FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y

Door een gewijzigde epidemiologie in invasieve meningokokkeninfecties beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan om jonge kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y, met gebruik van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY (Advies van juli 2019). Op dit ogenblik blijft het vaccin tegen meningokok C het enige meningokokkenvaccin dat door de Gemeenschappen gratis wordt aangeboden, en dit op de leeftijd van 13 à 15 maanden (situatie op 01/09/2019).

CREDENCE-studie: renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie

De CREDENCE-studie evalueerde de renale effecten van canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie, en toont een voordeel van canagliflozine in deze categorie patiënten.

Bericht van het FAGG: mogelijke fouten bij de bereiding en toediening van injecteerbare oplossingen met verlengde afgifte op basis van leuproreline (Depo-eligard®)

Het FAGG informeert over mogelijke fouten bij de bereiding of injectie van Depo-eligard®(leuproreline) en benadrukt dat het belangrijk is om de bereidings- en toedieningsmethode van dit product te kennen voordat het gebruikt wordt. Het FAGG moedigt de melding van eventuele problemen aan.

Mirtazapine bij slaapproblemen: werkzaamheid niet bewezen

Noch voor mirtazapine, noch voor gelijk welk ander antidepressivum, is er in de eerste lijn een plaats voor behandeling van slapeloosheid buiten het kader van depressieve stoornis.

Onzuiverheden in sartanen: stand van zaken

Het Europees Geneesmiddelenbureau verplicht de fabrikanten van sartanen hun productieproces te herzien. Tot april 2021 gelden strikte drempelwaarden voor de onzuiverheden en kunnen de beschikbare specialiteiten verder gebruikt worden.

Overgangsmaatregelen voor verlenging van terugbetaling van "gepersonaliseerde" geneesmiddelen

Met de introductie op 1 juli 2019 van hoofdstuk VIII voor "gepersonaliseerde geneesmiddelen" zijn een aantal farmaceutische specialiteiten “verhuisd” van hoofdstuk IV naar hoofdstuk VIII.

Geldigheidsduur van voorschriften: welke wijzigingen vanaf 1 november 2019?

Zonder bijkomende vermelding van de voorschrijver zal een voorschrift vanaf 01/11/2019 nog exact 3 maanden geldig zijn na de voorschrijfdatum, zowel voor uitvoerbaarheid als terugbetaling.

FOCUS

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Volgende onderwerpen komen hier aan bod: de resistentieproblematiek; de duur van de antibiotische behandeling; de nieuwe editie van de BAPCOC-antibioticagids voor de ambulante praktijk (2019) en verwijzing naar enkele e-learnings. Tenslotte worden recente artikels rond luchtweginfecties kort vermeld.

Goed bewaard naloxon blijft stabiel na de vervaldatum

Goed bewaard naloxon blijft nog tot vele jaren na de vervaldatum stabiel.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen meningokokken serogroep B (Trumenba®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- caplacizumab (Cablivi®▼)
- fluoresceïne + oxybuprocaïne (Combiflure®)

Schrappingen

- fluticason voor cutaan gebruik (Cutivate®)

Andere wijzigingen

- beschikbaarheid thiopental
- gratis vaccin tegen humaan papillomavirus bij jongens

GENEESMIDDELENBEWAKING

NSAID's: een risicofactor voor verergering van bacteriële infecties? Een Franse studie leidt tot evaluatie van dit signaal op Europees niveau

Nieuws

Deze maand in de Folia

Twintig jaar geleden werd de Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid (BAPCOC) opgericht omdat al een hele tijd vastgesteld werd dat de resistentieproblematiek een ernstige bedreiging vormde en dat concrete maatregelen dringend noodzakelijk waren om het tij te keren. Vandaag kunnen we alleen maar vaststellen dat er nog meer multiresistente organismen circuleren en dat de maatregelen die wereldwijd worden genomen onvoldoende zijn. Het doet denken aan de klimaatveranderingen die al lang zijn aangekondigd en nu meer en meer tot uiting komen, waarvoor de wereld blijkbaar ook veel te laat de nodige stappen onderneemt om de ernstigste gevolgen te beperken. Mensen hebben blijkbaar een naïef vertrouwen dat ernstige bedreigingen ons wel zullen gespaard blijven, tot ze heel concreet geconfronteerd worden met de gevolgen binnen hun eigen leefwereld. Iedereen die een rol speelt bij processen die mogelijk resistentie van micro-organismen kunnen beïnvloeden moet dringend zijn verantwoordelijkheid opnemen en beseffen dat elke maatregel die gunstig kan inwerken moet genomen worden. Artsen en apothekers hebben een belangrijke rol in het bewustmaken en het zorgen voor een adequaat antibioticumgebruik. Naar jaarlijkse gewoonte geven we meer informatie hierover in het oktobernummer van de Folia.

Epidemiologische veranderingen en het ter beschikking komen van nieuwe vaccins maken dat de aanbevelingen voor vaccinatie regelmatig moeten worden bijgestuurd. In de reële wereld komen daarbij nog de beschikbaarheid van financiële middelen, wetenschappelijke en politieke afwegingen, de houding van de bevolking ten opzichte van bepaalde maatregelen (o.a. acceptatie van vaccinatie) als factoren die bepalen wie concreet gevaccineerd zal (kunnen) worden. Iedere verandering in aanbeveling in verband met vaccinatieschema's wordt door bovenstaande factoren beïnvloed. In onze publicaties proberen we zo goed als mogelijk op een transparante manier een aantal factoren, die wij belangrijk achten en waarover we voldoende betrouwbare informatie vinden, aan te bieden. We zijn immers overtuigd dat het nuttig/nodig is professionele hulpverleners intellectueel te ondersteunen bij het bepalen van hun werkwijze om een optimale zorg te garanderen. In dit nummer van de Folia gaan we dieper in op veranderingen in het landschap van de meningokokkenvaccinatie.

Focus

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. Volgende onderwerpen komen dit jaar aan bod:

- de resistentieproblematiek;
- de duur van de antibiotische behandeling;
- de nieuwe editie van de BAPCOC-antibioticagids voor de ambulante praktijk (2019) en enkele e-learnings die door BAPCOC worden aanbevolen;
- enkele weetjes (recente publicaties rond antibiotica en luchtweginfecties).

Resistentieproblematiek

- Multiresistente organismen (*Multi Drug Resistant Organisms* of MDRO's) zijn een uitdaging voor elke gezondheidswerker. De HGR reikt in een rapport (2019) handvaten aan om de overdracht van MDRO's in zorginstellingen te beperken.
- Het KCE geeft in een rapport (2019) 21 aanbevelingen voor een rationeler antibioticabeleid in België. Onder andere wordt gepleit voor een betere beschikbaarheid van oude antibiotica en voor het optimaliseren van de praktische modaliteiten inzake gefractioneerd afleveren in een publieke apotheek.

De Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid (BAPCOC) werd opgericht in 1999, als reactie op het hoge antibioticagebruik. Er zijn sindsdien belangrijke inspanningen geleverd voor een rationeler antibioticabeleid, zowel in de humane sector als in de veterinaire sector (dit laatste ook onder de auspiciën van het Belgische Kenniscentrum inzake antibioticagebruik en -resistentie bij dieren, AMCRA[1]). Toch blijft de toestand ernstig wat resistentieproblematiek betreft.

- De snelle opmars van **multiresistente organismen (*Multi Drug Resistant Organisms* of MDRO's)** vormt een algemene bedreiging voor de volksgezondheid, en dit wereldwijd. MDRO's zijn een heterogene groep van bacteriën. Ze hebben met elkaar gemeen dat ze in de loop van de jaren, door overmatig antibioticagebruik, resistentie ontwikkelden tegen de voornaamste antibioticaklassen.

Maatregelen om de overdracht van MDRO's te beheersen (met handhygiëne als één van de belangrijkste) zijn van prioritair belang voor vatbare personen (o.a. door verzwakking, wonden). Deze maatregelen zijn samen met een rationeel voorschrijfbeleid van antibiotica belangrijke pijlers in de strijd tegen MDRO's. De **Hoge Gezondheidsraad** (HGR) reikt in een rapport (HGR nr. 9277, april 2019)[2] een aantal praktische handvaten aan om de overdracht van MDRO's in zorginstellingen te beperken. MDRO's zijn zeker niet beperkt tot zorginstellingen, en duiken ook meer en meer op in de gemeenschap. Elke gezondheidswerker heeft dus een essentiële rol in het beheersen van de verspreiding.

- Het **Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg** (KCE) geeft in een rapport (KCE Reports 311A, 2019)[3] **21 aanbevelingen om het huidige antibioticumbeleid te verbeteren**. Het gaat onder andere om een pleidooi voor betere samenwerking tussen de verschillende spelers ('One Health'-benadering), voor verder uitbouwen van het *antibiotic stewardship*, voor het investeren in opleiding, en voor een **betere beschikbaarheid van oude antibiotica**: denken we aan fenoxymethylpenicilline (Peni-Oral®) dat geschrapt werd in mei 2019 en amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik (Clamoxyl®) dat momenteel slechts beperkt beschikbaar is. Verder pleit het KCE ervoor dat in de ambulante sector de praktische modaliteiten voor het **gefractioneerd afleveren**, dus het afleveren van het exacte aantal tabletten nodig voor de voorgeschreven antibioticumkuur, worden geoptimaliseerd. De verpakkingsgroottes zijn dikwijls niet aangepast aan de voorgeschreven behandelingsduur. Dit vergroot de kans dat patiënten de volledige verpakking uitnemen (en dus meer tabletten innemen dan voorgeschreven), dat patiënten de resterende tabletten bijhouden en later als zelfmedicatie innemen, of dat het overschot aan antibiotica in het milieu terechtkomt.[4] In België is het sinds 2006 aan apothekers in een publieke apotheek toegestaan om onder bepaalde voorwaarden (o.a. geen aan de behandelingsduur aangepaste verpakking beschikbaar) gefractioneerd af te leveren. Vooraleer dit in de praktijk optimaal uitvoerbaar is, moeten echter nog een aantal praktische modaliteiten worden geregeld, onder andere in verband met prijs en terugbetaling. Zo betaalt de patiënt op dit ogenblik bij fractionering steeds voor een volledige verpakking (situatie op 01/09/2019).
- Volgens de auteurs van een *Perspective* in *The New Engl J Med* faalt het huidige economische model voor de **ontwikkeling van nieuwe antibiotica**, nochtans één van de pijlers in de strijd tegen antibioticaresistentie. Ze pleiten voor een model waarbij antibiotica worden ontwikkeld door **non-profit organisaties**. Dit zou onder andere moeten toelaten dat de voorziene lage

verkoopcijfers de ontwikkeling niet in de weg staan, en dat het gebruik van het antibioticum na commercialisering efficiënt wordt gecontroleerd.[5]
- Via **www.antibioticguardian.com/dutch** , een initiatief van *Public Health England* en ondersteund door BAPCOC, wordt iedereen, ook burgers, uitgenodigd zich te engageren om de antibioticaresistentie mee te helpen bestrijden.

Duur van de antibiotische behandeling

Britse cijfers tonen dat het overschrijden van de aanbevolen behandelingsduur mee verantwoordelijk is voor het overmatig antibioticagebruik.

- Zoals reeds aangekaart in de Folia van oktober 2017, is de optimale duur van een antibiotische behandeling vaak niet gekend. Dit maakt dat aanbevelingen over de duur van de behandeling door verschillende instanties (nationaal en internationaal) soms onderling verschillen. Een te lange behandelingsduur levert geen voordelen qua werkzaamheid, maar vergroot de kans op ongewenste effecten en resistentie-ontwikkeling.[4]
- Volgens een Britse studie[6] in de ambulante setting (periode 2013-2015) zijn te langdurige behandelingen (d.w.z. langer dan aanbevolen in de richtlijnen) voor een belangrijk deel mee verantwoordelijk voor het overmatig antibioticagebruik. In deze studie werd niet alleen, maar toch vooral bij luchtweginfecties, een langer dan aanbevolen behandelingsduur vastgesteld. In meer dan 80% van de voorschriften bij acute hoest en acute bronchitis, acute keelpijn, acute otitis media en acute COPD-exacerbatie was de voorgeschreven behandelingsduur 2 à 3 dagen langer dan aanbevolen (mediaanwaarde). De resultaten waren vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen, en comorbiditeit beïnvloedde de resultaten niet. Er werd in het algemeen (dus voor alle indicaties) berekend dat wanneer men zich zou houden aan de behandelingsduur aanbevolen in de huidige NICE-richtlijnen, er per 10 voorschriften 14 dagen minder antibiotica zouden worden gebruikt. Deze studie had niet als doel te onderzoeken of de antibiotica verantwoord waren voorgeschreven. Het is waarschijnlijk dat voor een aantal (luchtweg)infecties de antibiotica niet echt noodzakelijk waren, en dat het aantal dagen onnodig antibioticagebruik dus nog veel hoger lag.

Nieuwe editie BAPCOC-antibioticagids (ambulante praktijk), en e-learnings

- BAPCOC voorziet nog in 2019 een nieuwe editie van de '**Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk**". We komen hier meer gedetailleerd op terug wanneer de gids is gepubliceerd.
- De **e-learnings "Veilig minder antibiotica?"** en **"GRACE INTRO"** (vervolg van "Veilig minder antibiotica?") kunnen huisartsen helpen om veilig minder antibiotica voor te schrijven aan volwassenen (ondersteund door o.a. BAPCOC; doelgroep: huisartsen; via www.e-learninghealth.be). De **online training "Handhygiëne"** kan zorgverleners helpen om door een goede handhygiëne het risico van overdracht van micro-organismen te verminderen (ondersteund door o.a. BAPCOC; doelgroep: zorgverleners; via www.e-learninghealth.be).

