

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2023**FOCUS****Substitutiebehandeling bij zwangere, opioïdafhankelijke vrouwen**

In een observationele studie bij zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid gaf substitutiebehandeling met buprenorfine minder kans op neonatale ongewenste effecten dan een substitutiebehandeling met methadon.

Vaccinatie tegen dengue bij reizigers: advies van de Hoge Gezondheidsraad (bijgewerkt op 08/8/2024)

De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen dengue aan bij wie langer dan 4 weken of frequent reist naar hoogrisicogebieden, maar enkel voor degenen die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt. Werkzaamheid, veiligheid en de onzekerheden rond de vaccinatie worden beknopt besproken.

Immunosuppressiva na een orgaantransplantatie: onderhoudsbehandeling en kankerrisico

De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie is complex. Behandelingschema's met mTOR-inhibitoren geven een lager kankerrisico, maar ook een hogere mortaliteit.

Milieu-impact van inhalatoren die gebruikt worden bij astma en COPD

De inhalatoren die gebruikt worden bij astma en COPD hebben een klimaatimpact die beperkt kan worden. In de eerste plaats moet de patiënt de geschikte behandeling krijgen, en in de mate van het mogelijke kunnen we dan voor het minst vervuilende toestel kiezen.

VOOR U GELEZEN**Erenumab versus topiramaat voor migraine profylaxe**

Volgens een studie gesponsord door de fabrikant van erenumab wordt dit monoklonaal antilichaam beter verdragen (primaire eindpunt) dan topiramaat en is het werkzaam (secundair eindpunt) voor de preventie van migraine-aanvallen. Een aantal kanttekeningen worden gemaakt.

NIEUWS**Het Repertorium "editie 2023": update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd**

De jaarlijkse update van een derde en laatste reeks hoofdstukken van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is afgewerkt en online geplaatst. We melden hier de belangrijkste wijzigingen.

Doe mee aan de bevraging van het FAGG over ketoprofen in gelvorm

Het FAGG roept voorschrijvers en apothekers op om deel te nemen aan een bevraging over de kennis van de risico's van ketoprofen in gelvorm.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- norgestimaat + ethinylestradiol (Cibel®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- imlifidase (Idefix®▼)
- lumasiran (Oxlumo®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- trastuzumab deruxtecan (Enhertu®▼)

Homeopathische geneesmiddelen

- Calmedoron®

Terug op de markt

- disulfiram
- propranolol met gereguleerde afgifte 80 mg (Propranolol Teva®)

Nieuwe indicaties

- upadacitinib (Rinvoq®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- codeïne siroop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeïne®)
- tipranavir (Aptivus®)

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

- buprenorfine oplossing voor injectie (Temgesic® inj.)

GENEESMIDDELENBEWAKING**Onbedoelde overdosering paracetamol**

Paracetamol is beschikbaar in heel wat specialiteiten, monopreparaten én combinatiepreparaten, vaak vrij te verkrijgen. Het gelijktijdig innemen van meerdere specialiteiten met paracetamol kan leiden tot een onbedoelde overdosering. Het is daarom belangrijk patiënten te waarschuwen dat ze steeds de samenstelling op de verpakking moeten controleren.

Substitutiebehandeling bij zwangere, opioïdafhankelijke vrouwen

Kernboodschap

- In een observationele studie bij zwangere vrouwen die afhankelijk zijn van sterkwerkende opioïden geeft een substitutiebehandeling met buprenorfine minder kans op neonatale ongewenste effecten dan een substitutiebehandeling met methadon¹.

Waarom is deze studie belangrijk?

- In de context van “opioïdafhankelijkheid” worden opioïden gebruikt zonder een legitieme medische reden, en - áls er een medische aandoening is die een dergelijke behandeling vereist - worden ze gebruikt in doses die veel hoger zijn dan de hoeveelheid die nodig is om de pijn te verlichten. Personen met opioïdafhankelijkheid kopen hun opioïden meestal op de illegale markt, maar soms ook via de arts door het veinzen of overdrijven van somatische problemen of door verschillende artsen te bezoeken om zo aan voorschriften te komen (*medical shopping*)². Als herhaald stoppen met opioïden mislukt, kan de aandoening in sommige gevallen geïnterpreteerd worden als chronische opioïdafhankelijkheid die een substitutiebehandeling rechtvaardigt³.
- Substitutiebehandeling bestaat erin het gebruik van sterkwerkende opioïden (morphine, heroïne,...) te vervangen door gecontroleerd gebruik van methadon of buprenorfine. Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden te verminderen (zie 10.5.3. Middelen bij opioïdafhankelijkheid). Bij zwangere vrouwen die opioïdafhankelijk zijn, wordt substitutiebehandeling sterk aanbevolen⁴⁻⁷. Substitutiebehandeling gaat inderdaad gepaard met een betere prenatale begeleiding, en een lager risico op vroeggeboorte en overdosis, dan wanneer er geen substitutiebehandeling is (zie Folia december 2006)^{1,8}.
- Een substitutiebehandeling bij de moeder kan echter, net zoals de opioïdafhankelijkheid, onttrekkingsverschijnselen veroorzaken bij de pasgeborene, het “neonataal abstinentiesyndroom” (zie Folia december 2006).
- De ‘Mother’-studie, een RCT die in 2010 gepubliceerd is, toonde een grotere perinatale veiligheid bij substitutiebehandeling met buprenorfine dan bij substitutiebehandeling met methadon (zie “+ meer info”)⁹. De ‘Mother’-studie had echter enkele belangrijke beperkingen, en meer gegevens waren nodig om tot een duidelijke conclusie te komen over de superioriteit van buprenorfine. De studie die hier wordt besproken [NEJM, 2022]¹ levert bijkomende gegevens.

De MOTHER-studie (*Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research*) is een RCT die uitgevoerd is bij 175 zwangere opioïdafhankelijke vrouwen. Het effect van substitutiebehandeling met buprenorfine op het optreden van neonataal abstinentiesyndroom werd vergeleken met het effect van substitutiebehandeling met methadon. De kinderen die in utero blootgesteld waren aan buprenorfine kregen minder morphine om de symptomen van dat syndroom te behandelen dan de kinderen die in utero blootgesteld waren aan methadon. Ze moesten ook minder lang behandeld worden en minder lang in het ziekenhuis blijven dan bij toediening van methadon. Beperkingen van deze studie zijn evenwel het kleine aantal proefpersonen, alsook de hoge studie-uitval die groter was in de groep die buprenorfine had gekregen.

Opzet van de studie

- Het betreft een retrospectieve cohortstudie die tussen 2000 en 2018 uitgevoerd is op basis van gegevens van Medicaid (openbare zorgverzekering in de VS). De steekproef omvatte opioïdafhankelijke zwangere vrouwen.
- Het doel van deze studie was het risico op negatieve neonatale en maternale uitkomsten bij een substitutiebehandeling met buprenorfine te vergelijken met het risico bij een substitutiebehandeling met methadon.
- De eindpunten bij de pasgeborene waren neonataal abstinentiesyndroom, vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht. De eindpunten bij de moeder waren keizersnede en ernstige maternale complicaties (mogelijk fatale aandoeningen die veroorzaakt of verergerd worden door de zwangerschap) (zie “+ meer info”).
- De eindpunten werden geanalyseerd bij vrouwen die waren blootgesteld aan opioïden en bij wie de substitutiebehandeling was gestart aan het begin van de zwangerschap (tot week 19 van de zwangerschap) of in de tweede helft van de zwangerschap (vanaf de 20e week van de zwangerschap tot de dag voor de bevalling).
- Er werd gecorrigeerd voor tal van verstoringende factoren (*confounding factors*), zoals de ernst van de afhankelijkheid, comorbiditeiten, de psychische toestand enzovoort.

- Ernstige maternale complicaties waren de ernstige complicaties die binnen de 30 dagen na de bevalling optraden. Ze omvatten acuut hartfalen / acuut leverfalen / acuut nierfalen, myocardinfarct, acute ademnood, diffuse intravasale coagulatie, coma, delirium, cerebrovasculaire stoornissen, longembool, longoedeem, sepsis, shock en astma.
- Bij de kinderen die tijdens de 30 dagen voor de bevalling in utero blootgesteld waren aan een substitutiebehandeling, werd nagegaan of ze een neonataal abstinentiesyndroom vertoonden. De grens voor vroeggeboorte werd op 36 weken gelegd.

Resultaten in het kort

- Het risico op neonataal abstinentiesyndroom was lager bij de kinderen wiens moeder buprenorfine had gekregen dan bij de kinderen wiens moeder methadon had gekregen: 52% versus 69% (relatief risico 0,73; 95% BI van 0,71 tot 0,75).
- In vergelijking met methadon veroorzaakte buprenorfine minder vaak vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht (zie “+ meer info”).
- Er was geen verschil tussen methadon en buprenorfine wat betreft het risico op ernstige maternale complicaties en de noodzaak van een keizersnede (zie “+ meer info”).
- Van de 2 548 372 levend geboren kinderen waren er 10 704 in het begin van de zwangerschap blootgesteld aan buprenorfine en 4 387 aan methadon. In de tweede helft van de zwangerschap waren er 11 272 blootgesteld aan buprenorfine, en 5 056 aan methadon. De blootstelling aan buprenorfine of methadon was ongeveer even groot in het begin van de zwangerschap als in de tweede helft van de zwangerschap: 85% van de vrouwen die aan het begin van zwangerschap buprenorfine namen en 89% van de vrouwen die aan het begin van de zwangerschap methadon namen, namen hetzelfde middel op het einde van de zwangerschap, wat wijst op een goede therapietrouw.
- Subgroepanalyse bij vrouwen met een gedocumenteerde opioïdafhankelijkheid (vrouwen die een diagnostische code voor opioïdafhankelijkheid kregen tussen 90 dagen voor de laatste menstruatie en de dag voor de bevalling: 85% in de buprenorfinegroep en 98% in de methadongroep) toonde vergelijkbare resultaten: neonataal abstinentiesyndroom trad op bij 54,3% van de kinderen wiens moeder buprenorfine hadden gekregen versus 70,1% van de kinderen wiens moeder methadon had gekregen.

- In vergelijking met methadon veroorzaakte een substitutiebehandeling met buprenorfine minder vaak ongewenste effecten bij de pasgeborene:
 - vroeggeboorte: 14% versus 25%; met een relatief risico van 0,58 (95% BI van 0,53 tot 0,62) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,57 (95% BI van 0,53 tot 0,62) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap;
 - *small-for-gestational age babies*: 12% à 13% versus 15%; met een relatief risico van 0,72 (95% BI van 0,66 tot 0,80) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,75 (95% BI van 0,69 tot 0,82) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap;
 - laag geboortegewicht: 8% versus 14%; met een relatief risico van 0,56 (95% BI van 0,50 tot 0,63) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,56 (95% BI van 0,50 tot 0,62) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap.
- Voor het risico op ernstige maternale complicaties was er geen verschil tussen methadon en buprenorfine:
 - keizersnede: 33%; met een relatief risico van 1,02 (95% BI van 0,97 tot 1,08) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 1,03 (95% BI van 0,97 tot 1,09) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap);
 - ernstige maternale complicaties: 3,5%; met een relatief risico van 0,91 (95% BI van 0,97 tot 1,13) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,93 (95% BI van 0,97 tot 1,14) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap.

