FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Lezersvraag: mag op een transdermale pleister geschreven worden?
Het schrijven op een transdermale pleister wordt afgeraden want het kan de gereguleerde vrijstelling van het geneesmiddel en zijn werking verstoren.

REWIND-studie: cardiovasculair voordeel met dulaglutide in een populatie van type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico, representatief voor de eerste lijn
Een studie met dulaglutide, een GLP-1-analoog, toont, op tot nu toe meest overtuigende wijze, een cardiovasculair voordeel ten opzichte van placebo. Dit voordeel blijft evenwel bescheiden.

“Programma’s voor gebruik in schrijnende gevallen” (compassionate use programs) en “medische noodprogramma’s” (medical need programs) in België: waar vind ik de informatie?

FOCUS

Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken
Uitgaande van de recente studies zijn er voor geen enkele indicatie overtuigende argumenten voor het systematisch aanbevelen van het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden. Er zijn enkele indicaties waar symptomatische werkzaamheid gedocumenteerd is.

Abnormaal gedrag tijdens de slaap (“complex sleep behaviours”) na inname van Z-producten: een zeldzaam ongewenst effect maar mogelijk met ernstige gevolgen.
De Amerikaanse FDA waarschuwt voor het optreden van abnormaal gedrag tijdens de slaap (“complex sleep behaviours”) na gebruik van Z-producten. Dit ongewenst effect is vooral beschreven voor zolpidem en kan al optreden bij een lage dosis. Hoewel zeldzaam, verdient het de nodige aandacht vanwege de potentieel ernstige gevolgen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn
- desfesoterodine (Tovedeso®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- damoctocog alfa pegol (Jivi®▼) en nonacog beta pegol (Refixia®▼)
- dolutegravir + lamivudine (Dovato®▼)

Nieuwigheden in de oncologie
- binimetinib (Mektovi®▼) en encorafenib (Braftovi®▼)

Schrappingen

- levobunolol (Betagan®)
- Nizoral® crème
- Sofraline®

Andere wijzigingen

- Terugbetaling van Camcolit®
- Intrekking van ranitidine
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (compassionate use) en medische noodprogramma's (medical need)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Montelukast: rappel van het risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten

Nieuws

Deze maand in de Folia

Het medisch gebruik van cannabis en van cannabinoïden (zoals tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD)) is al enkele jaren een controversieel onderwerp. In dit Folia-nummer vindt u een stand van zaken daaromtrent. We bespreken de plaats van cannabis en van cannabinoïden in het therapeutisch arsenaal, alsook het werkingsmechanisme, de bewijzen van doeltreffendheid, de wetgeving, de risico's, het magistraal voorschrijven van CBD-olie... In dit Folia-nummer wordt eveneens de plaats van dulaglutide in de cardiovasculaire preventie bij type 2-diabetespatiënten besproken. Door recente geneesmiddelenbewakingsgegevens berichten we over ongewenste effecten van zolpidem (Z-drug) en montelukast. Tot slot belichten we enkele bijzonderheden van de “Programma’s voor gebruik in schrijnende gevallen” (*compassionate use programs*) en “medische noodprogramma’s” (*medical need programs*), die in bepaalde gevallen snelle, soms dringende, toegang tot nieuwe geneesmiddelen mogelijk maken. Veel leesplezier.

Focus

Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken

De discussie over *het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden* neemt wereldwijd toe en roept veel vragen op. In dit artikel wordt een antwoord gegeven op:

1. Wat zijn cannabis en cannabinoïden die voor medische doeleinden gebruikt worden? Wat is hun werkingsmechanisme? Welke preparaten bestaan er?
2. Wat zeggen de wetenschappelijke studies over de werkzaamheid en veiligheid van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?
3. Wat is de regelgeving rond het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden in België en de ons omringende landen?
4. Wat moet de voorschrijvende arts weten over het magistrale voorschrift van cannabidiol (CBD)?
5. Wat is het standpunt van het BCFI?

Kernboodschappen:

- De interesse voor het medisch gebruik van cannabis berust vooral op de aanwezigheid van volgende twee cannabinoïden in de plant: delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC, verder afgekort als 'THC') en cannabidiol (CBD). Het is vooral THC dat een psychoactief en verslavend effect kan geven, in tegenstelling tot CBD dat eerder pijnstillend en rustgevend is.
- Het BCFI is van oordeel dat er **voor geen enkele indicatie overtuigende argumenten zijn voor het systematisch aanbevelen van het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden**. Er zou **enig *symptomatisch* effect** zijn bij spasticiteit door multipele sclerose, chronische neuropathische pijn, het Lennox-Gastaut-syndroom, anorexie bij hiv-patiënten en chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken. Wetenschappelijk bewijs daarvoor is echter beperkt.
- In België kan magistraal bereide cannabidiol-olie (CBD-olie) onder bepaalde voorwaarden voor medische doeleinden gebruikt worden. De Omzendbrief 648 van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en voor Gezondheidsproducten (FAGG) schept duidelijkheid wat betreft de resthoeveelheid THC die deze magistrale bereiding mag bevatten. Bij gebruik aan de onderzochte dosissen overschrijdt men echter deze vastgelegde grenswaarde, wat niet is toegestaan. **Het effect van CBD blijft hoe dan ook beperkt en mag bij de patiënt geen verkeerde verwachtingen scheppen, zeker gezien de hoge kostprijs.**

Het medisch gebruik van *cannabis en cannabinoïden* neemt wereldwijd toe. Artsen krijgen steeds vaker vragen hieromtrent van patiënten bij wie de huidige behandeling onvoldoende werkzaam is of te veel ongewenste effecten geeft[1]. Er zijn beperkte wetenschappelijk onderbouwde gegevens die besluiten dat cannabis werkzaam zou zijn bij chronische pijn en spasmen. Er circuleert echter ook heel wat informatie, al dan niet correct, over het gebruik van cannabis bij andere aandoeningen of klachten.

1. Wat zijn cannabis en cannabinoïden die voor medische doeleinden gebruikt worden? Wat is het werkingsmechanisme? Welke preparaten bestaan er?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:

- Welke namen gebruikt men voor cannabis?
- Welke actieve stoffen zitten er in cannabis?
- Hoe werken cannabinoïden in het lichaam?
- Welke medisch gebruikte preparaten en producten van cannabis bestaan er?

Welke namen gebruikt men voor cannabis?

Cannabis sativa L. is de Latijnse benaming voor de *hennep*plant. De plant is tweehuizig: er bestaat een mannelijke en vrouwelijke plant met elk verschillende eigenschappen. *Wiet*, *cannabis* of *marihuana* is de benaming voor de gedroogde (soms verkruimelde) bloemtoppen van de vrouwelijke hennepplant. *Hasj* en *hasjies* zijn de benamingen voor de hars afkomstig uit de bladeren en bloemtoppen van de vrouwelijke plant[2]. De Cannabis sativa L. plant heeft verschillende toepassingen. Het zaad van de hennepplant is eetbaar. De vezels worden gebruikt om touw, papier, kleding en isolatiemateriaal te maken[2]. In cannabis zitten er actieve stoffen die recreatief gebruikt worden, maar ook interessant kunnen zijn voor medisch gebruik.

↩

Welke actieve stoffen zitten er in cannabis?

De actieve stoffen in de cannabisplant zijn *cannabinoïden,* waarvan het **delta-9-tetrahydrocannabinol (*Δ9-THC, verder afgekort als 'THC'*)** en **cannabidiol (*CBD*)** de meest gekende zijn[1]. **Het is vooral THC dat een psychoactief en verslavend effect kan geven, in tegenstelling tot CBD dat eerder pijnstillend en rustgevend zou zijn.** De medische interesse gaat voorlopig vooral uit naar deze 2 stoffen.