Enkele weetjes (recente publicaties rond antibiotica en luchtweginfecties)

- Het **label** dat de arts aan een luchtweginfectie toekent, lijkt diens beslissing om een antibioticum voor te schrijven, te beïnvloeden. Dit is bijvoorbeeld het geval voor **sinusitis**: in een Amerikaanse studie bleken de artsen die het meest frequent antibiotica hadden voorschreven bij allerlei luchtweginfecties, frequenter "sinusitis" te hebben gecodeerd dan artsen die het minst antibiotica hadden voorschreven (59% versus 35%). De auteur van een commentaar in *NEJM Journal Watch* vat de studie als volgt samen "*I'm calling it sinusitis. Here's your antibiotic!*".[7]
- Volgens de auteur van een commentaar in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* is de meerwaarde voor de huisarts van **specifieke, op etiologie gerichte, diagnostische methoden** nog niet zo duidelijk. De auteur twijfelt of het kennen van de specifieke ziekteverwekker zal bijdragen tot een betere zorg voor bijvoorbeeld de patiënt met acute hoestklachten bij wie een onderste luchtweginfectie wordt vermoed. Het komt er daarbij volgens de auteur eerder op aan om ernstige (pneumonie) en niet-ernstige onderste luchtweginfecties te onderscheiden, ongeacht de eventuele verwekker. Dit komt overeen met de NHG-standaard 'Acuut hoesten'. De auteur besluit als volgt: "Het uitpluizen van onderste-luchtweginfecties in de eerste lijn komt in de praktijk vaak neer op een zorgvuldige consultvoering en een 'pluis'- of een 'niet-pluis'-gevoel. Structurele diagnostiek naar de verwekker is dan zelden nodig."[8]
- Een artikel in *La Revue Prescrire* (2019)[9] bespreekt de aanpak in de eerste lijn van **acute bronchitis bij volwassenen**. De nadruk ligt op het belang om bij een patiënt die hoest pneumonie uit te sluiten. Bij acute bronchitis is het voordeel van antibiotica marginaal (bv. vermindering van de duur van de hoest met hooguit een halve dag), en is het meestal niet aangewezen om ze te

gebruiken [zie ook "Antibiotica bij niet-gecompliceerde acute bronchitis?" in Folia oktober 2017].

- Het **innemen van antibiotica zonder voorschrift** is in de Verenigde Staten frequent.[10] Het beschikken over antibiotica via familie of kennissen die antibiotica meebrengen uit landen waar ze vrij verkrijgbaar zijn, is daarbij een belangrijke factor. Deze praktijk lijkt ook bij ons te bestaan.

Specifieke bronnen

1 Zie onder andere het AMCRA-rapport "Activiteiten en realisaties met betrekking tot de reductie van antibioticagebruik en -resistentie bij dieren in België in 2018", met bespreking op de website van de diergeneeskundige afdeling van het BCFI (bericht van 16 juli 2019).

2 Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente organismen (MDRO) in zorginstellingen. HGR nr. 9277 (april 2019). Via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9277-mdro-0

3 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Voorstellen voor een effectiever antibioticabeleid in België. KCE Reports 311A (2019). Via https://kce.fgov.be/nl/voorstellen-voor-een-effectiever-antibioticabeleid-in-belgi%C3%AB

4 Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. Aust Prescr 2019;42:5-9 (https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.001), met editoriaal "Does size matter? Addressing pack size and antibiotic duration." in Aust Precr 2019;42:2-3 (https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.005)

5 Nielsen TB et al. Sustainable Discovery and Development of Antibiotics - Is a Nonprofit Approach the future? Perspective. New Engl J Med June 19, 2019 (doi: 10.1056/NEJMp1905589)

6 Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ et al. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. BMJ 2019;364:l440 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l440), met editoriaal in BMJ 2019;364:l780 (doi:10.1136/bmj.l780). Zie, ook bespreking in NICE "Medicines Evidence Commentary" (17/06/19)

7 Martinez KA et al. Coding bias in respiratory tract infections may obscure inappropriate antibiotic use. J Gen Intern Med 2019;806-8 (10.1007/s11606-018-4823-x), met commentaar in NEJM Journal Watch (13/06/2019)

8 Hopstaken RM. Onderste-luchtweginfecties uitgeplozen. Commentaar. Ned Tijdschr Geneeskd 2019;163:D3102

9 Premiers Choix Prescrire. Bronchite aiguë chez un adulte. L'essentiel sur les soins de premier choix. Actualisation mai 2019.

10 Grigoryan etal. Use of Antibiotics Without a Prescription in the U.S. Population. A scoping Review. Ann Intern Med doi:10.7326/M19-0505 (online op 23/07/19)

Focus

Goed bewaard naloxon blijft stabiel na de vervaldatum

Naloxon (zie Repertorium hoofdstuk 20.1.1.7) is een opioïdreceptorantagonist die men toedient bij levensbedreigende overdosering met opioïden. Dit geneesmiddel wordt aanbevolen voor de urgentietrousse (zie Repertorium Intro. 7.2*)*. In België bedraagt de kostprijs voor 10 ampullen van 0,4mg/1ml i.m.- i.v. 38,87 € (situatie op 06/09/2019). Omdat de meeste huisartsen dit slechts uiterst zelden gebruiken, moet dit dure maar levensreddende geneesmiddel vaak ongebruikt vernieuwd worden. De SKP vermeldt immers een houdbaarheid van 3 jaar. Het is de vraag of men dit middel nog kan gebruiken na de vermelde vervaldatum. In februari 2019 verscheen een studie die de kwaliteit en stabiliteit van vervallen naloxon-oplossingen onderzocht om de resterende werkzaamheid en potentiële risico's na te gaan[1]. Uit de resultaten blijkt dat de 12 vervallen onderzochte stalen, waarvan sommige tot 30 jaar oud waren, nog steeds meer dan 90% stabiel naloxon bevatten na hun vervaldatum. Met andere woorden: de degradatie van naloxon is traag en gecorreleerd aan de bewaartijd van het middel. Nornaloxon (noroxymorphon), een degradatieproduct van naloxon is in sommige oudere stalen aanwezig, maar aan een niet klinisch relevante dosis van minder dan 1%. De auteurs besluiten dan ook dat naloxon na zijn vervaldatum nog lang stabiel blijft, op voorwaarde dat het onder goede condities bewaard wordt: (tegen licht) beschermd en beneden de 25°C (bron: SKP). Als verder onderzoek deze conclusies onderbouwt, zou de houdbaarheid ook formeel kunnen verlengd worden. Dit zou er kunnen voor zorgen dat naloxon bij meer huisartsen aanwezig is in de urgentietrousse wat gunstig en ook kostenbesparend is voor de volksgezondheid[2]. In verband met de vervaldata van geneesmiddelen verwijzen we verder naar het artikel *"Vervallen geneesmiddelen: wat te doen?"* [zie Folia december 2018].