Bespreking en conclusie

- Deze observationele studie stelt vast dat bij zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, substitutiebehandeling met buprenorfine een minder groot risico geeft op neonatale ongewenste effecten zoals neonataal abstinentiesyndroom, vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht, dan een substitutiebehandeling met methadon.
- Sterke punten van deze studie zijn de grootte van de steekproef en de aandacht voor versturende factoren (*confounding factors*).
- Een beperking van de studie is dat de dosis methadon in 1 innamen per dag werd toegediend, wat niet optimaal is op basis van de farmacokinetische eigenschappen. Methadon wordt bij zwangere vrouwen sneller gemetaboliseerd, en zou daarom in meerdere innamen per dag moeten toegediend worden. De toediening van de dosis in 1 innamen kan de resultaten hebben beïnvloed¹⁰.

- Een andere beperking is dat opioïdafhankelijkheid niet voor alle geïncludeerde patiënten gedocumenteerd was, en dat gold zowel voor de vrouwen die buprenorfine kregen als voor de vrouwen die methadon kregen.
- Op basis van onze bronnen (Lareb, LeCraat, Briggs) gaat methadon gepaard met een laag risico op congenitale afwijkingen en veroorzaakt het bij pasgeborenen vooral een laag geboortegewicht en een neonataal abstinentiesyndroom. Met buprenorfine zijn de symptomen van dat syndroom minder ernstig. Volgens de Amerikaanse richtlijnen kunnen zowel methadon als buprenorfine overwogen worden als substitutiebehandeling⁵.
- Buprenorfine als pijnstiller (Temgesic® of Transtec®) is tien tot honderd keer lager gedoseerd dan buprenorfine gebruikt als substitutiebehandeling (Buvidal® of Subutex®).
- De richtlijnen benadrukken het nut van een multidisciplinaire aanpak en van cognitieve gedragstherapie bij een substitutiebehandeling¹¹.
- Een substitutiebehandeling mag alleen worden gestart door een gespecialiseerde arts (meestal een psychiater) of een huisarts met voldoende kennis en opleiding in dit domein.

Bronnen

- 1 Suarez EA, Huybrechts KF, Straub L, et al. Buprenorphine versus Methadone for Opioid Use Disorder in Pregnancy, N Engl J Med 2022; 387: 2033-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2203318
- 2 DSM- IV p313, https://adere-paris.fr/PDF/DSM-IV_manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf
- 3 Ebpracticenet. Een patiënt met een drugsverslaving in de eerste lijn. Via https://acc-ebpnet.ausysolutions.nl/ebsources/1000?check_logged_in=1
- 4 Committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Obstet Gynecol 2017; 130(2): e81-e94.
- 5 ACOG Committee on Obstetric Practice; American Society of Addiction Medicine. ACOG committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. 2012 (<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy>).
- 6 Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. J Subst Abuse Treat 2008; 35: 245-59.
- 7 Krans EE, Kim JY, Chen Q, et al. Outcomes associated with the use of medications for opioid use disorder during pregnancy. Addiction 2021; 116: 3504-14.
- 8 Krans EE. Neonatal Outcomes after Use of Buprenorphine during Pregnancy. Editorial. N Engl J Med 2022; 387: 2085-6. DOI: 10.1056/NEJMe2212967
- 9 Jones HE, Kaltenbach K, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. 2010; 363: 2320-233. DOI: 10.1056/NEJMoa1005359
- 10 McCarthy JJ. Buprenorphine versus Methadone in Pregnancy, N Engl J Med 2023; 388: 957-958 DOI: 10.1056/NEJMc2300439
- 11 Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. Minerva 2018; 17: 3-7 <https://www.minerva-ebp.be/NL/Article/2152>

Vaccinatie tegen dengue bij reizigers: advies van de Hoge Gezondheidsraad (bijgewerkt op 08/8/2024)

Deze tekst werd bijgewerkt op 08/08/2024 naar aanleiding van de revisie van het advies de Hoge Gezondheidsraad. De wijzigingen zijn :

- (1) leeftijdsgrens voor vaccinatie: 6 jaar of ouder ;
- (2) minimale interval van 6 maanden tussen dengue-infectie en het begin van de vaccinatie ;
- (3) geen noodzaak meer om de twee vaccindoses toe te dienen vóór vertrek.

Dengue is een virale (sub)tropische ziekte overgedragen door muggen. Dengue komt af en toe voor bij reizigers, levensbedreigende complicaties zijn zeer zeldzaam. Alle gevallen in België zijn importgevallen.

De commercialisering van een **vaccin tegen dengue in België (Qdenga®)** heeft geleid tot een **advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR, 9739, april 2023 met revisie juni 2024)**.

De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue aan **bij personen $\geq$ 6 jaar die langer dan 4 weken of frequent reizen naar hoogrisicogebieden, maar enkel voor degenen die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt (minstens 6 maanden vóór de start van de vaccinatie)**. Deze doelgroep is gekozen omdat het risico van ernstig verlopende dengue groter is bij een secundaire infectie. Daarenboven is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue en ook de veiligheid is minder duidelijk.

Er blijven een aantal onzekerheden, onder andere over de real-life bescherming bij reizigers uit niet-endemische gebieden en over de exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes. Anamnese en een risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.

De muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk.

De **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** publiceerde in april 2023 een advies over **vaccinatie tegen dengue (knokkelkoorts) in het kader van reizen**. Dit advies werd bijgewerkt in juni 2024 naar aanleiding van het herziene Position paper van de WHO in mei 2024: Advies 9739 (april 2023, revisie juni 2024).¹ Het **Instituut voor Tropische Geneeskunde** nam de aanbevelingen al op in haar reisadviezen: Wanda voor artsen > Dengue (Engels) en Wanda voor reizigers > Denguevaccinatie.²

Het advies van de HGR volgt op de **commercialisering in maart 2023 van Qdenga®**, het eerste denguevaccin in België, met als **indicatie** de preventie van dengue vanaf de leeftijd van 4 jaar. Qdenga® is een levend verzwakt vaccin met de 4 stammen (serotypes) van het denguevirus (DENV1,2,3 en 4) [zie Repertorium 12.1.1.16].

Dengue: verloop en epidemiologie

Het virus verantwoordelijk voor dengue wordt **overgedragen door Aedes-muggen, die vooral overdag steken**. Dengue komt voor in **(sub)tropische gebieden** (vooral Azië, gevolgd door Latijns-Amerika en Afrika³). De 4 serotypen kunnen co-circuleren, en vele landen zijn hyper-endemisch voor meerdere subtypen. De incidentie nam in de laatste decennia sterk toe (400% toename van 2000 tot 2013³). In 2019 werden 5,2 miljoen gevallen gerapporteerd aan de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Dit is volgens de WGO een forse onderrapportering aangezien de meeste gevallen asymptomatisch zijn. Geschat wordt dat ongeveer 25% van de infecties gepaard gaan met klinische symptomen, in de meeste gevallen milde tot matig ernstige griepachtige verschijnselen. **Een ernstig verloop (gaande tot ernstige bloedingen en orgaanfalen) is zeldzaam** (2 à 5% van de dengue-gevallen, afhankelijk van de bronnen^{4,5}), en treedt vooral op bij een **secundaire infectie**, dit wil zeggen een infectie met een ander denguevirus-serotype dan bij de eerste infectie, en bij kinderen in een endemische setting. Dengue komt af en toe voor bij **reizigers**, het risico op levensbedreigende complicaties is zeer klein. De *travel-related infection rate* bij Europese reizigers in de periode 2015-2019 werd geschat op 2,8 gevallen per 100 000 reizigers globaal en 6,1 gevallen per 100 000 reizigers uit Azië⁶. Alle gevallen in België zijn importgevallen (202 gerapporteerde gevallen in België in 2019, vooral door serotypes DENV1 en DENV2, en vooral na besmetting in Azië, zie Sciensano). Er bestaat geen specifieke antivirale behandeling tegen dengue.

De **muggenwerende maatregelen** blijven ook voor gevaccineerden belangrijk. (Zie wanda voor reizigers > muggenwerende maatregelen) en wanda voor reizigers > insectenwerende middelen (repellents)).

Doelgroepen voor vaccinatie tegen dengue

De HGR beveelt vaccinatie met Qdenga® aan **bij personen vanaf de leeftijd van 6 jaar die langer dan 4 weken of frequent reizen naar hoogrisicogebieden***, én voldoen aan **de volgende criteria**:

- **De persoon heeft in het verleden een dengue-infectie doorgemaakt (minstens 6 maanden vóór de start van de vaccinatie).** De evaluatie gebeurt volgens de HGR vooral op basis van anamnese en risico van eerdere blootstelling (vroegere reizen naar of verblijf in endemisch gebied). De HGR beveelt veralgemeende serologische screening niet aan (onvoldoende specificiteit door kruisreactiviteit met andere flavivirussen). Bij twijfel beveelt de HGR aan om een infectioloog te raadplegen.
- Het schema bestaat uit 2 subcutane injecties (bij voorkeur in de bovenarm nabij de deltaspier) met een interval van minstens 3 maanden. De eerste dosis kan tot 14 dagen vóór vertrek naar een hoogrisicogebied gegeven worden, met de 2de dosis na minstens 3 maanden.

* Wanda.be > Dengue definieert de gebieden waarvoor vaccinatie te overwegen is, als de **donkerst rood gekleurde landen** op de *dengue global consensus map*.

Het advies benadrukt dat de verwachte voordelen en de potentiële ongewenste effecten van Qdenga® en de onzekerheden moeten worden **besproken met de reiziger** (zie verder).

De **prijs** voor 1 dosis bedraagt € 89,70 (**niet terugbetaald**, situatie op 01/06/23).

Over werkzaamheid en veiligheid en de onzekerheden

De werkzaamheid en de risico's van Qdenga® werden beknopt besproken in "Nieuwigheden" in Folia maart 2023. We geven hier enkele details over werkzaamheid, veiligheid en de onzekerheden.⁷⁻¹¹

- De werkzaamheid van Qdenga® werd onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij **kinderen en adolescenten in endemische gebieden** (Latijns-Amerika, Azië/Pacific ; kinderen van 4 tot 16 jaar; n= 19 021; ongeveer 70% was seropositief op moment van vaccinatie). Bij deze populatie geeft het vaccin een **bescherming van 80,2% tegen symptomatische infectie*** (vanaf 1 maand tot 12 maanden na 2^{de} dosis, primair eindpunt) en **van 90,4% tegen hospitalisatie door dengue** (vanaf 1 maand tot 18 maanden na 2^{de} dosis, secundair eindpunt). De bescherming neemt af met de tijd, al bedraagt de bescherming tegen hospitalisatie in het 3^{de} jaar na vaccinatie nog ongeveer 70%. De nood aan een herhalingsinenting wordt momenteel onderzocht.
- *** Symptomatische infectie:** koorts of andere klinische symptomen die volgens de onderzoeker het gevolg waren van dengue, in combinatie met een positieve serotype-specifieke RT-PCR-test.
- **De bescherming is afhankelijk van het serotype, met de hoogste bescherming tegen de DENV-2-stam.** Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid tegen de **DENV-4-stam** te evalueren.
- **De bescherming is ook afhankelijk van de serostatus op moment van vaccinatie.** Bij de personen die **seropositief** waren op moment van vaccinatie (d.w.z. personen die op moment van vaccinatie al een dengue-infectie hebben doorgemaakt) is de bescherming globaal gezien **hoger** dan bij de personen die seronegatief waren op moment van vaccinatie (d.w.z. personen die op moment van vaccinatie nog geen dengue-infectie hebben doorgemaakt). Bij de seronegatieven was er geen bescherming tegen de DENV-3-stam. Er waren bij de seronegatieve gevaccineerden zelfs iets meer hospitalisaties en ernstige denguegevallen door DENV-3 dan in de placebogroep, al was het verschil statistisch niet significant (geringe aantallen). Dit signaal moet evenwel opgevolgd worden. Met een ander vaccin tegen dengue (Dengvaxia®, vergund maar niet gecommmercialiseerd in de Europese Unie) is immers in het 3^{de} jaar na vaccinatie een verhoogd risico van ernstige dengue vastgesteld wanneer de persoon seronegatief was op moment van vaccinatie.
- **De werkzaamheid van Qdenga® bij personen ouder dan 16 jaar is afgeleid uit een immunogeniciteit-studie** bij seronegatieve personen van 18 tot 60 jaar in niet-endemisch gebied: de immuunrespons (gemeten 6 maand na de 2^{de} dosis) was niet-inferieur aan de immuunrespons bij de kinderen en adolescenten uit de hoger vermelde gerandomiseerde studie.⁷ **Er zijn geen studies bij personen ouder dan 60 jaar.**
- **Ongewenste effecten** zijn vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, alsook hoofdpijn, spierpijn, algemeen onwel zijn, zwaktegevoel, koorts.
- **Contra-indicaties** voor vaccinatie met Qdenga® zijn personen met **immunodeficiëntie en immunosuppressie, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven** (SKP). Zie ook Repertorium 12.1. Vaccins > rubriek *Bijzondere voorzorgen > Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie*. Zoals voor andere levende vaccins worden vrouwen best niet zwanger in de maand na vaccinatie (zie Repertorium 12.1. Vaccins > rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*).
- Qdenga® kan gelijktijdig (maar op een andere plaats) toegediend worden als het **vaccin tegen hepatitis A** en het **vaccin tegen gele koorts**. In de studie over gelijktijdige toediening met het gele koorts-vaccin was de immuunrespons tegen het dengue-vaccin

verlaagd, maar de klinische significantie hiervan is niet duidelijk.