Hoe werken cannabinoïden in het lichaam?

In het lichaam bevinden zich meerdere types cannabinoïdreceptoren (CB-receptoren, onderverdeeld in CB_1 en CB_2) die deel uitmaken van *het endocannabinoïdsysteem* dat een effect heeft op pijnmodulatie, geheugen, motoriek, misselijkheid en braken, maar ook op het immuunsysteem[1]. **THC** is een partiële agonist voor de CB_1- en CB_2-receptoren in het lichaam. **CBD** heeft geen direct stimulerend effect op deze receptoren, maar zou langs andere, nog niet zo goed bekende, wegen het effect van het endocannabinoïdsysteem beïnvloeden. Als de *CB_1-receptoren* worden geactiveerd, leidt dit tot sedatie, euforie (het "high"-gevoel), duizeligheid en een verhoogde eetlust[3]. Bij de mens zijn de effecten van de activatie van *CB_2-receptoren* nog niet zo goed gekend. Activatie zou anti-inflammatoire, immunomodulerende en antinociceptieve effecten geven[3,4]. De CB_1-receptoren bevinden zich in het centraal zenuwstelsel, terwijl de CB_2-receptoren vooral in het perifeer zenuwstelsel en immuunsysteem aanwezig zijn.

Welke medisch gebruikte preparaten en producten van cannabis bestaan er?

Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden gaat over een brede waaier van preparaten en producten. Vooraleer dit te bespreken, is het belangrijk 3 zaken te vermelden[5]:

1. Men spreekt van **natuurlijke cannabinoïden (syn. fytocannabinoïden)** als die afkomstig zijn uit de plant; daartegenover staan de **synthetische cannabinoïden** die in laboratoria worden aangemaakt.

2. In dit artikel wordt onder **medisch gebruik** verstaan producten met natuurlijke en/of synthetische cannabinoïden die een **vergunning** hebben **om op de markt gebracht te worden voor medische doeleinden**. Dit houdt normaliter in dat er onderzoek is gebeurd en dat er controle is op de kwaliteit, de veiligheid, de doeltreffendheid en ongewenste effecten[5].

3. De **hoeveelheid THC en CBD** kan in elk natuurlijk cannabispreparaat sterk verschillen, terwijl die in synthetische cannabinoïden gekend is. Hierdoor kan elk natuurlijk cannabispreparaat verschillende effecten hebben of een verschil in snelheid van werkzaamheid vertonen, afhankelijk van de kweekcondities, de manier van bewaren, de hoeveelheid die men gebruikt en de manier waarop (inhalatie of ingestie)[3,5], omdat dit alles leidt tot verschillende verhoudingen van THC ten opzichte van CBD.

Rekening houdend met de 3 bovenvermelde zaken, kan men 4 verschillende groepen preparaten/producten onderscheiden.

1. Men spreekt van (in België illegale) **ruwe cannabis als men die zelf kweekt of aanschaft**. Men kent hier de verhouding THC/CBD niet, en vaak zijn deze preparaten vervuild met pesticiden, zware metalen, haren en micro-organismen[2]. Men gebruikt dit soort cannabis voornamelijk als genotsmiddel[4]. Het komt voor in de vorm van – al dan niet tot granulaat vermalen – gedroogde delen van de plant, zalf, tabletten, sprays of olie-extracten uit de plant.

2. **Gestandaardiseerde cannabispreparaten** worden onder gecontroleerde omstandigheden geteeld en verwerkt, onder toezicht van de overheid in sommige landen. Er bestaan verschillende preparaten, waarvan men de juiste THC/CBD verhoudingen kent. Men gebruikt de term *"medicinale cannabis"* om te duiden op deze gestandaardiseerde cannabispreparaten die in landen met een Bureau voor Medicinale Cannabis (o.a. Nederland, Duitsland) wel vergund zijn om onder bepaalde voorwaarden medisch gebruikt te worden. Voorbeelden van gestandaardiseerde cannabis in Nederland zijn Bedrocan (onder de vorm van gedroogde bloemtoppen), Bediol (onder de vorm van granulaten) of Tilray 10:10 Balance (onder de vorm van olie-extracten)[5]. Deze preparaten zijn niet vergund in België.

3. Er bestaan **vergunde geneesmiddelen** op basis van medicinale cannabis of zuivere actieve farmaceutische ingrediënten. ***Sativex®*** is sinds 2012 als enig geregistreerd geneesmiddel onder bepaalde voorwaarden beschikbaar in België. Het bevat fytocannabinoïden in ongeveer 50%/50% THC/CBD-verhouding en heeft als indicatie "de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multipele sclerose die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen"[7]. In de Verenigde Staten bestaat ook

Epidiolex®, een geneesmiddel met enkel natuurlijke cannabidiol (CBD), voor de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie. Epidiolex® is onder deze indicatie recent ook vergund in de Europese Unie (maar niet beschikbaar in België, situatie op 26/11/2019). Het kan in theorie volgens de Belgische wetgeving wel ingevoerd worden. ***Marinol®*** en ***Syndros®,*** geneesmiddelen die dronabinol bevatten, een synthetisch THC, worden gebruikt bij anorexie bij patiënten met AIDS en bij patiënten met nausea en braken ten gevolge van chemotherapie, waarbij voorgaande behandelingen hebben gefaald[5]. Ze zijn in België niet vergund.

4. Er is de laatste tijd veel te doen om **magistraal bereide cannabidiololie (CBD-olie)**. Deze mag nu onder bepaalde voorwaarden in België voor medische doeleinden gebruikt worden. Omdat CBD niet vergund is als grondstof, behoort het tot de cannabispreparaten zonder marktvergunning. Deze olie wordt gemaakt op basis van cannabidiolpoeder, dat onder verwarming gemakkelijk hierin oplost. Orale capsules zijn niet aangewezen omdat het poeder moeilijk fijn te wrijven is[8]. Cannabidiol wordt gewonnen uit de cannabisplant en bevat nog minimale hoeveelheden THC. Dit laatste heeft een aantal implicaties binnen de Belgische context.

Verder wordt uitgebreider ingegaan op de wetgeving en de magistraal bereide CBD-olie.
↩

2. Wat is de wetenschappelijke evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:
- Is er enige wetenschappelijke onderbouwing dat medisch gebruikte cannabis werkt?
- Wat zijn de ongewenste effecten van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?
- Hoe zit het met de rijvaardigheid?
- Zijn er contra-indicaties voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden?
- Zijn er interacties?
- Mogen cannabinoïden gebruikt worden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Is er enige wetenschappelijke onderbouwing dat medisch gebruikte cannabis werkt?

In de informatiebrochure van het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) in Nederland (zie:https://www.cannabisbureau.nl/arts-en-apotheker/documenten/brochures/2018/11/27/medicinale-cannabis-informatiebrochure-voor-artsen-en-apothekers) worden een aantal indicaties vermeld voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, waarnaar er enig onderzoek gebeurd is[9]. Maar **wat is de wetenschappelijke onderbouwing** hiervoor? In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* verscheen in mei 2019 een overzichtsartikel van *GAH van den Elsen et al*, die de wetenschappelijke onderbouwing nagingen van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden voor 16 potentiële indicaties, vermeld in deze informatiebrochure van het BMC[3].

De auteurs zochten per indicatiegebied naar systematische reviews via PubMed en de Cochrane Library. Indien die niet beschikbaar waren, werden RCT's en eventueel ongecontroleerde studies opgezocht. **De kwaliteit van de beschikbare evidentie per indicatiegebied varieerde van "matig" tot "zeer laag"[3]**.