Algemene bronnen

1 Pruyn S. et al. Quality assessment of expired naloxone products from first-responders' supplies. Prehospital Emergency Care, published online 04 Feb 2019. https://doi.org/10.1080/10903127.2018.1563257

2 Diven D.G. et al. Extending shelf life just makes sense. Mayo Clin Proc. November 2015; 90(11):1471-1474. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.007

Nieuws

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y

Er wordt in België een toename gezien van het aantal invasieve meningokokkeninfecties door serogroepen W en Y. Hoewel het risico van besmetting laag blijft, is de toename dusdanig dat de Hoge Gezondheidsraad nu aanbeveelt om jonge kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y, met gebruik van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY. Zo wordt gehoopt besmetting op grotere schaal te voorkomen. Vooralsnog blijft het vaccin tegen meningokok C het enige meningokokkenvaccin dat door de Gemeenschappen gratis wordt aangeboden, en dit op de leeftijd van 13 à 15 maanden (situatie op 1 september 2019). Wanneer op individuele basis beslist wordt om het advies van de HGR te volgen, zijn twee geconjugeerde vaccins tegen meningokokken ACWY beschikbaar (Menveo®, vanaf de leeftijd van 2 jaar; Nimenrix®, vanaf de leeftijd van 6 weken), zij het dat deze duur zijn en niet terugbetaald worden.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft haar advies over vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen meningokokken herzien (HGR-Advies 9485, publicatie op 22/07/2019[1]). **Nieuw** in het advies is dat nu wordt aanbevolen om jonge kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y, met gebruik van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY. De HGR stelt voor om in het basisvaccinatieschema niet meer het monovalent vaccin tegen meningokokken C te gebruiken, maar een quadrivalent, geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY.

Hoe ziet het advies van de HGR er concreet uit?

1. Op de leeftijd van 15 maanden: de dosis van het vaccin tegen meningokok C vervangen door een dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY.
2. Op de leeftijd van 15 à 16 jaar: toedienen van één dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY. Op hetzelfde ogenblik als de herhalingsinenting tegen difterie, tetanus en kinkhoest.
3. Tot 2024 wordt een inhaalvaccinatie aanbevolen bij 15 tot 19-jarigen.

Over vaccinatie tegen meningokokken B is het advies van de HGR ongewijzigd: systematische vaccinatie wordt niet aanbevolen, maar vaccinatie kan op individuele basis worden overwogen voor kinderen van 2 maanden tot 5 jaar, adolescenten tussen 15 en 19 jaar en wordt aangeraden voor risicogroepen (bv. personen met asplenie, zie hoofdstuk 12.1.2.5. in het Repertorium).

Waarop steunt de HGR om vaccinatie tegen meningokken W en Y aan te bevelen?

- De epidemiologie van invasieve meningokokkeninfecties is in België de laatste jaren gewijzigd, met een toename van het aantal invasieve infecties door meningokokken W en Y. Voor meningokok W zijn enkele gevallen gemeld, veroorzaakt van een zeer virulente stam die o.a. in Nederland al verantwoordelijk was voor uitbraken.[1,2]
- De leeftijdsverdeling van optreden van de invasieve meningokokken W en Y-infecties: vooral 0-5 en 15-19 jaar (meningokokken W); vooral 0-9, 15-19 en 65-85 jaar (meningokokken Y). Door de vaccinatie van de twee leeftijdscohorten wordt gehoopt door groepsimmuniteit ook zuigelingen en volwassenen te beschermen. De vaccinatie van de 15 à 16 jarigen vangt ook de gedaalde immuniteit tegen meningokokken C op bij adolescenten die als jonge kinderen waren gevaccineerd.

Wordt op dit ogenblik een vaccin tegen meningokokken ACWY gratis aangeboden door de gemeenschappen? Neen. De Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel bieden op dit ogenblik het vaccin tegen meningokok C (Neisvac-C®) gratis aan voor de vaccinatie van kinderen van 13 à 15 maanden (éénmalige dosis, zie Tabel 12a in het Repertorium, situatie op 1 september 2019).

Wanneer op individuele basis beslist wordt om het advies van de HGR te volgen, zijn er twee geconjugeerde vaccin tegen meningokokken ACWY beschikbaar: Menveo® (vanaf de leeftijd van 2 jaar) en Nimenrix® (vanaf de leeftijd van 6 weken) (zie hoofdstuk 12.1.2.5. in het Repertorium). Deze vaccins kosten 52,60 euro per dosis (niet terugbetaald). Een maand na vaccinatie met een geconjugeerd vaccin tegen serogroepen ACWY is bij 70-99% van de gevaccineerden een bactericide antistofrespons opgewekt, afhankelijk van de leeftijd en serogroep. De immuunrespons is ook voldoende hoog bij adolescenten die op jonge leeftijd waren gevaccineerd tegen meningokokken C. De precieze beschermingsduur is nog niet gekend. De hoeveelheid antistoffen en de bescherming tegen invasieve ziekte nemen af vanaf 3 à 5 jaar na vaccinatie, zeker als kinderen al jong zijn gevaccineerd.[3,4]

De **continue opvolging van de epidemiologie** van invasieve meningokokkeninfecties en van de vaccin-effectiviteit blijft belangrijk om de best mogelijke aanbevelingen voor vaccinatie tegen meningokokken te kunnen geven.

Nota. Het vaccin tegen meningokokken ACWY wordt reeds geruime tijd gebruikt voor bedevaarders naar Mekka en voor reizigers naar de meningitisgordel in Afrika. Voor meer informatie, zie Folia mei 2019. In deze situaties is het doel vooral te beschermen tegen de meningokok serogroep A.

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen meningokokken. AdviesHGR-9485, herziening 2019 (22/07/2019). Viahttps://www.health.belgium.be/nl/advies-9485-vaccinatie-tegen-meningokokken

2 Sciensano. Epidemiologie van infectieziekten. Invasieve meningokokeninfecties. Viahttps://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Meningo.aspx

3 Farmacotherapeutisch Kompas (Nederland), geraadpleegd op 26/07/2019

4 RIVM (Nederland). LCI (Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding)-pagina over de MenACWY-vaccinatie. Via https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-acwy-vaccinatie

Nieuws

CREDENCE-studie: renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie

In ons Folia-artikel van mei 2019 concludeerden we dat een renaal voordeel niet formeel bewezen is, noch voor de GLP1-analogen, noch voor de gliflozinen. Na de publicatie van de CREDENCE-studie lijkt het renaal voordeel van de gliflozinen duidelijker te worden, hoewel we op dit ogenblik alleen bewijs hebben voor canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie.