Conclusie in verband met de onzekerheden

- Er zijn nog geen gegevens over bescherming bij reizigers, noch over bescherming tegen symptomatische infectie, noch over bescherming tegen hospitalisatie door dengue.
- De exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes en de nood voor een herhalingsinenting moeten nog worden bepaald.
- Anamnese en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen dengue: Qdenga® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Hoge Gezondheidsraad. Advies 9739 – Vaccinatie tegen Dengue. Publicatiedatum: 06/04/23, revisie: 20/06/2024
- 2 Wanda for doctors > Dengue (laatste update 05/07/2024). Wanda voor reizigers > Dengue (laatste update 05/07/2024). Wanda voor reizigers > Denguevaccinatie (laatste update 24/06/2024).
- 3 Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O en Wills B. Dengue. Seminar. *Lancet* 2019;393:350-63 (doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1))
- 4 CDC. Dengue. For Healthcare providers > Clinical presentation (last reviewed: 13/04/23)
- 5 Halstead S en Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *Journal of Travel Medicine* 2019;26:1-15 (doi: [10.1093/jtm/taz062](https://doi.org/10.1093/jtm/taz062))
- 6 Gossner CM, Fournet N et al. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019 *Euro Surveill.* 2022;27(2):pii=2001937. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937>
- 7 Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019;381:2009-19 (doi: [10.1056/NEJMoa1903869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903869))
- 8 Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1423–33 (doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1))
- 9 Wilder-Smith A. Comment. Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. *Lancet* 2020;395: 1402-1404 (doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30603-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30603-6))
- 10 Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022;75:107-117 (doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>)
- 11 European Medicines Agency. EPAR Qdenga®

Immunosuppressiva na een orgaantransplantatie: onderhoudsbehandeling en kankerrisico

De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie bestaat tegenwoordig vaak uit een combinatie van de calcineurine-inhibitor (CNI) tacrolimus, het anti-proliferatief geneesmiddel mycopenolaat mofetil en meestal ook een corticosteroïd. Wijzigingen aan het behandelingschema kunnen echter nodig zijn om verschillende redenen. De CNI ciclosporine en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden bij intolerantie voor respectievelijk tacrolimus en mycopenolaat mofetil.

De mTOR-inhibitoren (sirolimus, everolimus) zijn alternatieven, maar ze worden over het algemeen niet als onderdeel van een initieel immunosuppressief behandelingschema aanbevolen wegens hun ongewenste effecten (bv. vertraagde wondheling).

Het kankerrisico na een orgaantransplantatie stijgt globaal met een factor 2 tot 4. De oorzaak van dit verhoogd kankerrisico is multifactorieel. Immunosuppressie wordt beschouwd als de belangrijkste risicofactor omdat immunosuppressie leidt tot verminderde *immunosurveillance* en immunologische controle van oncogene virale infecties. Er komen dan ook vooral kankers voor waarbij oncogene virussen een rol spelen in de pathogenese, bv. Kaposi-sarcoom, lymfomen, anogenitale kankers, leverkanker. Huidkanker komt ook frequent voor.

Het kankerrisico na een orgaantransplantatie wordt eerder bepaald door de intensiteit en de duur van de immunosuppressieve behandeling dan van de individuele componenten van het behandelingschema. Het is niet duidelijk bewezen dat immunosuppressieve behandelingschema's onderling verschillen in kankerrisico. Er bestaat wel enige evidentie dat behandelingschema's met mTOR-inhibitoren een minder verhoogd risico op kanker geven dan zonder mTOR-inhibitoren. Ze hebben een mogelijke rol bij de secundaire preventie van huidkanker.

Inleiding

De levensverwachting na een orgaantransplantatie is gestegen. Dit is te danken aan evoluties in de immunosuppressieve therapie en verbeteringen in de aanpak van infecties en cardiovasculaire ziekte. Kanker komt hierdoor meer op de voorgrond als belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten na een orgaantransplantatie. In dit artikel bespreken we het kankerrisico van immunosuppressiva die gebruikt worden bij de onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie. Eerst geven we een introductie over de onderhoudsbehandeling die in belangrijke mate van toepassing is voor de transplantatie van verschillende organen.

Onderhoudsbehandeling met immunosuppressiva

Immunosuppressiva hebben na een orgaantransplantatie als doel om afstotingsreacties af te remmen en orgaanafstoting te voorkomen. In de initiële fase na de transplantatie ligt de nadruk op intensieve immunosuppressie om een acute afstotingsreactie te voorkomen. Er wordt gebruikt gemaakt van immunosuppressiva aan hoge doseringen of van de toevoeging van inductietherapie (bv. met antilymfocytair immunoglobulinen of basiliximab). Wanneer de patiënt stabiel is, volgt de **onderhoudsbehandeling** bestaande uit een combinatie van immunosuppressiva met een verschillend werkingsmechanisme. Op deze manier tracht men de effectiviteit van de onderhoudsbehandeling te maximaliseren en de dosis en toxiciteit te beperken.

Geneesmiddelen gebruikt als onderhoudsbehandeling

- **Calcineurine-inhibitoren (CNI):** ciclosporine, tacrolimus
- **Anti-proliferatieve geneesmiddelen:** mycopenolaat mofetil (een prodrug van mycopenolzuur), mycopenolzuur, azathioprine
- **mTOR-inhibitoren:** everolimus, sirolimus
- **Corticosteroïden**

De calcineurine-inhibitoren (CNI) vormen al decennialang de hoeksteen van de behandeling. In de **huidige klinische praktijk** bestaat de combinatie vaak uit de CNI tacrolimus, het anti-proliferatief geneesmiddel mycopenolaat mofetil en meestal ook een corticosteroïd¹. De CNI ciclosporine en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine worden bijvoorbeeld gebruikt bij intolerantie voor respectievelijk tacrolimus en mycopenolaat mofetil.

De CNI ciclosporine kan gebruikt worden bij ongewenste effecten van tacrolimus zoals neurotoxiciteit, diabetes en gastro-intestinale ongewenste effecten.

Het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine kan gebruikt worden bij ongewenste effecten van mycofenolaat mofetil zoals **gastro-intestinale toxiciteit**. Bij zwangerschap of een kinderwens gebruikt men azathioprine als anti-proliferatief geneesmiddel, gezien mycofenolzuur een teratogeen effect heeft.

Dosisreducties van mycofenolaat mofetil als gevolg van gastro-intestinale ongewenste effecten zijn geassocieerd met meer afstotingsreacties. In plaats van dosisreducties van mycofenolaat mofetil, kan mycofenolzuur geprobeerd worden.

De mTOR-inhibitoren zijn alternatieven voor CNI's en anti-proliferatieve geneesmiddelen, maar ze worden over het algemeen niet aanbevolen als onderdeel van het initieel immunosuppressief behandelingschema wegens ongewenste effecten (bv. vertraagde wondheling, meer acute afstoting)¹. De conversie van een CNI naar een mTOR-inhibitor in een latere fase van de immunosuppressie is een strategie om irreversibele **nefrotoxiciteit** gerelateerd aan het langdurig gebruik van CNI te voorkomen. Daarnaast bestaat er enige evidentie dat de mTOR-inhibitoren een minder verhoogd risico op kanker geven. Ze hebben echter ongewenste effecten die frequent leiden tot stopzetten van de behandeling (zie verder). Deze geneesmiddelen kunnen ook gebruikt worden ter vervanging van mycofenolaat mofetil bij **gastro-intestinale toxiciteit**.

mTOR-inhibitoren in de context van de nierfunctie

Om nefrotoxiciteit door CNI's te beperken, kan een CNI in een latere fase van de immunosuppressie vervangen of gecombineerd worden met een mTOR-inhibitor in een schema met mycofenolzuur ± een corticosteroid. Indien een mTOR-inhibitor gecombineerd wordt met een CNI, wordt aanbevolen te werken met een laaggedoseerd CNI. mTOR-inhibitoren zijn alleen niet nefrotoxisch, maar ze kunnen de nefrotoxiciteit van CNI's wel verergeren.

Om de nier te sparen, kan men ook anti-proliferatieve geneesmiddelen vervangen door een mTOR-inhibitor in combinatie met een laaggedoseerd CNI bij patiënten met een niertransplantaat. De bewijskracht voor deze strategie is echter laag.

mTOR-inhibitoren als vervanging van mycofenolzuur bij intolerantie

Bij intolerantie voor mycofenolzuur, kan een schema met een mTOR-inhibitor in combinatie met een laaggedoseerd CNI ± een corticosteroid aanbevolen worden.

Wijzigingen aan het immunosuppressief behandelingschema kunnen nodig zijn bij complicaties zoals ongewenste effecten van de CNI's, vroegtijdig falen van het getransplanteerde orgaan, chronische afstotingsreacties, infecties en een diagnose van kanker. Ook bij een kinderwens of tijdens een zwangerschap kunnen wijzigingen nodig zijn (zie Repertorium: rubriek zwangerschap en borstvoeding).

De ongewenste effecten en geneesmiddeleninteracties van de immunosuppressiva gebruikt bij transplantatie worden besproken in het Repertorium. De CNI's en mTOR-inhibitoren hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge en vereisen therapeutische drug monitoring.

Immunosuppressiva als oorzaak van kanker na orgaantransplantatie

Immunosuppressiva verminderen het vermogen van het immuunsysteem om afwijkende cellen te detecteren en elimineren ("**immunosurveillance**") en verhogen vooral de incidentie van **kankers gerelateerd aan virale infecties**. Zo kan het Epstein-Barr virus aanleiding geven tot Post-Transplantaat Lymfoproliferatieve ziekte (PTLD). PTLD zijn verschillende vormen van lymfomen die kunnen optreden na een transplantatie. Verder kan het humaan herpesvirus 8 aanleiding geven tot Kaposi-sarcoom, het humaan papillomavirus tot anogenitale kankers en hoofd- en halskanker, en de hepatitis B en C virussen tot leverkanker. Daarnaast hebben sommige immunosuppressiva zoals de CNI's en azathioprine een carcinogeen effect onafhankelijk van hun immunosuppressieve werking. Mycofenolzuur en de mTOR-inhibitoren hebben daarentegen antitumorale eigenschappen. De mTOR-inhibitoren worden ook hooggedoseerd in de oncologie gebruikt.