De auteurs besluiten als volgt.

1. Er zijn geen aanwijzingen dat medisch gebruikte cannabisproducten eender welk *ziekteproces* beïnvloeden.
2. Onderzoek toont dat medisch gebruikte cannabisproducten *symptomatische effecten* kunnen hebben, onder andere bij
   - spasticiteit door multipele sclerose (enkel aangetoond voor nabiximols (Sativex®)),
   - chronische neuropathische pijn,
   - het syndroom van Lennox-Gastaut,
   - hiv-patiënten met anorexie,
   - chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken (enkel voor nabilon, een synthetisch cannabinoïd dat de werking van THC nabootst, en dronabinol, een synthetisch THC).
3. Voor de andere indicaties uit de bovenvermelde lijst werden geen bewijzen van enig effect gevonden.

De auteurs merken wel op dat de kwaliteit van wetenschappelijke bewijsvoering voor elk van deze indicaties *beperkt* is[3]:

- Soms zijn er alleen resultaten van observationele studies beschikbaar.
- De studies hebben methodologische tekortkomingen, zoals kleine patiënten-aantallen, onduidelijkheid over randomisatie of blindering. Er is daarenboven een belangrijk placebo-effect.
- De concentraties van THC, CBD en andere cannabinoïden in de onderzochte preparaten/producten verschillen, wat vergelijken moeilijk maakt.

In de *Lancet Psychiatry* verscheen in oktober 2019 een systematische review en meta-analyse over het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van mentale aandoeningen en hun symptomen. Er blijft volgens deze publicatie onvoldoende bewijs om het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van deze ziektes te rechtvaardigen[11].

Zowel de studie in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* als in de *Lancet Psychiatry* besluiten dat er nood is aan goed uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies.

↩

Wat zijn de ongewenste effecten van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?

Uit een systematische review (*Whiting PF et al*, 2015) blijkt dat cannabinoïden *op korte termijn* meer ongewenste effecten en hierdoor meer studie-uitval geven dan placebo[3,5,12]. De voornaamste **ongewenste effecten *op korte termijn*** zijn *duizeligheid, verlies van evenwicht (*met *een verhoogd valrisico), droge mond, desoriëntatie, nausea, slaperigheid en euforie.* Ernstige – zeldzame - ongewenste effecten zijn verwardheid, hallucinaties, paranoia en psychose (voornamelijk bij antecedenten of aanleg). Deze effecten zijn meestal voorbijgaand en afhankelijk van de dosis en de samenstelling van het product (voornamelijk het THC gehalte), de wijze van gebruik (inhalatie of ingestie), de ervaring van de patiënt en individuele kenmerken[2,5].

Over ongewenste effecten ***op lange termijn*** bij het chronisch medisch gebruik van cannabinoïden is er weinig wetenschappelijke evidentie, maar ze zijn over het algemeen gelijkaardig aan deze op korte termijn. Sommige schadelijke effecten die men ziet bij langdurig recreatief gebruik van cannabis zijn ook mogelijk bij het chronisch medisch gebruik. Deze vooral aan THC toegeschreven effecten omvatten onder andere *afhankelijkheid, apathie, verminderd concentratie- en beoordelingsvermogen en psychotische symptomen*. De mate waarin dit voorkomt, is moeilijk te bepalen door de afwezigheid van goede studies en het feit dat dit risico ook door andere factoren beïnvloed wordt[2], zoals het type preparaat/product en de manier van gebruik[5,12,13].

Hoewel ervan wordt uitgegaan dat cannabidiolpreparaten (zonder of met een zeer laag gehalte THC) veiliger zijn omdat de psychoactieve, euforische eigenschappen en afhankelijkheidspotentieel niet aanwezig zijn, kunnen ze toch ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen geven. De gegevens die bestaan over ongewenste effecten van cannabidiol zijn nog beperkt en komen vooral van klinische studies met Epidiolex®, een geneesmiddel op basis van fytocannabidiol. Ze omvatten een stijging van leverenzymen, slaperigheid, sedatie, lethargie, vermoeidheid, verminderde eetlust, diarree, gewichtsverlies, slaapproblemen, toegenomen risico voor infecties, suïcidale gedachten of gedrag, en convulsies[13,14,15]. Deze ongewenste effecten zouden meestal, maar niet altijd, dosis-gebonden zijn[13,14,15]. Het grootste gevaar schuilt in het gelijktijdig gebruik van andere middelen die bovenvermelde effecten kunnen versterken[14].

↩

Hoe zit het met de rijvaardigheid?

Uitgaande van de bovenvermelde ongewenste effecten, kan het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden wel degelijk een *invloed* hebben *op de rijvaardigheid en het prestatievermogen*[2,14]. Men raadt aan om bij dagelijks medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden (ook CBD-olie), de eerste 2 weken geen voertuig te besturen. Bij incidenteel gebruik is het advies niet te rijden tot en met 15 uur na het gebruik[2]. Verderop wordt ingegaan op de wetgeving hieromtrent.

↩

Zijn er contra-indicaties voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden?

Contra-indicaties voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden zijn: een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen, cardiale problemen (verlengd QT-interval, coronaire aandoeningen), afhankelijkheidsproblematiek, verhoogd valrisico, zwangerschap en borstvoeding. Cannabinoïden worden best niet bij adolescenten gebruikt omdat de in die leeftijdscategorie belangrijke ontwikkeling van de hersenen zou kunnen verstoord worden[2,3,5].

↩

Zijn er interacties?

Cannabinoïden worden afgebroken door **cytochroom P450**, wat een risico van interacties zou kunnen geven, vooral met de krachtige CYP3A4-inhibitoren. Centraal werkende stoffen, zoals benzodiazepines, opioïden en alcohol, kunnen het versuffende effect versterken[14].

Mogen cannabinoïden gebruikt worden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

3. Wat is de regelgeving rondom het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden in België en de ons omringende landen?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:
- Mag cannabis in België gebruikt worden?
- Zijn cannabis en cannabinoïden voor medisch gebruik in België toegelaten?
- Wat is de situatie in verband met magistraal voorgeschreven cannabidiololie (CBD-olie) in België?
- Hoe zit het met CBD-shops?
- Wat is de regelgeving in de ons omringende landen?
- Mag men als Belgische arts cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die bijvoorbeeld in Nederland of Duitsland aan te schaffen?

De regelgeving in verband met cannabis en afgeleide producten, al dan niet voor medisch gebruik, is **complex**. Hieronder worden deze elementen besproken die voor de gezondheidswerker het meest relevant zijn.

Mag cannabis in België gebruikt worden?

Zowel de invoer, de uitvoer, het vervoer, het verbouwen, het vervaardigen, het produceren, het bezit, de verkoop, het leveren, afleveren of aanschaffen van cannabis (**met een totaal THC gehalte groter dan 0,2%**) is in België door het KB van 6 september 2017 **verboden**, tenzij een vergunning wordt gegeven wat enkel kan voor wetenschappelijke of medische doeleinden[6,19,20].
Aan het bezit van cannabis voor "persoonlijk gebruik" wordt echter de laagste vervolgingsprioriteit gegeven. Onder "persoonlijk gebruik" begrijpt men het bezit van maximum 3 gram cannabis of één plant. **Cannabis met een totaal THC gehalte gelijk aan of minder dan 0,2% valt niet onder dit KB**[6,19,20].

Naast de drugswetgeving bestaat ook wetgeving die cannabis als voedingsmiddel of in cosmetische producten regelt.

Zijn cannabis en cannabinoïden voor medisch gebruik in België toegelaten?