Diabetische nefropathie is een progressieve nieraandoening: micro-albuminurie met behoud van de glomerulaire filtratiesnelheid in de vroege stadia, evoluerend naar macro-albuminurie en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid in de meer gevorderde stadia. Het treft 20 tot 40% van de patiënten met diabetes (type 1 of 2) en is soms reeds aanwezig op het ogenblik van de diagnose van type 2-diabetes[1]. De enige geneesmiddelen die tot nog toe goedgekeurd zijn voor hun renoprotectieve effect bij type 2-diabetes zijn de remmers van het renine-angiotensine-systeem. Ze worden aanbevolen van bij het stadium van micro-albuminurie[1,2].

Een renaal voordeel van de gliflozinen werd gesuggereerd in de cardiovasculaire veiligheidsstudies (EMPA-REG, CANVAS en DECLARE-TIMI), uitgevoerd bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De CREDENCE-studie is de eerste klinische studie die de renale werkzaamheid van een gliflozine (canagliflozine) als primair eindpunt evalueert[3]. De studie includeerde enkel diabetespatiënten met een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR tussen 30 en 90 ml/min/1,73 m^2) en macro-albuminurie (albumine/creatinine verhouding van > 300 tot 5.000 mg/g), die allen een ACE-inhibitor of een sartaan namen. De mediane follow-up bedroeg 2,6 jaar, de studie werd vroegtijdig stopgezet. De reden voor de vroegtijdige beëindiging was, zoals voorzien in het protocol, een significant voordeel van canagliflozine in de geplande tussentijdse analyse. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit 'terminale nefropathie, aanhoudende verdubbeling (minimaal 1 maand) van het serumcreatinine, en renale of cardiovasculaire mortaliteit'. Canagliflozine toonde een relatieve daling van het primair eindpunt met 30% ten opzichte van placebo (HR = 0,70; 95%-BI 0,59 tot 0,82; p = 0,00001). Opgemerkt kan worden dat het primaire eindpunt niet uitsluitend renale eindpunten omvat, aangezien ook cardiovasculaire mortaliteit was opgenomen. Slechts één van de 7 secundaire eindpunten (ter herinnering, een secundair eindpunt is enkel hypothetisch en kan geen formeel bewijs van voordeel aantonen) was een uitsluitend renaal eindpunt (samengesteld eindpunt bestaande uit 'terminale nefropathie, aanhoudende verdubbeling van het serumcreatinine en renale mortaliteit'). Canagliflozine toonde een relatieve daling van dit samengesteld secundair eindpunt met 34% ten opzichte van placebo (HR = 0,66; 95%-BI 0,53 tot 0,81; p < 0,001).

Volgens de auteur van een editoriaal in de *New England Journal of Medicine* kan het belang van de resultaten (NNT) niet genoeg benadrukt worden. De onderzoekers berekenden een NNT van 22 voor het primair eindpunt, wat betekent dat 22 patiënten gedurende 2,5 jaar met canagliflozine behandeld moesten worden om, van volgende events, één bijkomend geval te voorkómen: ofwel terminale nefropathie, ofwel aanhoudende verdubbeling van het serumcreatinine, ofwel overlijden door renale oorzaak ofwel cardiovasculaire dood [4]. De NNT voor het uitsluitend renale (secundaire) eindpunt bedraagt 28.

Deze resultaten zijn natuurlijk bemoedigend, maar we mogen niet vergeten dat in deze studie alleen patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie waren geïncludeerd. Verdere studies, met andere categorieën diabetespatiënten, zijn noodzakelijk om de renale voordelen van deze therapeutische klasse te verduidelijken. In ons Folia-artikel van mei 2019 concludeerden we dat het renaal voordeel niet formeel bewezen was, noch voor de GLP1-analogen, noch voor de gliflozinen. Na de publicatie van die CREDENCE-studie lijkt het renaal voordeel van de gliflozinen duidelijker te worden, hoewel we op dit ogenblik alleen bewijs hebben voor canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie.

Specifieke bronnen

1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S1-S2. https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01

2 Koeck, P. Bastiaens, H. Benhalima et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. 2015 via https://domusmedica.be/richtlijnen/diabetes-mellitus-type-2

3 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

4 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical Credence — SGLT2 Inhibitors, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2019; 380:2371-2373. DOI: 10.1056/NEJMe1904740

Nieuws

Bericht van het FAGG: mogelijke fouten bij de bereiding en toediening van injecteerbare oplossingen met verlengde afgifte op basis van leuproreline (Depo-eligard®)

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) meldt in een Flash VIG-news(bericht van 02/07/2019) dat het risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA de formuleringen met verlengde afgifte op basis van leuproreline herbeoordeelt. Die herbeoordeling komt er na meldingen van fouten bij de bereiding en toediening, wat kan leiden tot een verminderde doeltreffendheid van de behandeling. In België gaat het om Depo-eligard®, gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van hormoonafhankelijke prostaatkanker. De bereiding van Depo-eligard® alvorens te injecteren, vereist een aantal complexe stappen die beschreven worden in de SKP en de bijsluiter. Het FAGG wijst erop dat het belangrijk is om vóór het gebruik van het product vertrouwd te zijn met de instructies voor de bereiding en toediening, en die ook na te leven. Gezondheidszorgbeoefenaars worden aangemoedigd om eventuele problemen bij de bereiding en/of toediening van Depo-eligard® te melden via medication-errors@fagg.be. Bij vermoeden van onjuiste bereiding of toediening moeten de testosteronspiegels bepaald worden.
Meer info op de website van het FAGG en het EMA. Instructies voor de bereiding en toediening van Depo-eligard® zijn beschikbaar op de website van het FAGG.

Nieuws

Mirtazapine bij slaapproblemen: werkzaamheid niet bewezen

Een artikel in het Geneesmiddelenbulletin[1] signaleert een toename in Nederland van het aantal voorschriften voor mirtazapine, een sederend antidepressivum, in lage doseringen (≤ 15 mg/d). Bij deze lage doseringen is het waarschijnlijk dat mirtazapine gebruikt wordt als slaapmiddel, ondanks het gebrek aan evidentie over de werkzaamheid bij slapeloosheid. Mirtazapine veroorzaakt vaak slaperigheid overdag (hang-over) en beïnvloedt de rijvaardigheid, ook bij lagere doseringen. Voor meer informatie over de ongewenste effecten van mirtazapine zie het BCFI Repertorium.