De bijdrage van elk immunosuppressivum aan het risico op kanker is niet eenvoudig te bepalen. Patiënten krijgen een combinatie van verschillende immunosuppressiva in verschillende doseringen op verschillende momenten in de loop van de behandeling.

Epidemiologie van kanker na orgaantransplantatie

In de literatuur wordt vaak verwezen naar een zéér grote Amerikaanse studie uit 2011 waar men gegevens over kanker na transplantatie is beginnen te verzamelen vanaf 1987². De immunosuppressieve therapie maar ook andere aspecten zijn over de jaren

uiteraard geëvolueerd op verschillende vlakken. De studie vond dat het risico op eender welke kanker verdubbelt bij patiënten die een nier-, lever-, hart- of longtransplantatie hebben ondergaan, vergeleken met de algemene populatie. Andere studies wijzen op een globale stijging met een factor 2 tot 4^{2,3}. Het globaal risico ligt in dezelfde grootteorde voor alle types orgaantransplantatie³, maar de incidentie voor specifieke kankers varieert^{2,3}.

Het risico op kanker is verhoogd voor de meeste kankers, maar zoals eerder vermeld, het meest voor kankers waarbij (latente) virussen een rol spelen in de pathogenese. In de Amerikaanse studie bekeek met ook kankers die niet gerelateerd waren aan virale infecties apart. In die categorie (zoals gedefinieerd door de auteurs) was het risico het hoogst voor kanker van de lip en huidkanker. Het risico op prostaatkanker en borstkanker was in de Amerikaanse studie en in andere studies niet verhoogd.

Vlak voor de eeuwwisseling werden nieuwe immunosuppressiva geïntroduceerd. Op basis van o.a. minder acute afstoting werd de CNI ciclosporine in belangrijke mate vervangen door de CNI tacrolimus, en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine door mycofenolaat mofetil. Een aantal nationale studies uit verschillende landen met langetermijngegevens bekeek recent het risico op kanker na een orgaantransplantatie voor en na deze periode. De resultaten waren niet eenduidig⁴⁻⁷.

Kankerrisico: verschillen tussen immunosuppressiva

De beschikbare literatuur over de bijdrage van elk immunosuppressivum op het risico van kanker na een orgaantransplantatie is complex en geeft tegenstrijdige resultaten. Het gaat om een actief onderzoeks domein. Globaal concluderen meerdere auteurs dat er geen duidelijk bewijs is voor onderlinge verschillen tussen immunosuppressieve behandelingschema's voor het risico op kanker^{8,9}. Het risico op kanker lijkt vooral afhankelijk van de **duur en de intensiteit van de immunosuppressie** en niet van de individuele immunosuppressiva binnen een behandelingschema. Kleine verschillen die eventueel zouden bestaan worden opgeheven door grotere effecten van andere gekende risicofactoren zoals roken, een onderliggende nieraandoening of kanker in de voorgeschiedenis⁹. Zonder volledig te willen zijn, proberen we hier een kort overzicht te geven van recente systematische reviews die het kankerrisico van immunosuppressiva onderzoeken. Er werden vooral reviews over niertransplantatie geselecteerd omdat er voor deze indicatie de meeste gegevens beschikbaar zijn.

Een recente review van 11 studies (9 RCT's) onderzocht het globaal risico op kanker en huidkanker voor behandelingschema's met en zonder tacrolimus¹⁰. De auteurs vonden een verhoogd risico voor beide eindpunten in de groep met **tacrolimus**, vooral vergeleken met de mTOR-inhibitor **sirolimus**. Er was **geen verschil** in kankerrisico tussen de CNI **tacrolimus** en de CNI **ciclosporine**. Deze vergelijking werd in de meeste studies onderzocht. In eerder onderzoek dat tacrolimus vergeleek met ciclosporine waren de resultaten tegenstrijdig. De meeste studies waren volgens de auteurs van hoge kwaliteit. De gemiddelde duur van follow-up van 35 maand (range: 12-120 maand), was echter kort om de ontwikkeling van maligniteiten te onderzoeken.

Er is veel aandacht voor een strategische aanpak om nefrotoxiciteit door langdurig gebruik van CNI's te beperken. In de eerste fase van de onderhoudsbehandeling, wanneer het risico op acute afstoting het hoogst is, wordt een CNI gegeven. Na deze fase wisselt men de CNI om met een mTOR-inhibitor. Studies naar het voordeel van deze aanpak zijn tegenstrijdig. Een recente review van 29 RCT's bij niertransplantatie concludeerde dat **conversie van een CNI naar een mTOR-inhibitor** resulteerde in een lagere incidentie van kanker en een betere functie van het getransplanteerde orgaan¹¹. Meer patiënten (20 à 40%) stopten echter met de behandeling door ongewenste effecten van de mTOR-inhibitoren zoals meer acute afstoting, infecties, proteïnurie, leukopenie, acne en orale ulcera. In een review van RCT's uit 2014 was het risico op kanker ook lager met de mTOR-inhibitor sirolimus vergeleken met behandelingen zonder sirolimus, maar de **mortaliteit was onverwacht hoger** in de sirolimus-groep¹². Dit was zowel het geval in studies waarbij sirolimus een onderdeel was van het initiële behandelingschema als in "conversie-studies". De hogere mortaliteit was vooral geassocieerd aan cardiovasculaire ziekte en infecties. Er bestaat wel enige evidentie voor de conversie van een CNI naar sirolimus versus het verderzetten van een CNI-gebaseerde behandeling voor de secundaire preventie van huidkanker zonder dat dit waarschijnlijk de mortaliteit verhoogt^{13,14}.

Een Cochrane review van RCT's vergeleek de werkzaamheid en veiligheid tussen de anti-proliferatieve geneesmiddelen **mycofenolzuur** en **azathioprine** als primair immunosuppressivum na een niertransplantatie¹⁵. Er werd voor het eindpunt maligniteit geen statistisch significant verschil gevonden. De kwaliteit van evidentie was echter zeer laag waardoor er geen robuuste conclusies mogelijk waren.

Een meer recente review van RCT's en observationele studies bij transplantaties van verschillende organen vergeleek het kankerrisico van een behandelingschema **met en zonder mycofenolaat mofetil**¹⁶. De 3 controle-groepen werden behandeld met azathioprine, mTOR-inhibitoren en geen "add-on" behandeling (dus alleen een CNI ± een corticosteroïd). Er was geen verschil tussen mycofenolaat en mTOR-inhibitoren. Het risico op kanker was lager met mycofenolaat mofetil dan met azathioprine, maar niet wanneer de analyse alleen met RCT's werd uitgevoerd. Meer specifiek was het risico lager voor huidkanker, PTLD en vaste tumoren. Het globaal risico op

kanker was ook lager met mycofenolaat mofetil dan geen “add-on” behandeling. Dit laatste suggereert dat mycofenolaat mofetil mogelijk beschermend werkt binnen een CNI-gebaseerde behandeling. Van de 12 geïncludeerde RCT's hadden volgens de auteurs 8 RCT's een laag risico op bias. De meerderheid van de 28 geïncludeerde observationele studies was volgens de beoordeling van de auteurs van voldoende kwaliteit.

Een andere review van observationele studies onderzocht specifiek het risico op huidkanker na een orgaantransplantatie en vond voor **azathioprine** een hoger risico op plaveiselcelcarcinoom, vergeleken met behandelingschema's zonder azathioprine¹⁷.

Deze bevinding wordt ondersteund door het werkingsmechanisme van azathioprine, wat leidt tot een synergistisch mutageen effect als gevolg van een verhoogde fotosensibiliteit van de huid voor UV-A licht en een opstapeling van metaboliëten in DNA¹⁷.

Corticosteroïden maken vaak deel uit van een immunosuppressief behandelingschema na een orgaantransplantatie. Dit is vooral belangrijk kort na een transplantatie wanneer het risico op acute afstoting het hoogst is. Het chronisch gebruik van corticosteroïden is geassocieerd met belangrijke ongewenste effecten zoals metabole veranderingen. Een Cochrane review onderzocht het stoppen of zelfs het niet opstarten van corticosteroïden versus het verderzetten ervan na een niertransplantatie. De auteurs vonden een hoger risico op acute afstoting maar geen verschil in complicaties zoals infecties en maligniteit. De auteurs wijzen op de nood aan prospectieve studies van langere duur¹⁸.

Conclusie

De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie bestaat gewoonlijk uit een combinatie van 2 of 3 immunosuppressiva. Wijzigingen aan de behandeling kunnen nodig zijn om meerdere redenen. Het is niet duidelijk bewezen met welk immunosuppressief behandelingschema het kankerrisico na een orgaantransplantatie het minst verhoogd is. Het risico op kanker lijkt vooral afhankelijk te zijn van de duur en de intensiteit van de immunosuppressie. Er bestaat enige evidentie voor een minder verhoogd kankerrisico met de mTOR-inhibitoren, vooral in de secundaire preventie van huidkanker. De ongewenste effecten van de mTOR-inhibitoren leiden echter frequent tot het stopzetten van deze geneesmiddelen.

Bronnen

- 1 Nelson, J., et al., *Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary*. *Pharmacotherapy*, 2022. 42(8): p. 594-598.
- 2 Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. *Jama*, 2011. 306(17): p. 1891-901.
- 3 Chapman, J.R., A.C. Webster, and G. Wong, *Cancer in the transplant recipient*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(7).
- 4 Friman, T.K., et al., *Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland*. *Int J Cancer*, 2022. 150(11): p. 1779-1791.
- 5 Blosser, C.D., G. Haber, and E.A. Engels, *Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period*. *Kidney Int*, 2021. 99(6): p. 1430-1438.
- 6 Piselli, P., et al., *Variation in Post-Transplant Cancer Incidence among Italian Kidney Transplant Recipients over a 25-Year Period*. *Cancers (Basel)*, 2023. 15(4).
- 7 O'Neill, J.P., et al., *Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group*. *Clin Transplant*, 2019. 33(10): p. e13669.
- 8 Sprangers, B., et al., *Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network*. *Clin Kidney J*, 2018. 11(3): p. 315-329.
- 9 Cheung, C.Y. and S.C.W. Tang, *An update on cancer after kidney transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2019. 34(6): p. 914-920.
- 10 Wang, L., et al., *Carcinogenicity risk associated with tacrolimus use in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. *Transl Androl Urol*, 2022. 11(3): p. 358-366.
- 11 Zeng, J., et al., *Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Front Immunol*, 2021. 12: p. 663602.
- 12 Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *BMJ*, 2014. 349: p. g6679.
- 13 Euvrard, S., et al., *Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation*. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 329-39.
- 14 Karia, P.S., et al., *Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer*. *JAMA Dermatol*, 2016. 152(5): p. 533-40.
- 15 Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. Cd007746.
- 16 Hirunsatitpran, P., et al., *Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis*. *Br J Clin Pharmacol*, 2022. 88(2): p. 476-489.

- 17** Jiyad, Z., et al., *Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis* Am J Transplant, 2016. 16(12): p. 3490-3503.
- 18** Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016(8): p. Cd005632.

Milieu-impact van inhalatoren die gebruikt worden bij astma en COPD

De **inhalatoren** die gebruikt worden bij astma en COPD kunnen een belangrijke **bron van broeikasgassen** zijn en bijdragen tot de klimaatverandering.

De **behandeling** en het **toestel** moeten **gekozen worden op basis van de behoeften en de kenmerken van de patiënt**. Vervolgens verdient het aanbeveling om **waar mogelijk te kiezen voor een toestel met weinig klimaatimpact**.

Het BCFI vermeldt nu bij de specialiteiten in het Repertorium welke de meest vervuilende gassen bevatten.