Het *KB van 11 juni 2015* verbiedt het afleveren van magistraal bereide preparaten die THC bevatten[12]. **Gestandaardiseerde cannabis voor medisch gebruik (met gekende THC/CBD concentraties) mag niet als magistraal product afgeleverd worden door de apotheek.** Als vergund geneesmiddel is gestandaardiseerde cannabis wel toegelaten. Er is op dit moment in België één geneesmiddel vergund en op de markt, zijnde Sativex®, dat enkel door een neuroloog of neuropsychiater met ervaring in multipele sclerose kan voorgeschreven worden en strikte voorwaarden voor de terugbetaling heeft[7,19]. De hoge kostprijs, de strikte indicaties en terugbetalingsvoorwaarden leiden er toe dat Sativex® zelden wordt gebruikt[4]. Er is op dit moment geen enkel geneesmiddel met enkel CBD in België vergund[19]. Invoer door een apotheker van het in het buitenland vergunde geneesmiddel Epidiolex® kan in principe wel met een artsenverklaring, maar dit is omslachtig en de kostprijs van invoer is hoog.

Wat is de situatie in verband met magistraal voorgeschreven cannabidiololie (CBD-olie) in België?

Cannabidiol (CBD) is een fytocannabinoïd dat onder lichte verwarming gemakkelijk oplost in een olie-achtig medium. Daarom wordt het gewoonlijk bereid in de vorm van CBD-olie. Het probleem is dat fytocannabidiol gewonnen wordt uit cannabis en dus **nog steeds een kleine hoeveelheid THC kan bevatten**. Doordat dit gehalte THC minder dan 0,2% is, valt cannabidiol niet onder de drugswet.
Als men echter het KB van 11 juni 2015 strikt volgt, mag in België geen magistraal bereid geneesmiddel op basis van cannabidiol gemaakt worden omdat het geen THC mag bevatten, ook al is die concentratie verwaarloosbaar klein[22]. **Dit schiep een onduidelijke situatie, die door de *Omzendbrief 648 van het FAGG van 16 juli 2019* opgelost is: de maximale hoeveelheid THC die magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik mag bevatten is 1 µg THC per kilogram lichaamsgewicht per dag[23]**.
Het afleveren van magistrale bereidingen met cannabidiol (CBD) (met slechts spoorhoeveelheden THC) kan dus enkel onder de voorwaarden van deze Omzendbrief.

CBD-poeder staat vooralsnog niet op de lijst van 'vergunde grondstoffen voor magistrale bereidingen' en behoort dus tot de niet-vergunde grondstoffen met analysecertificaat, afkomstig van een erkend laboratorium.
Er is op dit moment slechts één bedrijf dat de grondstof CBD met een begeleidend analysecertificaat kan aanleveren aan de apotheker. **Er bestaat dus nu de mogelijkheid dat een apotheker cannabidiol in de vorm van olie als magistrale bereiding op medisch voorschrift aflevert, mits aan de voorwaarden van Omzendbrief 648 voldaan is. Deze stelt dat de apotheker erop moet toezien dat de patiënt aan maximaal 1 microgram THC per kilogram lichaamsgewicht per dag wordt blootgesteld.**
↩

Hoe zit het met CBD-shops?

Tegenwoordig is er heel wat te doen om de CBD-shops die in het Belgisch straatbeeld verschijnen. Een duidelijk wettelijk kader voor deze winkels ontbreekt echter. Ze mogen enkel cannabis en cannabidiol verkopen met een THC-gehalte van minder dan 0,2%. Er mogen geen medicinale of recreatieve eigenschappen aan toegeschreven worden en ze mogen evenmin als voedingsmiddel of cosmetica aangeboden worden. Het probleem is dat men nooit weet wat de kwaliteit van deze preparaten is. Uit steekproeven blijkt dat het gehalte THC vaak hoger is dan toegestaan.
↩

Wat is de regelgeving in de ons omringende landen?

In **Nederland** zijn de regels in verband met medisch cannabisgebruik anders dan in België: het voorschrijven van gestandaardiseerde cannabis voor medisch gebruik is daar sinds september 2003 mogelijk. De levering en productie van deze (in Nederland zo genoemde) "medicinale cannabis" vallen onder de verantwoordelijkheid van het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC). Medicinale cannabis valt er onder de Opiumwet, die bepaalde regels oplegt bij het voorschrijven, afleveren of gebruik[7]. Sativex® is ook als geneesmiddel vergund in Nederland. CBD-olie valt in Nederland onder de voedingswarenwet en niet onder de geneesmiddelenwet en is daarom vrij verkrijgbaar via drogisterijen[1]. Uit onderzoek blijkt echter dat de samenstelling wisselt en de informatie op het etiket niet altijd klopt. Er is, zoals boven vermeld (zie + meer info), ook CBD-olie met gegarandeerde samenstelling in de apotheek verkrijgbaar onder voorschrift.

In **Frankrijk** loopt op dit moment een tweejarig programma via het ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) om het gebruik van cannabis voor 5 therapeutische indicaties te onderzoeken[24]. Sinds 2017 is cannabis voor medisch gebruik in **Duitsland** toegestaan. In **Luxemburg** zou cannabis voor recreatief gebruik als eerste Europese land gelegaliseerd worden. Er is tot nog toe geen geharmoniseerde wet over het gebruik van cannabis in de EU. Meer informatie kan men vinden via: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf[25].
↩

Mag men als Belgische arts cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die bijvoorbeeld in Nederland of Duitsland aan te schaffen?

Een arts in België kan geen cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die in Nederland of Duitsland te laten aanschaffen door de patiënt: de invoer in België van cannabispreparaten die werden verkregen in een buitenlandse apotheek, op medisch voorschrift van een arts, mag slecht gebeuren wanneer de patiënt een Schengenverklaring op naam bezit. Aangezien de aflevering van cannabis voor medisch gebruik die meer dan 0,2% THC bevat in België verboden is, zal er geen Schengendocument gevalideerd worden om medicinale cannabis over de grens naar België te brengen[19].

Verdere informatie over de regelgeving rond cannabis kan men vinden op website van het FAGG: https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/speciaal_gereglementeerde_stoffen/verdovende_middelen/faq_cannabis[19].

4. Wat moet de voorschrijvende arts weten over het magistrale voorschrift van cannabidiol (CBD)?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:
- Hoe schrijft men CBD magistraal voor?
- Wat kost magistrale CBD-olie voor medisch gebruik in België?
- Wat moet men zeker weten vooraleer men magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik voorschrijft?
- Is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie (en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis) in het verkeer in België toegelaten?

Hoe schrijft men cannabidiol magistraal voor?

De samenstelling voor het magistrale voorschrift voor cannabidiol in de vorm van CBD-olie is hieronder terug te vinden of via de Medisch Farmaceutische Kwaliteitszorg (MFK) website: http://www.mfk-qmp.be/nl/content/zoek-formules?title=cbd&field_main_component_nl_tid [26]. Het wordt door MFK voorgesteld in sterktes van 50 mg/ml en 100 mg/ml en wordt geleverd in een bruine fles met doseerpipet- of pomp voor exacte volumemeting.

Wat kost magistrale CBD-olie voor medisch gebruik in België?

De kostprijs van de grondstof is ongeveer 100 euro per gram. Voor een fles van 100ml (50 mg/ml) is de kostprijs in de apotheek rond de 550 € (honorarium inbegrepen). Terugbetaling is niet voorzien.

Wat moet men zeker weten vooraleer men magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik voorschrijft?