De BCFI-redactie merkt op dat slapeloosheid voor geen enkel antidepressivum vermeld is als indicatie in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product (SKP). Er is ook geen evidentie die aantoont dat sederende antidepressiva een plaats zouden hebben in de eerste lijn voor de behandeling van slapeloosheid buiten het kader van depressieve stoornissen (zie ook de Folia van juni 2019).

Specifieke bron

1 https://www.ge-bu.nl/artikel/off-labelgebruik-mirtazapine-als-slaapmiddel

Nieuws

Onzuiverheden in sartanen: stand van zaken

Na de ontdekking van mogelijk carcinogene onzuiverheden (de nitrosamines nitrosodimethylamine (NDMA) en nitrosodiethylamine (NDEA)) in bepaalde loten valsartan midden juli 2018, ging het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over tot een terugroepactie van bepaalde loten en een herbeoordeling van geneesmiddelen op basis van valsartan (zie Goed om te weten 26 juli 2018). Later werd deze herbeoordelingsprocedure uitgebreid naar alle sartanen met een tetrazole-kern (valsartan, losartan, irbesartan, candesartan, olmesartan), nadat ook in enkele (niet in België gecommercialiseerde) loten losartan en irbesartan onzuiverheden werden ontdekt.
Het EMA heeft de herbeoordelingprocedure in maart 2019 afgerond. Omdat aangetoond werd dat deze onzuiverheden gevormd kunnen worden tijdens het productieproces onder bepaalde omstandigheden en/of door het gebruik van gecontamineerd materiaal of reagentia, verplicht het EMA de geneesmiddelenproducenten hun productieproces voor sartanen met een tetrazole-kern te herzien. Vanaf april 2021 zullen enkel sartanen zonder detecteerbare hoeveelheden van deze nitrosamines gecommercialiseerd mogen worden in Europa. Tot dan is er een overgangsperiode, waarin het EMA op basis van toxicologische gegevens strikte niet te overschrijden drempelwaarden voor deze nitrosamines heeft vastgelegd. De nu in België beschikbare specialiteiten blijven onder de drempelwaarden en mogen verder gebruikt worden.
Het EMA maakte ook een inschatting van het kankerrisico ten gevolge van de inname van deze verontreinigde sartanen op basis van extrapolaties uit dierstudies en benadrukt dat dit zeer laag is in vergelijking met het lifetime-kankerrisico in Europa (concrete cijfers worden vermeld in het nieuwsbericht van het EMA).

Bronnen

FAGG-bericht

Nieuwsbericht EMA

Sartans: contamination par des impuretés probablement cancérogènes.*Rev Prescr* 2019;38:420-1.

Nieuws

Overgangsmaatregelen voor verlenging van terugbetaling van "gepersonaliseerde" geneesmiddelen

Met de introductie op 1 juli 2019 van hoofdstuk VIII voor gepersonaliseerde geneesmiddelen zijn een aantal farmaceutische specialiteiten “verhuisd” van hoofdstuk IV naar hoofdstuk VIII.

Gepersonaliseerde geneesmiddelen (bv. proteïnekinase-inhibitoren) worden pas terugbetaald na een positieve laboratoriumtest, die de slaagkans van de behandeling voorspelt. Zo heeft een behandeling met imatinib bij patiënten met chronische myeloïde leukemie een grotere slaagkans wanneer de patiënt drager is van de BCR/ABL1 mutatie. Sinds 1 juli 2019 is de aanvraagprocedure voor terugbetaling van dergelijke geneesmiddelen vereenvoudigd en deze middelen komen nu terecht in hoofdstuk VIII."Gepersonaliseerde" geneesmiddelen (bv. proteïnekinase-inhibitoren) worden pas terugbetaald na een positieve laboratoriumtest, die de slaagkans van de behandeling voorspelt. Zo heeft een behandeling met imatinib bij patiënten met chronische myeloïde leukemie een grotere slaagkans wanneer de patiënt drager is van de BCR/ABL1 mutatie. Sinds 1 juli 2019 is de aanvraagprocedure voor terugbetaling van dergelijke geneesmiddelen vereenvoudigd en deze middelen komen nu terecht in hoofdstuk VIII.

Wat gebeurt er voor de patiënten die reeds een geldige machtiging of notificatie hebben voor een paragraaf in hoofdstuk IV van de lijst van de farmaceutische specialiteiten die beïnvloed werd door de introductie van hoofdstuk VIII? Lees meer op de website van het RIZIV.

Specifieke bronnen

RIZIV-bericht “Hoofdstuk VIII: overgangsmaatregelen en instructies voor verlenging van terugbetaling in hoofdstuk VIII bij patiënten die reeds een terugbetaalde behandeling kregen volgens hoofdstuk IV vóór 1 juli 2019” geraadpleegd op 11/7/2019

Nieuws

Geldigheidsduur van voorschriften: welke wijzigingen vanaf 1 november 2019?

Momenteel is een (papieren of elektronisch) voorschrift onbeperkt geldig voor uitvoering, maar de terugbetaling is beperkt tot het einde van de derde maand die volgt op de voorschrijfdatum (of die volgt op de door de voorschrijver vermelde latere uitvoeringsdatum). Dit wijzigt vanaf 1 november 2019.

Belangrijke wijzigingen vanaf 1 november 2019

1. Zonder bijkomende vermelding van de voorschrijver is een (papieren of elektronisch) voorschrift exact 3 maanden geldig na de voorschrijfdatum, zowel voor uitvoerbaarheid als terugbetaling (bv. voorschrift aangemaakt op 10 november 2019 is geldig tot en met 9 februari 2020).
2. De voorschrijver kan door het vermelden van een “einddatum van de uitvoerbaarheid” in het daarvoor voorziene veld een kortere of langere geldigheidstermijn bepalen, maar de einddatum kan nooit later zijn dan 1 jaar na de voorschrijfdatum.

Deze nieuwe regeling geldt voor terugbetaalde en niet-terugbetaalde geneesmiddelen.
Details en voorbeelden zijn te vinden in het document opgesteld door APB, OPHACO en RIZIV (bericht van 01/08/2019).[1]

Nieuw model van voorschrift

De nieuwe regels inzake geldigheid gaan gepaard met de invoering van een nieuw model van papieren voorschrift, dat zal kunnen gebruikt worden vanaf 1 november 2019. Het oude model is niet meer geldig vanaf 1 februari 2020. Ook het “bewijs van elektronisch voorschrift” zal worden aangepast.

Wat met de voorschriften aangemaakt vóór 1 november 2019?