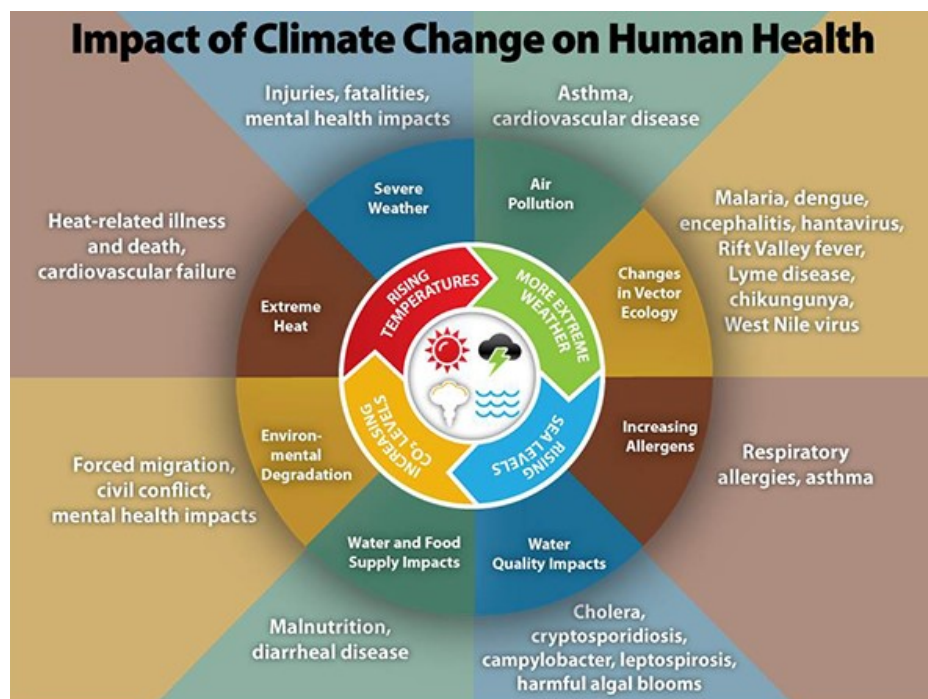
Gezondheidsrisico's van de klimaatverandering

De laatste jaren kunnen we niet meer om de problemen van de klimaatverandering heen. Ze maken deel uit van ons dagelijks leven en zetten ons ertoe aan om onze levensstijl aan te passen.

De medische wereld heeft hier een grote rol in te spelen.

Eenzijds beïnvloedt de klimaatverandering de gezondheid van de mens. Volgens de Wereldorganisatie voor huisartsgeneeskunde (WONCA)¹ en de Lancet² heeft de klimaatverandering al **zichtbare gevolgen** voor de gezondheid van de mens: **toename van de cardiovasculaire en respiratoire morbiditeit en mortaliteit, van infectieziekten, van ondervoeding en verslechtering van de psychische gezondheid** (zie ook onderstaande grafiek).

De WGO doet trouwens een oproep om dringend actie te ondernemen³ om onze gezondheid te beschermen.



<https://www.cdc.gov/climateandhealth/effects/>

Anderzijds heeft de **medische activiteit** een **negatieve invloed op het klimaat**. Volgens het rapport van de Lancet 'Countdown on health and climate change' was de gezondheidssector in 2017 **verantwoordelijk voor 4 tot 6% van de uitstoot van broeikasgassen** (ongeveer 2 gigaton CO₂), vooral als gevolg van de toeleveringsketen (productie, transport en behandeling van goederen en diensten, waaronder geneesmiddelen)^{2,4,5}.

Wat kunnen we op ons niveau doen op die impact te beperken?

In dit artikel bespreken we meer specifiek de milieu-impact van inhalatoren die gebruikt worden bij astma en COPD.

Impact van inhalatoren op de klimaatverandering

De werkzame stof in inhalatoren kan op verschillende manieren afgeleverd worden.

Bij **oplossingen of suspensies voor inhalatie** in een spuitbus onder druk wordt de werkzame stof afgegeven in de vorm van een met verneveling gecreëerde aerosol. Die verneveling gebeurt met behulp van **drijfgassen of van mechanische energie**.

Bij **poeders voor inhalatie** wordt de aerosol gecreëerd door de kracht van de **inademing van de patiënt**.

De **CO₂-voetafdruk** van de verschillende vormen van aandrijving is als volgt, met vergelijkbare voorbeelden:

- **< 1 kg CO₂ per inhalator** voor **poeders voor inhalatie** en **aerosols met mechanische afgifte** (Respimat®)
- **1-20 kg CO₂ per inhalator** voor **dosisaerosols** die het drijfgas **HFA134a** bevatten, wat overeenkomt met een **traject van 50 tot 120 km** met een dieselauto.
- **> 20 kg CO₂ per inhalator** voor **dosisaerosols** die het drijfgas **HFA227ea** bevatten of **HFA134a in grote hoeveelheden**, wat overeenkomt met een **traject van 185 km** met een dieselauto.^{6,7}

Op basis van die gegevens is het aan te bevelen om **de voorkeur te geven aan poederinhalators of toestellen met mechanische afgifte**.

De toestand van de patiënt maakt echter niet altijd een keuze mogelijk. Om poederinhalators correct te gebruiken, moet de patiënt krachtig inademen. Dat is niet altijd mogelijk, vooral bij oudere mensen of mensen met een gestoorde ademhalingsfunctie, of bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Bovendien zijn niet alle bronchodilatatoren en inhalatiecorticosteroiden beschikbaar in de meest ecologische vormen.

Tabel met inhalatoren volgens hun ecologische impact (situatie op 26 mei 2023)

	< 1 kg CO ₂ per inhalator	1-20 kg CO ₂ per inhalator	> 20 kg CO ₂ per inhalator
Kortwerkende bèta 2-mimetica (SABA's)			
salbutamol	Novolizer Salbutamol	Airomir Autohaler	Ventolin
Langwerkende bèta 2-mimetica (LABA's)			
formoterol	Foradil Formagal Novolizer Formoterol	Formoair	
indacaterol	Onbrez		
olodaterol	Striverdi Respimat		
salmeterol	Serevent Diskus	Serevent Evohaler	
Kortwerkende anticholinergica (SAMA's)			
ipratropium		Atrovent HFA	
Langwerkende anticholinergica (LAMA's)			
aclidinium	Bretaris Genuair		
glycopyrronium	Seebri Breezhaler		
tiotropium	Spiriva Respimat Spiriva Handihaler Srivasso Handihaler		
umeclidinium	Incruse Ellipta		
SAMA + SABA			
ipratropium + fenoterol		Duovent HFA	
LAMA + LABA			
aclidinium + formoterol	Duaklir Genuair		
glycopyrronium + indacaterol	Ultibro Breezhaler		
tiotropium + olodaterol	Spiolto Respimat Yanimo Respimat		
umeclidinium + vilanterol	Anoro Ellipta		
Inhalatiecorticoiden (ICS)			
beclometason		Qvar Autohaler	
budesonide	Budesonide Easyhaler Miflonide Breezhaler Novolizer Budesonide		
fluticason	Flixotide Diskus	Flixotide dosisaerosol	

	< 1 kg CO ₂ per inhalator	1-20 kg CO ₂ per inhalator	> 20 kg CO ₂ per inhalator
LABA + ICS			
formoterol + budesonide	Airbufo Forspiro Bufomix Easyhaler Symbicort Turbohaler		Symbicort dosisaerosol
formoterol + beclometason	Inuvair Nexthaler	Inuvair dosisaerosol	
formoterol + fluticason			Flutiform
indacaterol + mometason	Aectura Breezhaler		
salmeterol + budesonide	Zephyrus		
salmeterol + fluticason	Aiflusal Forspiro Flutisamix Easyhaler Seretide Diskus	Flutisacombi Seretide dosisaerosol	
fluticason + vilanterol	Relvar Ellipta		

LABA + LAMA + ICS			
formoterol + glycopyrronium + budesonide		Trixeo Aerosphere	
formoterol + glycopyrronium + beclometason	Trimbow Nexthaler	Trimbow dosisaerosol	
indacaterol + glycopyrronium + mometason	Enerzair Breezhaler		
vilanterol + umeclidinium + fluticason	Trelegy Ellipta		

Als we de invloed van de gebruikte behandelingen op het klimaat willen beperken, moeten we er in de eerste plaats op toezien dat de aandoeningen en de symptomen van de patiënt onder controle zijn, en dus **dat de patiënt een behandeling krijgt die geschikt is voor zijn aandoening** en dat hij die juist gebruikt.

Vervolgens kunnen we, indien mogelijk, **het meest ecologische toestel kiezen**

Conclusie

Ook de medische wereld moet zich aanpassen aan de uitdagingen waar de klimaatverandering mee gepaard gaat.

Voortaan zal het BCFI in zijn publicaties informeren over de klimaatimpact van geneesmiddelen wanneer er relevante gegevens beschikbaar zijn. Waar mogelijk zullen we daarbij praktische tips geven.

De inhalatoren die gebruikt worden bij zeer frequente aandoeningen hebben een klimaatimpact die beperkt kan worden. In de eerste plaats moet de patiënt de geschikte behandeling krijgen, en in de mate van het mogelijke kunnen we dan voor het minst vervuilende toestel kiezen.

Bronnen

- 1 Declaration calling for family doctors of the world to act on planetary healthWONCA September 2019.
- 2 The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. Lancet 2021; 397: 129-70.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932290-X>
- 3 <https://www.who.int/news/item/06-04-2022-who-urges-accelerated-action-to-protect-human-health-and-combat-the-climate-crisis-at-a-time-of-heightened-conflict-and-fragility>
- 4 Décarboner la santé pour soigner durablement. TSP Santé 2021
- 5 L'empreinte climatique du secteur de la santé. Health Care Without Harm. Rapport vert numéro 1. September 2019.
- 6 KISS: Green Inhaler Prescribing. NB Medical Education Feb 2021.
- 7 Asthma inhalers and climate change. NICE Guidance ng80. Maart 2021.

Erenumab versus topiramaat voor migraine profylaxe

Kernboodschap

Een studie gesponsord door de producent van erenumab, vergeleek dit monoklonaal antilichaam met topiramaat voor migraine profylaxe bij patiënten met ernstige migraine. Erenumab werd beter verdragen en was werkzamer dan topiramaat. Erenumab wordt in België enkel terugbetaald als minstens 3 andere profylactische middelen gefaald hebben. Topiramaat wordt enkel terugbetaald als de bèta-blokker propranolol gefaald heeft.

Deze eerste rechtstreeks vergelijkende studie tussen de nieuwe profylactische antimigrainemiddelen is interessant, maar bevat een aantal beperkingen waardoor het te vroeg is om hierop het beleid af te stemmen. Onafhankelijke studies zijn zeker wenselijk.

Waarom is deze studie belangrijk?

- In het Folia-artikel over de monoklonale antilichamen voor migraine profylaxe (augustus 2021) schreven we dat we de mogelijke meerwaarde van de anti-CGRP monoklonale antilichamen (erenumab, galcanezumab en fremanezumab) ten opzichte van andere profylactische medicatie niet konden inschatten wegens gebrek aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek. Een recent overzichtartikel van Geneesmiddelenbulletin¹ vermeldt een gerandomiseerde studie (HER-MES)² die gesponsord werd door de producent van erenumab. In dit artikel nemen we de resultaten van de studie verder onder de loep.