Er is een recente toename in het aantal voorschriften voor magistrale CBD in de vorm van olie sinds de publicatie van Omzendbrief 648 van het FAGG. De Algemene Farmaceutische Bond heeft in de nieuwsbrief van Domus Medica (https://domusmedica.be/actueel/fagg-opent-deur-voor-magistrale-bereidingen-met-cannabidiol) toch een aantal bemerkingen bij deze toeloop en het gebruik van deze olie[4,8]:

- Het moet duidelijk zijn dat de **apotheek geen kanaal** is **voor het recreatief gebruik van CBD en verwante preparaten**. Het blijft een magistraal geneesmiddel dat enkel verkrijgbaar is op voorschrift van een arts.
- Therapeutisch onderzochte dagdosissen voor CBD variëren volgens wetenschappelijke studies van 100 tot 1500 mg. Bij het voorschrijven en afleveren van de magistrale bereiding op basis van cannabidiol moet echter rekening gehouden worden met de maximaal toegelaten concentratie THC. **Als men de therapeutisch onderzochte CBD-dosissen met de huidige beschikbare grondstof wil bereiken, zal men vaak de maximaal toegestane hoeveelheid THC van 1 µg per dag per kilogram lichaamsgewicht (op basis van de Omzendbrief 648) overschrijden.** Dit betekent dat **de therapeutisch onderzochte dosissen CBD met de huidige beschikbare grondstof vaak niet of nauwelijks bereikbaar** zijn[4,8]. De apotheker is wettelijk verplicht bij elke aflevering na te gaan of deze maximaal toegestane hoeveelheid THC in wat de arts voorschrijft voor een specifieke patiënt niet wordt overschreden. Men kan van deze beperking niet afwijken om b.v. een hogere dagdosis af te dwingen, ook niet met een expliciete schriftelijke vermelding van de arts tot het afleveren van een hogere dagdosering.

Is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie (en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis) in het verkeer in België toegelaten?

Onder de huidige toestand is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis (zoals Sativex®) in het verkeer in België **verboden** (Wet van 31 juli 2009), omdat er THC in zit en dat mag niet:**men maakt geen onderscheid tussen recreatief en therapeutisch gebruik**. Hoewel er enkel spoorhoeveelheden THC aanwezig mogen zijn in de beschikbare magistraal bereide CBD-olie, bestaat de kans dat een speekseltest positief is[27]. De wet gaat uit van nultolerantie, maar

zowel voor een speekseltest als voor een speekselanalyse in tweede instantie zijn er limietwaarden bepaald omdat resultaten onder deze waarden geen wetenschappelijke betrouwbaarheid bieden. De wettelijk voorziene grenswaarde voor THC is 10 ng/ml. Overschrijding van deze wettelijk bepaalde grenswaarde van THC is in principe met de huidige beschikbare grondstof cannabidiol mogelijk, waardoor de wet van toepassing is[27]. Meer info vindt men via https://www.vad.be/artikels/detail/wat-zegt-de-wet-over-alcohol-en-drugs-in-het-verkeer.
Gezien het risico op ongewenste effecten en de invloed op de rijvaardigheid, raadt men aan om bij dagelijks medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, dus ook CBD-olie, de eerste 2 weken geen voertuig te besturen. Bij incidenteel gebruik is het advies niet te rijden tot 15 uur na het gebruik[2].
↩

5. Wat is het standpunt van het BCFI?

De wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van medicinale cannabis is nog steeds beperkt en er zijn**voor geen enkele indicatie overtuigende argumenten voor het systematisch aanbevelen van cannabis of cannabinoïden voor medisch gebruik, ook niet voor CBD in de vorm van olie (als magistrale bereiding)**. **Er zijn beperkte argumenten voor enig symptomatisch effect bij enkele specifieke patiëntengroepen:** bij spasticiteit door multipele sclerose (enkel voor Sativex®), bij chronische neuropathische pijn, bij het syndroom van Lennox-Gastaut, bij hiv-patiënten met anorexie en bij chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken.
Het risico op ongewenste effecten op korte termijn lijkt gering, maar er zijn nog heel wat onduidelijkheden op lange termijn. Het werkingsmechanisme van CBD is bovendien nog niet volledig gekend. Het medisch gebruik van THC en CBD kan de rijvaardigheid beïnvloeden. Ook de contra-indicaties en potentiële interacties mogen niet vergeten worden. Men moet als voorschrijvende arts en als afleverende apotheker dus de voor- en nadelen van het medisch gebruik van cannabis en CBD kennen. Er is inderdaad onzekerheid over de meerwaarde en de werkzaamheid van deze middelen ten opzichte van andere meer onderbouwde behandelingen. Dit alles is te bespreken met de patiënt die vaak zijn laatste hoop hierop gevestigd heeft. In het geval van magistraal bereide CBD-olie zijn ook de beperking in therapeutische dosis en de hoge kostprijs in rekening te brengen.
Ondanks een overvloed aan publieke informatie en aanbevelingen, die vaak gesponsord worden door commercieel georiënteerde belangengroepen, en de individuele succesverhalen van patiënten, zijn er **weinig wetenschappelijke argumenten om het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, in het bijzonder CBD-olie, aan te bevelen ten opzichte van andere meer onderbouwde behandelingen die echter niet altijd voldoening geven**.

Algemene bronnen

1 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standpunt cannabis. Utrecht, juni 2018. Bron:https://www.nhg.org/standpunten/nhg-standpunt-cannabis. Geraadpleegd op 27/08/2019.

2 Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Medicinaal gebruik van cannabis (e-learning).

3 van den Elsen G.A.H. et al. Medicinale cannabis. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3629

4 Domus Medica nieuwsbrief. FAGG opent deur voor magistrale bereidingen met cannabidiol. Augustus 2019. Bronhttps://domusmedica.be/actueel/fagg-opent-deur-voor-magistrale-bereidingen-met-cannabidiol. Geraadpleegd op 30/08/2019.

5 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. Bron: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf. Geraadpleegd op 02/09/2019.

6 Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs (VAD). Dossier Cannabis. Bron:https://www.vad.be/illegale-drugs/cannabis. Geraadpleegd op 20/09/2019.

7 SKP Sativex®

8 Association pharmaceutique Belge (APB). Cannabidiol. Août 2019.

9 Bureau voor Medicinale Cannabis. Medicinale cannabis, informatiebrochure voor artsen en apothekers. Bron:https://www.cannabisbureau.nl/arts-en-apotheker/documenten/brochures/2018/11/27/medicinale-cannabis-informatiebrochure-voor-artsen-en-apothekers. Geraadpleegd op 30/08/2019.

10 Asadi-Pooya A. Lennox-Gastaut syndrome : a comprehensive review. Neurological Sciences 2018 Marc, 39(3) : 403-414. DOI:10.1007/s10072-017-3188-y

11 Black N. et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry, published online October 28 2019. DOI: 10.1016/ S2215-0366(19)30401-8

12 Whiting P.F. et al. Cannabinoids for Medical Use. A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Association. June 23/30, 2015. Volume 313, number 24.

13 Bijwerkingen Centrum Lareb. Bron :www.lareb.nl, zoekterm “cannabidiol”.

14 Brown J.D. et al. Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. Journal of Clinical Medicine 2019, 8, 989. DOI:10.3390/jcm8070989

15 Martindale. Cannabidiol. Geraadpleegd op 02/10/2019.

16 Briggs GG and Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 11de editie (elektronische versie). Hoofdstuk Marijuana.

17 Grant KS et al. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. Pharmacol Ther. 2018 Feb;182:133-151. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.014.

18 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Cannabidiol. November 5, 2018.

19 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten FAGG. FAQ Cannabis. 26 April 2019. Bron:https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/speciaal_gereglementeerde_stoffen/verdovende_middelen/faq_cannabis. Geraadpleegd op 02/09/2019.

