis van gegevens voordat de omikronvariant dominant werd]. 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”.
- **Commentaren van het BCFI:**
 - De gegevens laten op dit ogenblik niet toe om bij 6- tot 11-jarigen de bescherming tegen de omikronvariant, noch het risico van zeldzame ongewenste effecten, zoals pericarditis en myocarditis, te evalueren. Vooral de mate waarin het vaccin ook effectief en duurzaam beschermt tegen besmettingsoverdracht van de omikronvariant, bij kinderen zowel als bij volwassenen, staat ter discussie.
 - Er zijn, voor zover we konden nagaan, op dit ogenblik geen gepubliceerde studiegegevens over het Moderna-vaccin bij 6- tot 11-jarigen (situatie op 01/04/22).

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

Specifieke bronnen

1. EMA-bericht van 24/02/22 en SKP Spikevax® (7/3/22)).

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.