Opzet van de studie

- HER-MES is een dubbelblinde, dubbel placebo, gerandomiseerde, vergelijkende klinische studie, uitgevoerd in Duitse onderzoekscentra en gesponsord door de producent van erenumab.
- Personen kwamen in aanmerking voor de studie als ze tussen 18 en 65 jaar oud waren en minstens een jaar migraine hadden (met of zonder aura) met minstens 4 migrainedagen per maand. Patiënten die nog nooit medicatie voor migraine profylaxe genomen hadden, mochten deelnemen, evenals patiënten bij wie een behandeling met metoprolol, propranolol, amitriptyline of flunarizine gefaald had of niet in aanmerking kwam. Ze mochten echter voordien nog geen topiramaat, valproaat, botulinetoxine, of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) medicatie genomen hebben. Andere exclusiecriteria waren o.a. een voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire aandoeningen, majeure psychiatrische stoornis (bv. schizofrenie) en suïcidale ideaties/gedrag.
- Primair eindpunt was het percentage patiënten dat de behandeling met erenumab (subcutaan om de vier weken, dosering 70 of 140 mg) of topiramaat oraal (startdosering 25 mg/d, opgetitreerd tot 50 à 100 mg/d over maximaal 6 weken) stopzette tijdens de dubbelblinde studie (24 weken). Secundair eindpunt was het percentage patiënten met respons, gedefinieerd als een daling van $\geq 50\%$ in het aantal maandelijkse migrainedagen in de laatste drie maanden.

Resultaten in het kort

- De studie includeerde 777 patiënten (86% vrouwen, gemiddelde leeftijd 41 jaar) met gemiddeld 10,4 migrainedagen ($11\% \geq 15$) per maand. Bijna 6 op de 10 deelnemers (59%) hadden nog nooit eerder profylactische migrainemedicatie genomen.
- Het risico van stopzetten van de medicatie door ongewenste effecten (primair eindpunt) lag beduidend hoger met topiramaat (39%) dan met erenumab (11%). Bij topiramaat waren paresthesieën de voornaamste aanleiding om te stoppen (10%), bij erenumab was dit vermoeidheid (2%). Ook rapporteerden meer patiënten ongewenste effecten met topiramaat dan met erenumab. Ernstige ongewenste effecten traden in beide groepen zelden op en er waren geen overlijdens.
- Erenumab gaf bij meer deelnemers therapierespons (secundair eindpunt) dan topiramaat: 55% versus 31% van de patiënten bereikte dit eindpunt in de laatste drie studiem maanden.

- De startdosis bedroeg 25 mg voor topiramaat en deze werd opgetitreerd over maximaal zes weken. Aan het eind van de titratieperiode nam 75% van de deelnemers een dagelijkse dosis van 100 mg, 8% nam 75 mg/d en 7% nam 50 mg/d (gemiddelde dagdosis 92 mg). Voor erenumab beslisten de onderzoekers welke patiënten een startdosis van 70 mg dan wel van 140 mg moesten krijgen. Ruim een op vier patiënten kreeg meteen 140 mg. Van de deelnemers die een startdosis van 70 mg erenumab kregen, werd bij 42% de dosis verhoogd tot 140 mg.
- De follow-up na 24 weken bedroeg 95%.
- Na 6 weken (einde titratieperiode voor topiramaat) had 26,6% van de patiënten in de topiramaatgroep de behandeling al gestopt, versus 8,3% in de erenumabgroep. In de laatste drie studiem maanden nam 89,2% van de patiënten in de erenumabgroep nog steeds de studiemedicatie, versus slechts 62,4% van de patiënten in de topiramaatgroep (RR stopzetten behandeling erenumab vs topiramaat 0,27 (95% BI 0,20 tot 0,37)).
- Het aantal migrainedagen in de laatste drie studiem maanden was minstens gehalveerd bij 55,4% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar erenumab, versus bij 31,2% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar topiramaat (RR 1,78 (95% BI 1,50 tot 2,11)).
- 81,2% van de patiënten die topiramaat namen, rapporteerde ongewenste effecten, versus 55,4% met erenumab. Paresthesieën gaven het vaakst aanleiding tot het stopzetten van topiramaat (ca. 10 % van de patiënten), gevolgd door aandachtsstoornis en negatieve effecten op de stemming. Met erenumab was de vaakst aangehaalde reden om te stoppen vermoeidheid (ca. 2%). Ernstige ongewenste effecten traden op bij 0,3% van de patiënten met erenumab versus bij 0,5% met topiramaat.

Beperkingen van de studie

- Het aantal patiënten dat de behandeling met topiramaat stopzette door ongewenste effecten (primair eindpunt in deze studie) bedroeg 39%, meer dan twee keer zoveel als de 18% waarvan de auteurs uitgingen bij het berekenen van de steekproefgrootte op basis van eerder onderzoek. Dat de dosis van topiramaat over hoogstens 6 weken mocht opgebouwd worden en dosisvermindering niet was toegelaten tijdens de studie, kan meegespeeld hebben. In de praktijk zal de arts immers de optimale dosis bepalen op geleide van de klinische respons en ongewenste effecten van de medicatie, zoals aanbevolen in de SKP.
- Dat er in de studie tot maximaal 100 mg mocht opgetitreerd worden, kan volgens de auteurs van de studie een rol gespeeld hebben in de lagere therapierespons (secundair eindpunt in deze studie) met topiramaat dan met erenumab. Sommige patiënten kunnen in de praktijk baat hebben bij een hogere dosis (tot 200 mg/d) en in klinische studies is een positieve dosis-respons relatie vastgesteld³ (hoewel bij sommige patiënten een dagelijkse dosis van 50 mg al voldoende kan zijn).
- De blinding is vermoedelijk bij een deel van de patiënten verbroken, omdat paresthesieën een herkenbaar ongewenst effect zijn van topiramaat en de patiënten informatie gekregen hadden over mogelijke ongewenste effecten van de studiemedicatie. Paresthesieën traden op bij 10% van de patiënten in de topiramaatgroep en waren het vaakst de aanleiding om de medicatie stop te zetten. Anderzijds rapporteerde ook in de erenumabgroep 4% van de patiënten paresthesieën, vermoedelijk door een nocebo effect.
- De auteurs geven in het artikel geen informatie over het gebruik van aanvalsmedicatie tijdens de studie, hoewel dit voorzien was in het studieprotocol. Een verschillend gebruik van aanvalsmedicatie in beide groepen kan een vertekend beeld geven van de werkzaamheid van profylactische medicatie.
- Het effect van de studiemedicatie is moeilijk te kwantificeren, omdat er geen placebogroep was om de resultaten mee te vergelijken.

Commentaar van het BCFI

- In de Belgische richtlijn Migraine (2013) worden de β -blokkers metoprolol en propranolol beschouwd als eerste keuze voor migraine profylaxe en komt topiramaat pas in aanmerking als β -blokkers gecontraïndiceerd zijn. Toen de Belgische richtlijn verscheen, was er nog geen sprake van de klasse van de CGRP-remmers [Zie Repertorium 10.9.2, Folia augustus 2021 en Folia april 2023]. Die bieden nieuwe mogelijkheden voor patiënten bij wie andere profylactische behandelingen niet in aanmerking komen of onvoldoende werkzaam zijn.
- Topiramaat is met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen, en het is gecontra-indiceerd als migraine profylaxe bij zwangere vrouwen en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken [zie Folia april 2023]. Ook monoklonale antilichamen worden uit voorzorg tijdens de zwangerschap best vermeden bij gebrek aan voldoende gegevens bij de mens [zie Repertorium 10.9.2.2].
- De auteurs van deze rechtstreekse vergelijkende RCT concluderen dat erenumab beter verdragen wordt en werkzamer is dan topiramaat. Ze onderzochten echter een geselecteerde populatie van patiënten met zeer ernstige migraine (gemiddeld 10 migrainedagen per maand). Daarnaast namen 6 op de 10 patiënten nog nooit eerder een profylactische behandeling. Dat is

verrassend laag voor een populatie met zo'n ernstige migraine. Daarenboven wordt in de Belgische aanbeveling (2013) aanbevolen om eerst een beta-blokker te proberen (cfr. supra). Anti-CGRP monoklonale antilichamen worden in ons land alleen terugbetaald wanneer minstens drie andere profylactische behandelingen (o.a. topiramaat) gefaald hebben of niet in aanmerking komen [zie Folia augustus 2021]; topiramaat wordt alleen terugbetaald bij patiënten met onvoldoende respons of contra-indicaties voor propranolol (situatie op 01/05/2023).

- Het strikte titratieregime voor topiramaat kan een rol gespeeld hebben in de hoge uitval in die groep. Een pragmatische studie waarbij meer op geleide van de patiënt getitreerd wordt, is wenselijk.
- De beperktere werkzaamheid van topiramaat in vergelijking met erenumab kan overigens niet los gezien worden van de hogere uitval in de topiramaat groep. De patiënten mochten immers tijdens de dubbelblinde studie geen andere profylactische behandeling krijgen. Ook de patiënten die de studiemedicatie stopgezet hadden, werd geïnccludeerd in de effectiviteitsanalyse voor de laatste drie maanden (intention to treat analyse). Dit kan geleid hebben tot een onderschatting van het effect van topiramaat.
- Naast het risico-batenprofiel spelen ook het verschil in toedieningswijze (maandelijkse injectie van erenumab versus dagelijkse orale inname van topiramaat) en kostprijs (erenumab is veel duurder) een rol in de keuze tussen erenumab en topiramaat.
- Een belangrijke vraag die niet beantwoord wordt in deze studie, is die over de veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen (en bij uitbreiding alle analoge producten) bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, vanwege het theoretisch risico op een vasoconstrictorisch effect. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden namelijk uitgesloten (ook in de placebogecontroleerde studies over monoklonale antilichamen). Patiënten met majeure psychiatrische stoornissen werden eveneens uitgesloten. Post-marketing onderzoek dient meer duidelijkheid te geven over de werkzaamheid en veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen in dergelijke populaties.
- Voor meer informatie over de ongewenste effecten van beide middelen, zie het Repertorium 10.9.2.
- Deze eerste rechtstreeks vergelijkende studie tussen de nieuwe profylactische antimigrainemiddelen is interessant, maar het is te vroeg om hierop het beleid af te stemmen. Onafhankelijke studies zijn zeker wenselijk.

Specialiteitsnamen

- Erenumab: Aimovig® (zie Repertorium)
- Topiramaat: Topamax®; Topiramate (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Schwarz EP. Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofylaxe. Steeds minder een hoofdpijndossier. Geneesmiddelenbulletin 2022;56:1-8.
- 2 Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia 2021; Nov 7:3331024211053571. doi: 10.1177/03331024211053571.
- 3 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PLoS ONE 2015; 10(7): e0130733. doi:10.1371/journal.pone.0130733

Het Repertorium “editie 2023”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt sinds vorig jaar gespreid over het hele jaar.

De eerste twee reeksen hoofdstukken werden in januari en maart 2023 reeds afgewerkt en online geplaatst. Een derde en laatste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Inleiding, Bloed en stolling, Ademhalingsstelsel, Gynaeco-obstetrie, Zenuwstelsel, Neus-Keel-Oren, Diverse geneesmiddelen**.

De teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

• De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”

- De zwangerschapsrubriek onderging een grondige aanpassing in de hoofdstukken Ademhalingsstelsel en Neus-Keel-Oren. Dit gebeurde eerder al in de hoofdstukken Gastro-intestinaal stelsel en Dermatologie en zal in de komende jaren ook in de andere hoofdstukken herwerkt worden.
- De onderliggende methodologie en gebruikte bronnen bleven ongewijzigd (zie Inl 2.1.5.).
- Tot nu toe werd deze rubriek enkel aangemaakt als er duidelijke aanwijzingen waren voor gevaren bij de mens. Nu plaatsen we een rubriek “Zwangerschap” bij alle geneesmiddelen. Standaardzinnen worden gebruikt om, bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen van gevaar bij de mens, onderscheid te maken tussen geneesmiddelen die als veilig voor gebruik tijdens de zwangerschap beschouwd worden en geneesmiddelen waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap niet beoordeelbaar is bij gebrek aan gegevens.