Alle papieren of elektronische voorschriften die worden aangemaakt vóór 1 november 2019 blijven

- uitvoerbaar tot 3 maanden na de inwerkingtreding van de nieuwe reglementering, d.w.z. tot en met 31 januari 2020 (of, in voorkomend geval, tot 3 maanden na de datum gespecifieerd onder "uitvoerbaar vanaf");
- terugbetaalbaar tot het einde van de derde maand die volgt op de voorschrijfdatum (of, in voorkomend geval, tot 3 maanden na de datum gespecifieerd onder "uitvoerbaar vanaf").

Voorbeelden inzake deze periode vóór 1 november, zijn te vinden in het document opgesteld door APB, OPHACO en RIZIV.

Vanwaar deze wijzigingen?

De wijzigingen kaderen in de veralgemening van elektronisch voorschrijven*****. Ze laten Recip-e toe om voorschriften te "valideren": voorschriften die niet meer geldig zijn, worden verwijderd; voorschriften die de apotheker van de server haalt, zijn gegarandeerd geldig.
*** Nota:** Elektronisch voorschrijven van geneesmiddelen voor ambulante patiënten wordt vanaf 1 januari 2020 verplicht. Er zijn echter uitzonderingen. Informatie over hoe een elektronisch voorschrift aan te maken, en wanneer een papieren voorschrift nog toegelaten is, is te vinden op de website van het RIZIV.

Specifieke bronnen

1 APB, Ophaco en RIZIV. Omzendnota. Voorschriften (papier & elektronisch): nieuwe geldigheidsduur (FAGG & RIZIV) op 01/11/2019. Via https://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2019/08/2181t19n052-Geldigheidsduur-site.pdf (bericht van 01/08/2019)

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie september 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- vaccin tegen meningokokken serogroep B

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- caplacizumab
- fluoresceïne + oxybuprocaïne

Schrappingen
- fluticason voor cutaan gebruik

Andere wijzigingen
- beschikbaarheid thiopental
- gratis vaccin tegen humaan papillomavirus bij jongens

▼: 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).

Nieuwigheden in de eerste lijn

vaccin tegen meningokokken serogroep B (Trumenba®▼)

Plaatsbepaling: Trumenba® (hoofdstuk 12.1.2.5.) is het tweede vaccin tegen meningokokken van serogroep B dat op de Belgische markt beschikbaar komt. Het mag vanaf de leeftijd van 10 jaar worden toegediend (Bexsero®, een ander vaccin tegen meningokokken van serogroep B, kan bij kinderen vanaf 2 maanden worden gebruikt). De Hoge Gezondheidsraad beveelt de vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B niet aan in het basisvaccinatieschema (zie advies HGR 2019 over vaccinatie tegen meningokokken). Trumenba® kan individueel worden overwogen bij adolescenten en bij risicogroepen. Ongewenste effecten (typisch deze van vaccins) treden frequent op.
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van de vaccins tegen meningokokken van serogroep B niet duidelijk is (zieFolia april 2017 en juli 2013).

Trumenba® bevat 2 varianten van het biosynthetische oppervlaktegen fHbp.

Indicatie volgens de SKP. Vaccinatie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door serogroep B bij personen van 10 jaar en ouder.

Doeltreffendheid. De doeltreffendheid van dit nieuwe vaccin werd niet in klinische studies onderzocht, maar wel door het aantonen van bactericide antistofresponsen tegen 4 stammen meningokokken serogroep B in het serum: 84% van de personen bereikte een beschermende antistoftiter tegen de 4 stammen. Het vaccin werd niet vergeleken met Bexsero®.[1]

Veiligheid. De meest frequente ongewenste effecten (> 1/10) zijn: pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats, hoofdpijn, vermoeidheid, rillingen, diarree, misselijkheid, spier- en gewrichtspijn.

Aanbevelingen. De *Hoge Gezondheidsraad* (HGR) heeft volgend advies uitgebracht in verband met de vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B, (zie ook advies over de vaccinatie tegen meningokokken HGR 2019):

- Vaccinatie tegen meningokokken van serogroep B is niet aanbevolen in het basisvaccinatieschema.
- Vaccinatie met Trumenba® kan individueel worden overwogen bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar en bij risicogroepen.
- Vaccinatie met Bexsero® kan individueel worden overwogen bij zuigelingen, jonge kinderen, adolescenten en risicogroepen.
- Het risico van meningokokkeninfectie is verhoogd in volgende situaties:
  - Anatomische en functionele asplenie.
  - Blijvende complementdeficiëntie (met inbegrip van patiënten behandeld met eculizumab).
  - Humoraal immuniteitstekort.

Dosering. Intramusculaire toediening.

- De primovaccinatie kan in 2 of 3 dosissen gebeuren
  - Schema voor vaccinatie bij gezonde adolescenten: 2 dosissen met 6 maanden interval. Dit is het enige schema dat door de HGR vermeld wordt.
  - Schema voor risicopatiënten: 2 dosissen met 1 maand interval gevolgd door 1 dosis minstens 4 maanden na de tweede dosis.
- Een boosterdosis is aanbevolen bij patiënten die een permanent risico lopen op een invasieve meningokokkeninfectie[2,3]

Kostprijs. 76,98€ per dosis, niet terugbetaald op 1 september 2019.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

caplacizumab (Cablivi®▼)

Plaatsbepaling. **Caplacizumab** (**Cablivi®▼**, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 2.1.4) is een monoklonaal antilichaam van het type "nanobody" dat plaatjesaggregatie voorkomt. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) bij volwassenen. Het houdt vooral een bloedingsrisico in. De veiligheid op lange termijn is niet bekend.

Caplacizumab is het eerste monoklonaal antilichaam van het type "nanobody". Het heeft specifiek de von Willebrandt-factor als doelwit. Het remt de interactie van deze factor met de bloedplaatjes en bevordert de eliminatie ervan.
Nanobodies zijn een nieuwe generatie monoklonale antilichamen; ze zijn de kleinste fractie van het antilichaam die een antigeen kan herkennen. Ze zijn specifieker en stabieler dan de klassieke monoklonale antilichamen. Caplacizumab is het eerste monoklonale antilichaam van dit type dat door het *Europees Geneesmiddelenbureau* (*EMA*) is goedgekeurd.[4,5]

Indicatie volgens de SKP. Behandeling van volwassenen die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) doormaken, in combinatie met plasma-uitwisselingen en immunosuppressie.

Veiligheid.