20 Koninklijk Besluit van 6 september 2017. Bron:http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2017090603&table_name=wet. Geraadpleegd op 02/10/2019.

21 Federale overheidsdienst Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu. FAQ Cannabis. Bron:https://www.health.belgium.be/nl/Faq-cannabis-sativa-cannabidiol-als-of-in-voedingsmiddelen-toegelaten-of-niet. Geraadpleegd op 30/08/2019.

22 Koninklijk Besluit van 11 juni 2015. Bron:http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2015061113&table_name=wet. Geraadpleegd op 02/10/2019.

23 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten FAGG. Omzendbrief nr. 648. Interpretatie van het koninklijk besluit van 11 juni 2015 tot het reglementeren van producten die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten, voor wat betreft grondstoffen voor magistrale bereidingen. 16 Juli 2019. Bron: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/omzendbrief_648_fr_thc_for_web.pdf

24 Vidal. Cannabis thérapeutique: vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. 24 Juillet 2019. Bron:https://eurekasante.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html?id=23604&permalink=cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications&cid=Eml_000582. Geraadpleegd op 02/09/2019.

25 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis legislation in Europe. Bron:http://www.emcdda.europa.eu/publications/adhoc/cannabis-legislation-europe_en. Geraadpleegd op 20/09/2019.

26 Medisch Farmaceutische Kwaliteitszorg. Magistraal voorschrift Olieachtige cannabidioloplossing. Bron:http://www.mfk-qmp.be/nl/content/zoek-formules?title=cbd&field_main_component_nl_tid. Geraadpleegd op 02/09/2019.

27 VanDolah H. et al. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. Mayo Clin Proc. September 2019; 94(9):1840-1851 DOI:10.1016/j.mayocp.2019.01.003

Nieuws

Lezersvraag: mag op een transdermale pleister geschreven worden?

Een lezer stelde aan het BCFI de vraag of **op een transdermale pleister** *(transdermal drug delivery system of TDDS)* **mag geschreven worden**. Dit kan nuttig zijn om de naam van het geneesmiddel, de dosering of de datum van applicatie te verduidelijken. Meestal is het antwoord **neen**. Men plakt beter een strookje kleefpleister op de huid naast de pleister waarop het nodige kan geschreven worden.

Achtergrondinformatie

Een aantal pleisters zijn transparant of vermelden niet duidelijk de naam van het geneesmiddel, noch de dosis. Het is een veilige reflex om de ontbrekende gegevens zichtbaar te maken, maar men schrijft deze beter niet op de transdermale pleister zelf. Inderdaad, alhoewel er weinig onderzoek is gebeurd, raden de meeste producenten het af. Dit wordt echter niet altijd vermeld in de bijsluiters. In het artikel van Durand C. et al. (2012) stelt men dat het schrijven op een TDDS de gereguleerde vrijstelling van het geneesmiddel en zijn werking kan verstoren[1]. Het is ook mogelijk dat de inkt in contact komt met het actieve bestanddeel en daarmee interageert.

Voor meer informatie over ongewenste effecten met geneesmiddelenpleisters verwijzen we naar het artikel van de Folia van september 2012.

Bron

Durand C. et al.*Practical considerations for optimal transdermal drug delivery.*Am J Health-Syst Pharm, Vol 69, 116-124.

Focus

Abnormaal gedrag tijdens de slaap ("complex sleep behaviours") na inname van Z-producten: een zeldzaam ongewenst effect maar mogelijk met ernstige gevolgen.

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft een "*boxed warning*" ingevoerd voor de Z-producten zolpidem (ook op de markt in België), eszopiclon en zaleplon[1,2]. Een "*boxed warning*" (ook "*black box warning*" genoemd) is in de V.S. de meest krachtige waarschuwing over een ongewenst effect in de bijsluiters van geneesmiddelen. De afgelopen decennia zijn er verscheidene meldingen geweest van ernstige, soms fatale verwondingen, veroorzaakt door slaapwandelen of andere ongewone handelingen tijdens de slaap ("*complex sleep behaviours*", bv. autorijden, het bedienen van het gasfornuis, een vuurwapen hanteren en suïcide) na inname van een Z-product. Van de 66 meldingen (20 overlijdens) waren er 61 gerelateerd aan zolpidem. De patiënten waren niet volledig wakker wanneer ze de handelingen uitvoerden en herinnerden zich er meestal niets meer van. Zelfs bij een eerste inname, bij een lage dosering en in monotherapie zijn "*complex sleep behaviours*" vastgesteld. Ze zijn een contra-indicatie voor het opstarten of het verder nemen van Z-producten.

Commentaar van de BCFI-redactie: Het is niet geweten in hoeverre andere risicofactoren zoals mentale stoornis[3] een rol spelen bij "*complex sleep behaviours*" na de inname van een Z-product. Dat de meeste meldingen over zolpidem gaan, is mogelijk te verklaren door de populariteit van dit Z-product in de V.S. In 2018 zijn daar 26,6 miljoen voorschriften voor zolpidem afgeleverd, tegenover "slechts" 2,7 miljoen voorschriften voor eszopiclon en 600.000 voor zaleplon. Ook met zopiclon (op de markt in België maar niet in de V.S.) en met sommige benzodiazepines (voornamelijk triazolam) zijn "*complex sleep behaviours*" beschreven in de literatuur[3-5]. Hoewel het over een zeldzaam ongewenst effect gaat, verdient het aandacht bij het informeren en opvolgen van de patiënt, omdat de gevolgen ernstig kunnen zijn. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking heeft de voorbije tien jaar 8 meldingen ontvangen van slaapwandelen met zolpidem (niet met zopiclon of benzodiazepines), al dan niet met andere activiteiten (bv. handen wassen) en zonder enige herinnering daarna. Het ging enkel om niet-ernstige gevallen.

Specifieke bronnen

1 https://www.jwatch.org/fw115371/2019/05/01/insomnia-drugs-get-boxed-warning-complex-sleep-behaviors

2 https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia

3 Olson LG. Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. Australian Prescriber 2008;31:146-9. https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/hypnotic-hazards-adverse-effects-of-zolpidem-and-other-z-drugs

4 Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-induced complex behaviours. Incidence, mechanisms and management. CNS Drugs 2008;22:1021-36. doi: 10.2165/0023210-200822120-00005

5 Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/z/zopiclon#bijwerkingen

Nieuws

REWIND-studie: cardiovasculair voordeel met dulaglutide in een populatie van type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico, representatief voor de eerste lijn

De REWIND-studie onderzocht de wekelijkse toediening van dulaglutide, een GLP-1-analoog, ten opzichte van placebo bij een populatie van diabetespatiënten met relatief goed gecontroleerde diabetes en met hoog cardiovasculair risico, hetzij door de aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie), hetzij door de aanwezigheid van ≥ 2 cardiovasculaire risicofactoren. De mediane duur van follow-up bedroeg 5,4 jaar. Het primaire eindpunt van de REWIND-studie was een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, infarcten en niet-fatale CVA, en is in grote lijnen identiek aan het eindpunt in de studies met de andere GLP-1-analogen. De resultaten tonen een significant voordeel van dulaglutide op dit primaire eindpunt (Hazard Ratio (HR) = 0,88, met 95% BI van 0,79 tot 0,99; p = 0,026). In absolute waarde blijft de risicoreductie bescheiden (absolute risicoreductie of ARR = 1,4%), met een *Number Needed to Treat* (NNT) van 71: ongeveer 71 patiënten moesten 5,4 jaar behandeld worden om een van de volgende events te voorkomen: cardiovasculair overlijden, niet-fataal infarct of niet fataal CVA.