• Inleiding:

- InL.2.2.4. legt uit wat de weergave van de specialiteiten “per groepsnaam” betekent en definieert duidelijker welke informatie kan gevonden worden in de prijsvergelijkingstabellen.
- InL.2.2.6. geeft nu ook informatie over de “hulpstoffen met erkende werking”.
- In Inl.2.2.15. is de informatie geüpdatet over de invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn. Informatie over “geneesmiddelen met een derogatie” is toegevoegd.
- In Inl.2.3. wordt symbool “T” (tijdelijke terugbetaling) beter gedefinieerd, en is symbool (langdurig onbeschikbaar) toegevoegd.
- In Inl.6.3. (Interacties van geneesmiddelen) werden de CYP- en P-gp-tabellen geüpdatet en is een korte uitleg toegevoegd over interacties ter hoogte van de membraangebonden transporteiwitten OAT (*organic anion transporters*) en OATP (*organic anion transporting polypeptides*).
- In Inl.7.2. (Geneesmiddelen in de urgentietrouse) wordt verwezen naar deel 2 van de “Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn”, en de tabel “Geneesmiddelen in de urgentietrouse” werd in functie van deze richtlijn geüpdatet.

• Bloed en stolling:

- 2.1. Antitrombotica
 - Voor het peri-operatief gebruik van antitrombotica werd een bijkomende recente bron geraadpleegd: de richtlijn van het American College of Chest Physicians uit 2022. Dit leidde hier en daar tot verduidelijkingen, maar niet tot grote inhoudelijke wijzigingen.
- 2.1.2.1.1. Vitamine K-antagonisten
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd verduidelijkt.

• Ademhalingsstelsel:

- De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd systematisch toegevoegd (zie boven).
- 4.1. Asthma en COPD
 - We vermelden de vaccinaties die door de HGR worden aanbevolen.
 - We wijzen op de schadelijkheid voor het milieu van drijfgassen in bepaalde inhalatoren: we lichten dit toe in de inleidende tekst en vermelden het type gas ter hoogte van de specialiteit. Zie ook Folia juni 2023.

• Gynaeco-obstetrie:

- 6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD (“hormoonspiraaltje”)
 - De werkingsduur van Mirena® is verlengd tot 8 jaar voor de indicatie contraceptie.
- 6.4.1. Oxytocica
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” is bijgewerkt.

• Zenuwstelsel:

- 10.1 Hypnotica, sedativa, anxiolytica
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” is bijgewerkt voor de benzodiazepines en de Z-drugs.
- 10.3 Antidepressiva
 - In de rubriek “Plaatsbepaling” is er voor het gebruik van antidepressiva bij andere aandoeningen dan depressie, een onderscheid gemaakt tussen aandoeningen die wel of niet vermeld worden als indicatie in sommige SKP's.
 - De plaatsbepaling van esketamine is herwerkt.
- 10.4 Middelen bij ADHD en narcolepsie
 - Bij methylfenidaat is een dosering voor volwassenen toegevoegd.
- 10.5 Middelen i.v.m. afhankelijkheid
 - Middelen bij alcoholafhankelijkheid: de plaatsbepaling bij terugvalpreventie is bijgewerkt.
 - Middelen bij nicotineafhankelijkheid en opioïdafhankelijkheid: de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” is bijgewerkt.
- 10.6 Antiparkinsonmiddelen
 - De plaatsbepaling van levodopa en van de dopamine-agonisten is bijgewerkt.
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd toegevoegd.
- 10.7 Anti-epileptica
 - De rubrieken “Zwangerschap en borstvoeding” zijn bijgewerkt.
- **Neus-Keel-Oren:**
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd systematisch toegevoegd (zie boven).
 - 17.3.2.2. Nasale vasoconstrictoren
 - Duidelijke vermelding van de posologie.
- **Diverse geneesmiddelen:**
 - 20.2. Obesitas
 - De plaatsbepaling is bijgewerkt naar aanleiding van recente gegevens over semaglutide.
 - 20.4. Homeopathische geneesmiddelen
 - De vermelding over werkzaamheid en beschikbare gegevens is bijgewerkt in de rubriek “Plaatsbepaling”.

Wij danken de experts die voor deze editie van het Repertorium hun commentaren bezorgden. Hun namen vindt u hieronder en in de Inleiding van het Repertorium op onze website.

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. Er werd hen gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen.

Volgende experts bezorgden ons hun commentaren voor de “editie 2023” van het Repertorium: K. Allegaert, M.H. Antoine, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, G. Beuken, D. Bijl, M. Bogaert, K. Boussey, P. Calle, P. Carillo-Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, M. De Lausnay, G. De Loof, M. De Maesschalck, P. De Paepe, F. De Keyser, E. De Leenheer, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, E. Derom, J. Devulder, N. D'Haese, B. D'Hooghe, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, L. Galanti, G. Laekeman, C. Lambert, B. Lapauw, R. Lefebvre, B. Le Polain de Waroux, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Persu, M. Petrovic, M. Ponchon, J-C Preiser, H. Reyckler, T. Roisin, S. Rutjens, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, B. Swennen, G. Top, G. T'Sjoen, L. Van Bortel, P. Van den Bergh, S. Vandaele, L. Vansnick, E. Van Leeuwen, K. van Rijckevorsel, S. Van Wessel, M. Van Winckel, M. Ventura, H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, S. Wyckaert, C. Wyns.

We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

Doe mee aan de bevraging van het FAGG over ketoprofen in gelvorm

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), in samenwerking met de "Division de la Pharmacie et des Médicaments" van de bevoegde overheid van het Groothertogdom Luxemburg, heeft op 19 juni een bevraging gelanceerd bij voorschrijvers en apothekers over ketoprofen in gelvorm (Fastum® 2,5% gel). De antwoorden zullen worden gebruikt om na te gaan in hoeverre men zich bewust is van een aantal risico's van Fastum 2,5% gel en om de communicatie over de risico's met gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten te verbeteren.

Meer informatie over de bevraging vindt u in het FAGG-bericht van 19/06/23.

U kunt de bevraging starten via [deze link](#).

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2023

Nieuwigheden in de eerste lijn

- norgestimaat + ethinylestradiol (Cibel®): anticonceptie voor vrouwen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- imlifidase (Idefix®▼): preventieve desensibilisatie voorafgaand aan niertransplantatie
- lumasiran (Oxlumo®▼): primaire hyperoxalurie type 1

Nieuwigheden in de oncologie

- trastuzumab deruxtecan (Enhertu®▼): borst- en maagkanker

Homeopathische geneesmiddelen

- Calmedoron®: inslaapproblemen en zenuwachtigheid

Terug op de markt

- disulfiram: grondstof beschikbaar voor magistrale bereiding
- propranolol met gereguleerde afgifte 80 mg (Propranolol Teva®): angor, hypertensie, migraineprofylaxe en essentiële tremor

Nieuwe indicaties

- upadacitinib (Rinvoq®▼): ziekte van Crohn

Stopzettingen van commercialisatie

- codeïne siroop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeïne®)
- tipranavir (Aptivus®)

Onderbrekingen van commercialisatie

- buprenorfine oplossing voor injectie (Temgesic® inj.)

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

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

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

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

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van juni houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 2 juni op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weeklijst Folia van juli.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 juni aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

norgestimaat + ethinylestradiol (Cibel®)

De specialiteit **Cibel®** (hoofdstuk 6.2.1.1) is een monofasische oestroprogestagene associatie van de tweede generatie die een combinatie bevat van **ethinylestradiol** in een dosering van **35µg** en **norgestimaat**, een progestageen van de tweede generatie. Deze combinatie was vroeger gedurende jaren op de markt in België onder een andere merknaam (Cilest®).

Ze heeft als indicatie **anticonceptie bij vrouwen** (synthese van de SKP).

Het veiligheidsprofiel is dat van oestroprogestagene associaties.¹

Alle oestroprogestagene associaties verhogen het risico op veneuze trombo-embolie, maar volgens meerdere studies en een evaluatie van het EMA is het risico lager met combinaties van de tweede generatie (die levonorgestrel of norgestimaat bevatten) dan met progestativa van de derde en vierde generatie (zie Folia december 2020 en checklist voor de voorschrijvers).^{2,3}

Volgens de richtlijn van het NHG kan deze associatie een tweede keuze zijn na de associatie van ethinylestradiol + levonorgestrel.³

Commentaar van het BCFI

De associatie ethinylestradiol + norgestimaat is een andere, maar dure, optie voor vrouwen die een combinatiepil wensen. Het

veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van associaties die levonorgestrel bevatten, de oestroprogestagene associaties met het **laagste risico van veneuze trombo-embolie**.

Dosering: 1 tablet per dag gedurende 21 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen ('21 + 7'-schema)

Kostprijs: €77,31 voor een behandeling van 13 maanden, terugbetaald in J

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

imlifidase (Idefix®▼)

Imlifidase (Idefix®▼), hoofdstuk 12.3.1.5., weesgeneesmiddel, oplossing voor perfusie, ziekenhuisgebruik) heeft als indicatie de **desensibilisatie** van volwassen, sterk gesensibiliseerde patiënten **ter voorbereiding van een niertransplantatie**, bij wie de kruisproef met een beschikbare donornier van een overleden donor positief is (synthese van de SKP).¹ Het heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen

Kostprijs: € 146.434, terugbetaald in a!

lumasiran (Oxlumo®▼)

Lumasiran (Oxlumo®▼), hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik, oplossing voor subcutane injectie) is een **klein interfererend RNA** met als indicatie de behandeling van **primaire hyperoxalurie type 1** (synthese van de SKP). Hyperoxalurie leidt tot de vorming van nierstenen, gestoorde nierfunctie en systemische oxalose (aantasting van het bot, de ogen, het hart, de arteriën en de perifere zenuwen).¹ Lumasiran lijkt **de concentratie van oxalaten te verlagen**, maar er zijn **geen gegevens** over het **effect ervan op langere termijn**, en met name op de preventie van nierinsufficiëntie of systemische oxalose. Het is niet vergeleken met andere behandelingen.^{2,3}

Veiligheid

Ongewenste effecten

- Zeer vaak (≥10%): buikpijn en reactie op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP is gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk als de risico-batenverhouding positief is. Uit dierstudies is geen risico gebleken, maar er zijn geen gegevens bij de mens.
- Toediening tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Voorzichtigheid in het geval van matige of ernstige leverinsufficiëntie.
- In het geval van ernstige of terminale nierinsufficiëntie moet gelet worden op tekenen of klachten van metabole acidose?

Dosering: een dosis per maand gedurende 3 maanden, daarna een dosis om de 3 maanden (zie SKP)

Kostprijs: € 50.565, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

trastuzumab deruxtecan (Enhertu®▼)

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®▼), hoofdstuk 13.2.1, ziekenhuisgebruik, oplossing voor intraveneus infuus) is een associatie van een **monoklonaal antilichaam** (trastuzumab, dat gericht is tegen de HER-2-receptor) en een **cytostaticum**

(deruxtecan, een topo-isomerase 1-inhibitor). Trastuzumab was al beschikbaar, alleen of in combinatie met een cytostaticum (emtansine).

Deze associatie heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van **bepaalde vormen van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker** en **gevorderde maagkanker** (synthese van de SKP).

Trastuzumab deruxtecan heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen

Het gaat gepaard met een risico van interstitieel longlijden en inflammatoire longziekte (waaronder fatale gevallen), ernstige neutropenie en een verlaging van de cardiale ejectiefractie.