- De meest frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, bloedingen (in het bijzonder tandvlees- en neusbloedingen), urticaria, vermoeidheid en koorts.
- Bloedingen kunnen in verschillende organen optreden: 65% versus 48% met placebo. Ook het risico op ernstige bloedingen is hoger: 11% versus 1%.[6] Men moet hier steeds op bedacht zijn, zeker in geval van gelijktijdige behandeling met antitrombotica of plaatjesremmers.
- Volgens de SKP is geen aanpassing van de dosering nodig in geval van nier- of leverinsufficiëntie. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.
- Het risico op allergische of immuniteitsreactie op korte of lange termijn is niet gekend[7]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.[8]

Kostprijs. 3.635€ voor een flacon, niet terugbetaald op 1 september 2019.

fluoresceïne + oxybuprocaïne (Combiflure®)

Plaatsbepaling: de combinatie van **fluoresceïne + oxybuprocaïne** oogdruppels (**Combiflure®**, hoofdstuk 16.8) is een geneesmiddel voor diagnostisch gebruik bij de meting van de intraoculaire druk en bij het onderzoek van corneabeschadiging. Oogirritatie en een gevoel van vreemd voorwerp in het oog zijn frequente ongewenste effecten.

Schrappingen

fluticason voor cutaan gebruik (Cutivate®)

Fluticason voor cutaan gebruik (**Cutivate®**, hoofdstuk 15.2.2) is sinds 1 september 2019 uit de markt genomen. Er was een voorraadbreuk sinds februari 2019. Er zijn andere sterk werkzame corticosteroïden beschikbaar voor de behandeling van

inflammatoire of proliferatieve huidaandoeningen.
Het BCFI herinnert eraan dat hoe sterker het corticosteroïdpreparaat is, hoe belangrijker het is dat de behandelingsduur zo kort mogelijk is. Het aanbrengen van sterke corticosteroïdpreparaten ter hoogte van het aangezicht en bij jonge kinderen moet worden vermeden.

Andere wijzigingen

beschikbaarheid thiopental

Thiopental (Thiobarbital B. Braun®), gebruikt in de context van euthanasie (hoofdstuk 18.1), is opnieuw beschikbaar via import (zie ook Folia juli 2019).

gratis vaccin tegen humaan papillomavirus bij jongens

Sinds 1 september 2019 wordt ook aan jongens gratis vaccinatie tegen het humaan papillomavirus (HPV) aangeboden: zie Tabel 12a in het Repertorium. Zowel in de Vlaamse Gemeenschap als in de Federatie Wallonië-Brussel zal Gardasil 9® worden gebruikt (zie ook Folia juli 2019).

Specifieke bronnen

1 Trumenba: A Serogroup B Meningococcal vaccine Med Lett Drugs Ther. 2015 Jan 5;57(1459):5-6
2 Vaccination tegen meningokokken (HGR-9485, herziening 2019),https://www.health.belgium.be/nl/advies-9485-vaccinatie-tegen-meningokokken
3 In Brief: New Adult Immunization Recommendations, The Medical Letter. 2017 April 24;59 (1519):70
4 Nanobody approval gives domain antibodies a boost, Nature Reviews Drug Discovery 18, 485-487 (2019)
5 Antibodies-online.com
6 Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, NEJM Journal Watch, January 17, 2019
7 Risk Management Plan Cablivi®,https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
8 EMA EPAR-Assessment Report Cablivi®:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 28 augustus 2019
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 28 augustus 2019

Geneesmiddelenbewaking

NSAID's: een risicofactor voor verergering van bacteriële infecties? Een Franse studie leidt tot evaluatie van dit signaal op Europees niveau

Het Franse geneesmiddelenagentschap (ANSM)[1] heeft onlangs de aandacht gevestigd op het risico van ernstige infectieuze complicaties bij gebruik van de NSAID's ibuprofen en ketoprofen. Dit gebeurde naar aanleiding van de analyse van de meldingen van geneesmiddelenbewaking in Frankrijk sinds 2000. Er zijn 337 gevallen gerapporteerd van ernstige infectieuze complicaties met ibuprofen en 49 gevallen met ketoprofen bij kinderen en volwassenen zonder risicofactoren of comorbiditeit. Het ging om ernstige huid- en wekedeleninfecties (necrotiserende fasciitis, …), sepsis, pleuropulmonale infecties (longontsteking gecompliceerd door een abces, pleuritis), neurologische infecties (empyema, hersenabcessen, …) of gecompliceerde NKO-infecties (cellulitis, mediastinitis, …) die leidden tot ziekenhuisopnames, restletsels of zelfs overlijden. Streptokokken en pneumokokken waren de belangrijkste betrokken kiemen. De complicaties traden vaak na een zeer korte behandelingsperiode met de NSAID's (2 tot 3 dagen) op.
Onderzoekers analyseerden deze meldingen, alsook de literatuurgegevens (experimentele en farmaco-epidemiologische studies). Ze zijn van oordeel dat de evidentie sterk genoeg is om te concluderen dat NSAID's deze bacteriële infecties, in het bijzonder infecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* of pneumokokken, kunnen verergeren. Uit het onderzoek blijkt ook dat NSAID's nog steeds gebruikt worden bij varicella, terwijl al lang bekend is dat NSAID's het risico van ernstige infectieuze huidcomplicaties (necrotiserende fasciitis) verhogen wanneer ze bij varicella gebruikt worden.
Naar aanleiding van dit Franse rapport heeft het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) beslist om het signaal van verergering van infecties bij patiënten behandeld met een NSAID verder te onderzoeken. We komen hierop terug zodra deze analyse beëindigd is.

Commentaar van het BCFI. In de Folia van mei 2018 hebben we aandacht besteed aan twee meldingen van verergering van infectie door ibuprofen bij kinderen, waarbij de rol van ibuprofen niet uit te sluiten is. De conclusie van het BCFI in de Folia van mei 2018 was als volgt:

- "Wanneer bij een kind met koorts gekozen wordt voor een antipyreticum is paracetamol oraal inderdaad de eerste keuze. Ibuprofen is slechts tweede keuze want het is wel even doeltreffend maar het risico van ongewenste effecten is groter. Ibuprofen wordt afgeraden bij kinderen met dehydratie of met diarree en bij kinderen met chronisch nierlijden, of in combinatie met andere geneesmiddelen die een effect op de nierfunctie kunnen hebben. NSAID's zijn ook te vermijden bij patiënten met varicella of zona wegens verhoogde incidentie van zeer ernstige huidcomplicaties. Indien ibuprofen gebruikt wordt bij een kind met koorts of pijn moet men extra aandacht hebben voor een goede hydratie (= water en zout) en regelmatig controleren of er een goede diurese is [Zie ook Repertorium 8.1.]. Tevens moet men bij koorts- en pijnmedicatie steeds extra aandacht schenken aan een correcte dosering omdat er door de veelheid aan gelijksoortige preparaten (vaak vrij te verkrijgen) soms ten onrechte sterktes of combinaties worden gebruikt waarvan de correcte samenstelling bij de gebruiker onvoldoende gekend is."

Specifieke bronnen

1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information (18/04/2019). Via https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information. Met discussie in La Revue Prescrire, via https://www.prescrire.org/Fr/203/1845/57285/0/PositionDetails.aspx

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.