De REWIND-studie toont een aantal interessante bijzonderheden vergeleken met de eerder gepubliceerde cardiovasculaire veiligheidsstudies met andere GLP-1-analogen. Deze bijzonderheden bieden ook een antwoord op een aantal bedenkingen geformuleerd in de Folia van mei 2019.

- Het gaat hier om een gerandomiseerde studie waarin de superioriteit van dulaglutide ten opzichte van placebo werd onderzocht (en niet om een “non-inferioriteitsstudie”).
- De populatie in de REWIND-studie is representatief voor de eerste lijn (twee derde patiënten in primaire preventie en een derde in secundaire preventie).
- Subgroepanalyse suggereert een daling van het cardiovasculaire risico, zowel in secundaire preventie als in primaire preventie, met een relatief voordeel dat in beide groepen van dezelfde grootte-orde is. Hierin ligt een verschil met de resultaten van andere veiligheidsstudies met de GLP-1-analogen, in het bijzonder LEADER, evenals met de resultaten van een meta-analyse [zie Folia mei 2019].
- De duur van de follow-up is veel langer dan in de andere cardiovasculaire veiligheidsstudies. De REWIND-studie bevestigt voor dulaglutide een voordeel op langere termijn (cardiovasculair voordeel, maar ook op de regeling van de glykemie, het gewicht en de bloeddruk), en toont tezelfdertijd een gunstig veiligheidsprofiel (geen significant verschil wat betreft de ernstige ongewenste effecten).

Het BCFI is van mening dat de REWIND-studie, met een langere follow-up-periode, een aantal interessante nieuwe elementen met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van dulaglutide opleveren: ze toont, op de tot nu toe meest overtuigende wijze, een cardiovasculair voordeel bij een populatie diabetespatiënten die representatief is voor de eerste lijn. Hiermee voegt dulaglutide zich bij de twee andere GLP-1-analogen waarmee op een valide manier een cardiovasculair voordeel in studies werd gezien: liraglutide en albiglutide [zie Folia mei 2019]. Dit voordeel blijft evenwel bescheiden in absolute winst.

Algemene bronnen

- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121–30.

Nieuws

“Programma’s voor gebruik in schrijnende gevallen” (compassionate use programs) en “medische noodprogramma’s” (medical need programs) in België: waar vind ik de informatie?

In de Folia van september 2018 werd, in het kader van “Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar…” gesproken over dergelijke programma’s.

- ***“Programma’s voor gebruik in schrijnende gevallen” (compassionate use programs).*** Een dergelijk programma kan worden opgestart voor niet-vergunde geneesmiddelen, en dit voor patiënten met een chronische of ernstig invaliderende aandoening, of indien geoordeeld wordt dat de aandoening levensbedreigend is en onvoldoende kan worden behandeld met vergunde geneesmiddelen.
- ***“Medische noodprogramma’s” (medical need programs).*** Het gaat daarbij om geneesmiddelen die reeds over een vergunning beschikken, maar niet voor de indicatie die men beoogt. Ook hier dient het te gaan om een aandoening met ernstige impact of een levensbedreigende aandoening, die niet bevredigend behandeld kan worden met een middel dat voor deze indicatie vergund is.

Dergelijke programma’s, met inbegrip van de informatie voor de patiënt voor het geven van zijn/haar geïnformeerde toestemming *(informed consent)*, worden goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en een Commissie voor Medische Ethiek. Ze worden gefinancierd door het bedrijf verantwoordelijk voor het desbetreffende geneesmiddel. Het bestaan van een dergelijk programma kan teruggevonden worden op de website van het FAGG. Vanaf nu zullen wij in onze maandelijkse “Recente informatie” de nieuw goedgekeurde programma’s aankondigen (met link naar de FAGG-website), alsook melden wanneer een programma wordt beëindigd.
Een arts die wenst zijn/haar patiënt(e) in een dergelijk programma op te laten nemen, dient zich te richten tot het verantwoordelijke bedrijf.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie november 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- desfesoterodine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- damoctocog alfa pegol en nonacog beta pegol
- dolutegravir + lamivudine

Nieuwigheden in de oncologie
- binimetinib
- encorafenib

Schrappingen
- levobunolol
- Nizoral® crème
- Sofraline®

Andere wijzigingen
- Terugbetaling van Camcolit®
- Intrekking ranitidine
- Medische noodprogramma's (*medical need*) en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*)

▼: 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

desfesoterodine (Tovedeso®)

Desfesoterodine (**Tovedeso®**, hoofdstuk 7.1.1), is een actieve metaboliet van fesoterodine (Toviaz®). Dit anticholinergicum wordt reeds voorgesteld voor de indicatie overactieve blaas**.** Er bestaan geen specifieke klinische studies met desfesoterodine. De ongewenste effecten en contra-indicaties zijn deze van de anticholinergica.
Het BCFI is van oordeel dat deze molecule geen meerwaarde biedt ten opzichte van fesoterodine of de vele andere anticholinergica voor de behandeling van een overactieve blaas [zie hoofdstuk 7.1.1. in het Repertorium].

Indicatie volgens de SKP: behandeling van de symptomen die kunnen optreden met het overactieve blaassyndroom.

Doeltreffendheid

- Er bestaan geen specifieke klinische studies met desfesoterodine, noch versus placebo, noch versus een actieve comparator.
- De SKP vermeldt enkel de studies uitgevoerd met fesoterodine, waarvan de doeltreffendheid, net als voor de andere anticholinergica, beperkt is en het placebo-effect belangrijk.

Veiligheid

- De ongewenste effecten en de contra-indicaties zijn deze van de anticholinergica.
- Er bestaat een additioneel risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (antidepressiva, antipsychotica…).
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, die nochtans de doelgroep zijn voor deze behandeling.
- Desfesoterodine is een substraat van CYP3A4.[1]

Dosering 1 tablet (3,5 of 7 mg) eenmaal daags.

Kostprijs 18€ per maand, terugbetaald in b!

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

damoctocog alfa pegol (Jivi®▼) en nonacog beta pegol (Refixia®▼)

Damoctocog alfa pegol (**Jivi®▼**, hoofdstuk 2.2.1) is een biosynthetisch analoog van de humane stollingsfactor VIII, met als indicatie de behandeling en de profylaxe van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A die reeds eerder behandeld werden.
Nonacog beta pegol (**Refixia®▼**, hoofdstuk 2.2.1) is een biosynthetisch anloog van de humane stollingsfactor IX met als indicatie de behandeling en de profylaxe van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie B.

Veiligheid

- Overgevoeligheidsreacties en de vorming van factor VIII en IX-neutraliserende antilichamen (remmers) zijn bekende complicaties van de behandeling van hemofilie A en B.
- Damactocog alfa pegol: de meest frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, hoest en koorts.
- Nonacog bèta pegol: de meest frequente ongewenste effecten zijn misselijkheid, jeuk, vermoeidheid en reacties op de injectieplaats. Bij patiënten met risico van diffuse intravasale bloedstolling kan substitutietherapie met factor IX dit risico verhogen.[2,3]

Kostprijs

- Damactocog alfa pegol: van 435 tot 2500€ per flacon, naargelang van het aantal eenheden, terugbetaald in a!
- Nonacog bèta pegol: van 825 tot 3270€ per flacon, naargelang van het aantal eenheden, terugbetaald in a!

dolutegravir + lamivudine (Dovato®▼)

De combinatie **dolutegravir + lamivudine** (**Dovato®▼**( ), hoofdstuk 11.4.3.6) is de eerste goedgekeurde bitherapie voor de volledige aanvangsbehandeling van HIV-1-infectie. De ongewenste effecten en de interacties zijn deze van beide bestanddelen.
Het BCFI is van oordeel dat tritherapie de eerste behandelingsoptie blijft voor HIV-1-infectie. Er zijn onvoldoende gegevens over de doeltreffendheid op langere termijn om een bitherapie als startbehandeling voor te stellen. Bitherapie zou kunnen worden voorgesteld in geval van intolerantie voor sommige actieve bestanddelen van tritherapie, en moet rekening houden met het resistentieprofiel.