Het veiligheidsprofiel is dat van trastuzumab en van topo-isomerase 1-inhibitoren.¹⁻⁵

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars, in het bijzonder ter preventie van interstitieel longlijden en van fouten door verwarring met trastuzumab en trastuzumab emtansine.

Kostprijs: €1.696 voor een flacon, terugbetaald in af van 1 juli 2023.

Homeopathische geneesmiddelen

Calmedoron®

Calmedoron® (hoofdstuk 20.4) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicatie de verlichting van **inslaapproblemen** en **zenuwachtigheid** (synthese van de SKP).¹

Momenteel is er **geen enkel geldig bewijs** dat homeopathische geneesmiddelen beter zouden werken dan een placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018]. De vereisten voor werkzaamheid en veiligheid voor de goedkeuring van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

De **aanpak van slapeloosheid** is in de eerste plaats **niet-medicamenteus**, zeker bij kinderen (zie Folia juni 2019).

Kostprijs: €10,99 voor 10 g

Terug op de markt

disulfiram

In april lieten we weten dat Antabuse® uit de markt was genomen. Deze specialiteit wordt gebruikt bij personen met alcoholafhankelijkheid. Volgens een persbericht van het APB is **disulfiram opnieuw beschikbaar als grondstof**. Het probleem dat leidde tot de terugtrekking van de specialiteit, namelijk de aanwezigheid van onzuiverheden (NDEA), lijkt zich niet te stellen voor de grondstof.

Apothekers bestellen best **rechtstreeks bij de leverancier**. Het lijkt erop dat nog niet alle groothandels over een voorraad beschikken. De startdosis is 200 tot 400 mg 2 x p.d. gedurende 2 à 3 dagen, gevolgd door 100 tot 200 mg 1 x p.d.

Magistrale bereiding:

Rp/Disulfiram x mg pf 1 gelule

dt x gelules (maximum 60 gelules om recht te hebben op terugbetaling).

Kostprijs: 36,26€ voor 60 gelules (remgeld voor de patiënt: 7,38€, of 1,92€ voor patiënten met verhoogde tegemoetkoming)

propranolol met gereguleerde afgifte 80 mg (Propranolol Teva®)

Propranolol met gereguleerde afgifte **80 mg** is **opnieuw beschikbaar**.

Het heeft als indicatie angina pectoris, hypertensie, migraineprofylaxe en essentiële tremor. Propranolol tabletten (normale of gereguleerde afgifte) zijn ook verkrijgbaar in doseringen van 10, 40 en 160 mg, met bijkomende indicaties (zie hoofdstuk 1.5. en SKP's).

Nieuwe indicaties

upadacitinib (Rinvoq®▼)

De JAK-remmer **upadacitinib** (Rinvoq®▼, hoofdstuk 12.3.2.5, oraal gebruik), heeft **nu ook als indicatie** de behandeling van volwassen patiënten met **matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn** die onvoldoende reageerden op, of intolerant waren voor

een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel (samenvatting van de SKP). Het had al reumatoïde artritis, artritis psoriatica, axiale spondyloartritis, atopische dermatitis en colitis ulcerosa als indicaties.¹

Bij volwassenen met matige tot ernstige ziekte van Crohn bij wie minstens één conventionele behandeling of biologisch geneesmiddel faalde, bleek upadacitinib **werkzamer dan placebo** voor het bereiken van **klinische en endoscopische remissie** na 12 en 52 weken.

De veiligheidsgegevens voor upadacitinib bij de ziekte van Crohn zijn vergelijkbaar met die voor de andere indicaties.^{2,3}

Deze resultaten moeten worden afgewogen tegen de **potentieel ernstige ongewenste effecten** van de JAK-remmers (zie hoofdstuk 12.3.2.5 en Folia december 2022).

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA) beschikbaar voor de zorgverleners.

Werkzaamheid

- Upadacitinib werd in 2 onderzoeken geëvalueerd als inductiebehandeling (U-EXCEL en U-EXCEED) en in één onderzoek als onderhoudsbehandeling (U-ENDURE).
- De 2 inductie-onderzoeken includeerden 1021 volwassen patiënten (18-75 jaar) met matige tot ernstige ziekte van Crohn die niet reageerden op minstens één conventionele behandeling of biologisch geneesmiddel. Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (30% van de patiënten) of methotrexaat (15-30% van de patiënten) was toegestaan.
- De primaire eindpunten waren klinische en endoscopische remissie.
- Na 12 weken behandeling trad klinische en endoscopische remissie vaker op bij de patiënten die upadacitinib 45 mg kregen, ten opzichte van de placebogroep (statistisch significante resultaten).
 - Klinische remissie: 49,5% vs 29,1% (U-EXCEL) en 38,9% vs 21,1% (U-EXCEED)
 - Endoscopische remissie: 45,5% vs 13,1% (U-EXCEL) en 34,6% vs 3,5% (U-EXCEED).
- Patiënten die reageerden op inductietherapie werden gerandomiseerd naar upadacitinib 15 mg, 30 mg of placebo gedurende 52 weken (U-ENDURE studie).
- Na 52 weken trad klinische en endoscopische remissie vaker op bij de patiënten die upadacitinib 15 mg of 30 mg kregen, ten opzichte van de placebogroep (statistisch significante resultaten).
 - Klinische remissie: 37,3% vs 47,6% vs 15,1%
 - Endoscopische remissie: 27,6% vs 40,1% vs 7,3%
- De gerapporteerde ongewenste effecten waren dosisafhankelijk en kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor upadacitinib.^{2,3}

Dosering: 45 mg 1 x p.d. gedurende 12 weken, gevolgd door 15 tot 30 mg 1 x p.d. afhankelijk van de kenmerken van de patiënt (zie SKP)

Kostprijs: € 2.626,65 tot € 4.282,63 voor een behandeling van 3 maanden, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald voor de indicatie ziekte van Crohn op 1 juni 2023.

Stopzettingen van commercialisatie

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

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

codeïne siroop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)

De siroop met een dosis codeïne van 4,5 mg/5 ml, gebruikt als antitussivum, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere specialiteiten met een andere dosering blijven beschikbaar.

tipranavir (Aptivus®)

Tipranavir, gebruikt bij HIV, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere protease-inhibitoren zijn beschikbaar.

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

In deze rubriek worden de onderbrekingen van commercialisatie vermeld met een voorziene duur van meer dan 1 jaar (langdurige onbeschikbaarheden). Deze onderbrekingen van commercialisatie worden in het Repertorium aangeduid met volgend symbool: De tijdelijke onbeschikbaarheden (met een voorziene duur van minder dan 1 jaar) worden hier niet opgenomen; zij worden in het repertorium aangeduid met volgend symbool:

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

buprenorfine oplossing voor injectie (Temgesic® inj.)

De commercialisatie van **buprenorfine oplossing voor injectie, gebruikt bij matige tot ernstige pijn**, wordt onderbroken. Sublinguale en transdermale vormen van buprenorfine of andere injecteerbare opioïden zijn beschikbaar: methadon, morfine parenteraal, oxycodon, pethidine en tramadol.

Bronnen

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

Specifieke bronnen

norgestimaat + ethinylestradiol

- 1 Cibel®-Samenvatting van de productkenmerken
- 2 FSRH Guideline-Combined Hormonal Contraception. January 2019 (updated November 2020)
- 3 NHG-Standaard Anticonceptie mei 2020 (updated april 2023)

Calmedoron

- 1 Calmedoron®- Samenvatting van de productkenmerken

Upadacitinib

- 1 Rinvoq® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Rinvoq® Assessment report EMA, february 2023
- 3 N Engl J Med 2023;388:1966-80. DOI:10.1056/NEJMoa2212728

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Onbedoelde overdosering paracetamol

De hepatotoxiciteit van paracetamol bij **acute overdosering** is algemeen bekend. Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 gram, bij kinderen vanaf 150 mg/kg. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij **chronisch gebruik** van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g). Zie ook Repertorium hoofdstuk 8.2.1.

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende **risicopatiënten**: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [zie Folia april 2011].
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden.
- In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [zie Folia februari 2018].

Hoewel het risico op paracetamolintoxicatie algemeen bekend is, blijft het aantal gemelde gevallen in België **zeer hoog**. Paracetamol staat op nummer één voor oproepen na blootstelling aan een geneesmiddel bij het **Antigifcentrum** (n= 2 208, zie jaarverslag 2021)¹. Het aantal oproepen over blootstelling aan paracetamol **nam in 2021 met 17,0%** toe in vergelijking met 2020. Het Antigifcentrum vermeldt expliciet dat er in 2021 een sterk toegenomen aantal vergiftigingen was.

Een van de mogelijke oorzaken van overdosering is het **gelijktijdig gebruik van verschillende specialiteiten met paracetamol zonder dat de patiënt beseft** dat deze specialiteiten paracetamol bevatten. Het kan bijvoorbeeld gaan om twee monopreparaten met verschillende namen (merknaam en generiek). Ook zijn er veel combinatiepreparaten die paracetamol bevatten. Patiënten kennen niet altijd de samenstelling van deze combinatiepreparaten en zijn er zich dus niet van bewust dat deze paracetamol bevatten. In België zijn er maar liefst **meer dan 40 verschillende specialiteiten** met paracetamol beschikbaar, alleen of in combinatie (situatie op 20 juni 2023).

Een voorbeeld: onlangs meldde een apotheker aan het Belgisch centrum voor geneesmiddelenbewaking het geval van een patiënt met lage rugpijn die vertelde dat hij Dafalgan® en paracetamol gebruikte, zonder te weten dat hij twee keer paracetamol innam.

In oktober 2021 publiceerde het Franse geneesmiddelenagentschap (ANSM) een bericht² voor het grote publiek over het goed gebruik van paracetamol, waarin het de aandacht vestigt op "verborgen" paracetamol en benadrukt hoe belangrijk het is om de samenstelling op de verpakking na te kijken.

In de praktijk blijft de boodschap in de Folia van mei 2018 van toepassing: *"Bij koorts- en pijnmedicatie moet men 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."* Dit advies geldt niet alleen voor paracetamol, maar ook voor andere geneesmiddelen zoals ibuprofen.

Specifieke bronnen

¹ Antigifcentrum. Jaarrapport (2021), met directe link naar Activiteitenverslag 2021 en een bondige infographic.

² ANSM. Savez-vous bien utiliser le paracétamol contre la douleur et la fièvre ? Bericht van 18/10/2021.

Specialiteitsnamen (situatie op 20/06/23):

- Paracetamol: Algostase Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Pandadol®, Paracetamol, Perdolan®, Pe-Tam®, Witte Kruis Mono® (zie Repertorium)
- Paracetamol + coffeïne: Algostase®, Antigriphine®, Dafalgan Plus Caffeine®, Lonarid N®, Mann®, Panadol Plus®, Witte Kruis® (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne: Excedryn®, Perdolan Compositum®, Troc® (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur: Afebryl® (zie Repertorium)
- Paracetamol + ibuprofen: Combogesic®, Nuralgan® (zie Repertorium)
- Paracetamol 500 mg + codeïne 30 mg: Algocod®, Dafalgan Codeine®, Paracetamol / codeïne Teva® (zie Repertorium)
- Paracetamol 1 000 mg + codeïne 60 mg: Paracetamol / Codeïne Teva® (zie Repertorium)

- Paracetamol + tramadol: Algotra®, Tramadol / Paracetamol, Zaldiar® (zie Repertorium)
- Paracetamol + codeïne + coffeïne: Nevrine Codeine® (zie Repertorium)
- Paracetamol + chloorfenamine: Rhinofebryl® (zie Repertorium)
- Paracetamol + pseudo-efedrine: Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (zie Repertorium)

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.