Indicatie volgens de SKP: behandeling van HIV-1-infectie bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die minstens 40 kg wegen, zonder gedocumenteerde of klinische vermoede resistentie tegen de klasse van de integrase-inhibitoren of lamivudine.

Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn deze van beide bestanddelen: voornamelijk hoofdpijn, spijsverteringsstoornissen en slapeloosheid (zie ook dolutegravir en lamivudine).
- Net als voor de andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdige infectie met het hepatitis B- of C-virus.
- Dovato® is niet aanbevolen in geval van matige nierinsufficiëntie ( )
- Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 en van P-gp.
- Dovato® mag niet gelijktijdig met antacida, ijzer, calcium of magnesiumsupplementen of multivitaminen worden ingenomen. Het is aanbevolen om deze geneesmiddelen 6 uur vóór of 2 uur na de inname van Dovato® toe te dienen.
- Dovato® kan de plasmaconcentraties van metformine verhogen, een dosisaanpassing van metformine is doorgaans nodig bij het opstarten en het stoppen.
- Dolutegravir: recent vermoeden van verhoogd risico van neuraalbuisdefecten; het gebruik tijdens het eerste zwangerschapstrimester is niet aanbevolen.[4,5]

Dosering 1 tablet per dag

Kostprijs 665€ per maand niet terugbetaald op 1 november 2019

Nieuwigheden in de oncologie

binimetinib (Mektovi®▼) en encorafenib (Braftovi®▼)

Binimetinib (Mektovi®▼) en encorafenib (Braftovi®▼) zijn proteïnekinase-inhibitoren (hoofdstuk 13.7). Ze worden in onderlinge combinatie genomen en hebben als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600 mutatie. De meest frequente ongewenste effecten zijn over het algemeen deze van de antitumorale middelen.

Veiligheid

- De ongewenste effecten en de voorzorgsmaatregelen worden voor de twee bestanddelen samen vermeld: vermoeidheid, haarverlies, gastro-intestinale stoornissen, artralgie, spierpijn, hoofdpijn, huidreacties (waaronder hand-voetsyndroom), loslating van het retinale pigmentepitheel, linkerventrikeldisfunctie, bloedingen, arteriële hypertensie, veneuze trombo-embolieën, interstitiële pneumonie, leverstoornissen, nieuwe primaire maligniteiten.
- Binimetinib is een substraat van P-gp, substraat van CYP1A2 en inductor van CYP1A2.
- Encorafenib is een substraat van CYP3A4. Het zou het risico van QT-verlenging kunnen verhogen en moet voorzichtig gebruikt worden bij lichte leverinsufficiëntie.[6-8]

Kostprijs

- Binimetinib: 5692€ per maand, terugbetaald in
- Encorafenib: 6112€ per maand, terugbetaald in

Schrappingen

levobunolol (Betagan®)

Levobunolol (**Betagan®**, hoofdstuk 16.5.2), een β-blokker in oogdruppels en gebruikt bij glaucoom, is uit de markt genomen. Er zijn andere oftalmologische β-blokkers beschikbaar.

Nizoral® crème

Ketoconazol crème (**Nizoral® crème**, hoofdstuk 15.1.3) is uit de markt genomen. Het bestaat enkel nog als shampoo. Bij oppervlakkige huidmycosen zijn andere azoolderivaten als crème beschikbaar, met een vergelijkbare doeltreffendheid.

Sofraline®

Sofraline®, de associatie van **framycetine** (een antibioticum) en **nafazoline** (een decongestivum), (hoofdstuk 17.3.2.4), is uit de markt genomen. Het gebruik van dergelijke preparaten bij rinitis is af te raden.

Andere wijzigingen

Terugbetaling van Camcolit®

Door de langdurige onbeschikbaarheid van Maniprex®, en bij gebrek aan andere lithiumpreparaten voor bipolaire stoornissen, betaalt het RIZIV sinds 1 november 2019 **Camcolit®** terug in categorie b. Deze maatregel is tijdelijk en eindigt wanneer Maniprex® opnieuw beschikbaar is (zie ook de website van het RIZIV).

Intrekking van ranitidine

Na bevestiging van de aanwezigheid van onzuiverheden (NDMA) in het actieve bestanddeel worden alle specialiteiten en grondstoffen op basis van **ranitidine** nu door de firma's teruggeroepen (zie ook Goed om weten "onbeschikbaarheid van ranitidine").

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (compassionate use) en medische noodprogramma's (medical need)

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Goed om weten van 29/10/2019.
- **Brentuximab vedotin** (**Adcetris®▼,** hoofdstuk 13.6) en **olaparib** (**Lynparza®▼**, hoofdstuk 13.8) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- **Cemiplimab** (**Libtayo®**) en **ipatasertib**, nog niet op de markt, werden goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Om de informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming te verkrijgen, zie de website van het FAGG Adcetris®, ipatasertib, Libtayo® en Lynparza®.

Specifieke bronnen

1 Tovedeso®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

2 Jivi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

3 Refixia®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

4 Dovato®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

5 Med Lett Drugs Ther. 2019 Aug 26;61(1579):134-6

6 Braftovi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

7 Mektovi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

8 New Drugs Binimetinib plus encorafenib, Aust Prescr 2019;42:168–9

Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 25/10/2019

Geneesmiddelenbewaking

Montelukast: rappel van het risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten

Neuropsychiatrische ongewenste effecten zoals abnormale dromen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, angst en agitatie (incidentie geschat tussen 1/100 en 1/1.000), en hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag en obsessief-compulsieve symptomen (incidentie geschat op < 1/10.000), worden reeds meerdere jaren vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van montelukast, een leukotrieenreceptorantagonist. Een recente analyse (2019) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) bevestigt dit risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten met montelukast.[1,2] De analyse toont dat bij een aantal patiënten het mogelijk verband met het geneesmiddel pas laattijdig werd herkend, wat hinderlijk was voor de patiënt.

Bijkomend is er nu ook een signaal van spraakstoornissen (stotteren). In de meeste gevallen ging het hier om kinderen jonger dan 5 jaar. De symptomen traden meestal kort na starten van montelukast op (mediaan: 8 dagen na starten), en verdwenen bij stoppen van de behandeling. De incidentie wordt geschat op < 1/10.000.

Het EMA raadt voorschrijvers en patiënten aan om alert te zijn voor neuropsychiatrische effecten tijdens behandeling met montelukast, en bij optreden van dergelijke reacties de risico-batenverhouding opnieuw te evalueren.

Commentaar van het BCFI
Montelukast wordt gebruikt in de onderhoudsbehandeling van astma, waarbij de plaats eerder beperkt is. Montelukast kan bij de milde vormen van astma in monotherapie een alternatief zijn voor de inhalatiecorticosteroïden (ICS) wanneer deze niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn, maar het effect van montelukast is beperkter dan dit van de ICS. Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kan montelukast er worden aan toegevoegd. [zie ook hoofdstuk 4.1. en 4.1.7. van het Repertorium].

Specifieke bronnen

- EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002087/201807_en.pdf
- Medicines and Healthcare product Regulatory Agency (UK). Montelukast (Singulair): reminder of the risk of neuropsychiatric reactions. Via https://www.gov.uk/drug-safety-update/montelukast-singulair-reminder-of-the-risk-of-neuropsychiatric-reactions (19 september 2019)

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.