

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI
2024****FOCUS****Is paracetamol veilig op het einde van de zwangerschap?**

Wegens het (kleine) risico op vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus door paracetamol werd de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in het Repertorium aangepast. Welke plaats heeft paracetamol nog tijdens de zwangerschap?

Risico's van geneesmiddelen bij mannen met kinderwens

Welke geneesmiddelen hebben een invloed op de kwaliteit van het sperma? En welke geneesmiddelen kunnen vóór de conceptie zorgen voor meer aangeboren afwijkingen? Kan medicatiegebruik ook na de conceptie invloed hebben op het ongeboren kind? Dit artikel geeft een overzicht.

VOOR U GELEZEN**Hoe goed werkt het zona-vaccin in real-life?**

De resultaten zijn bemoedigend. Ook in real-life is er goede bescherming tegen herpes zoster in de eerste jaren na vaccinatie, ook bij patiënten met corticosteroïdgebruik. Maar gegevens over onder andere bescherming tegen post-herpetische neuralgie ontbreken nog.

NIEUWS**Toediening van medicatie door een niet gezondheidszorgbeoefenaar**

Het toedienen van sommige geneesmiddelen kan behoren tot de "Activiteiten van het Dagelijks Leven". Dankzij een koninklijk besluit kunnen die "Activiteiten van het Dagelijks Leven" wettelijk worden uitgevoerd door een niet-gezondheidszorgbeoefenaar of door iemand anders dan de bekwame helper.

Meer kinkhoestgevallen in België en andere Europese landen

In Vlaanderen en de Fédération Wallonie-Bruxelles zijn dit jaar al ongeveer 40 kinderen jonger dan 6 maanden gehospitaliseerd door kinkhoest. Cijfers uit Vlaanderen tonen dat het relatief gezien gaat om meer baby's van niet-gevaccineerde moeders dan van gevaccineerde moeders. Dit versterkt de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest om zo de jonge zuigeling te beschermen.

Afbouwprogramma benzodiazepines: een positief resultaat!

Eén jaar na de lancering van het programma voor de afbouw van benzodiazepines deden al ruim 5.500 patiënten beroep op deze dienst, onder begeleiding van artsen en apothekers. Ook zin om mee te doen maar twijfel je nog? Volg onze e-learning over het afbouwen van benzodiazepines!

AUDITORIUM**Nieuwe e-learning: geneesmiddelen en valrisico****NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- difelikefalin (Kapruvia®▼)
- eravacycline (Xerava®)
- glycopyrronium crème (Axhidroks®)
- remimazolam (Byfavo®▼)
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)
- vericiguat (Verquvo®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- busulfan voor injectie (Busulfan Fresenius Kabi®)

Nieuwe vormen

- racecadotril orale suspensie (Tiorfix®)

Nieuwe indicaties

- abrocitinib (Cibinqo®▼)

Terugbetalingen

- Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)
- budesonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz

Stopzettingen van commercialisatie

- cetirizine oraal vloeibaar (Cetirizine® Sandoz siroop oplossing)
- fytomenadion druppels (Vitamon K®)
- triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®)

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

- clindamycine cutaan (Zindaclin®)
- tocoferol (Optovit E®)
- tosylchlooramide (Clonazone®)

GENEESMIDDELENBEWAKING**Valproïnezuur: mannen informeren over de risico's bij kinderwens**

Een studie suggereert dat er mogelijk een verhoogd risico is op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader in de drie maanden vóór de bevruchting valproaat gebruikte. Het Europese PRAC beveelt een aantal voorzorgsmaatregelen aan.

Is paracetamol veilig op het einde van de zwangerschap?

Er werden gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus gemeld bij pasgeborenen van wie de moeder was blootgesteld aan paracetamol op het einde van de zwangerschap. Een lezer stelde ons de vraag of het niet wenselijk zou zijn om voor paracetamol de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in het Repertorium aan te passen.

Het risico is beperkt, maar een voorzichtige houding is raadzaam.

Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, moet de risico-batenverhouding worden beoordeeld.

- Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag.
- Bij koorts tijdens het 3^e trimester (met risico van uitlokken van weeën en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's.

In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt.

Context

Voor paracetamol stond in onze rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in het Repertorium: "*Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding*". In 2019 raadde *La Revue Prescrire*¹ echter aan om voorzichtig te blijven met het toedienen van paracetamol tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, omdat er gevallen zijn gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus. Naar aanleiding van dat artikel vroeg een lezer zich af of er uit voorzorg niet beter zou worden aangeraden de inname te beperken tot 500 mg 3x/dag, dus maximaal 1,5 g/dag.

Literatuurgegevens

- *La Revue Prescrire* bespreekt een artikel waarin sprake is van 25 meldingen van foetussen of pasgeborenen met een vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus.^{1,2} Paracetamol was het enige geneesmiddel dat de moeders gebruikten, wat suggereert dat paracetamol het causaal geneesmiddel is.
- Paracetamol zou een zwak inhiberend effect hebben op de synthese van de prostaglandines die betrokken zijn bij de permeabiliteit van de ductus arteriosus. In de literatuur wordt vermeld¹ dat paracetamol, net als NSAID's, kan worden gebruikt bij premature pasgeborenen om de sluiting van de ductus arteriosus te versnellen. Dat effect zou de gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus kunnen verklaren.
- In 19 van de 25 gevallen werd paracetamol gedurende 4 dagen tot 1 week ingenomen. De dosis die de moeders namen, was echter niet altijd duidelijk. Volgens *La Revue Prescrire* was de dosis, indien bekend, "in de meeste gevallen" minstens 1 500 mg per dag en in 2 gevallen lager dan 1 500 mg.
- Op basis van die vaststelling besluit *La Revue Prescrire* dat paracetamol de eerste keuze blijft als pijnstiller tijdens de zwangerschap (wanneer niet-medicamenteuze maatregelen falen), maar dat voorzichtigheid geboden blijft wegens het mogelijke risico op vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus door de inname van paracetamol op het einde van de zwangerschap (vooral bij doses $\geq 1\ 500$ mg per dag gedurende meerdere dagen). De gekozen drempeldosis van 1 500 mg per dag is gebaseerd op beperkte gegevens.

Wat onze bronnen zeggen

- Volgens *Le Crat*³ en *Briggs*⁴ kan paracetamol worden gebruikt ongeacht het trimester van de zwangerschap, gedurende een zo kort mogelijke periode. Ze vermelden geen risico op vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus.
- Volgens *Lareb*⁵ is het verband tussen paracetamol en het risico op sluiting van de ductus arteriosus onzeker. *Lareb* verwijst naar een studie van 604 zwangerschappen met blootstelling aan paracetamol: er werden geen gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus gezien.⁶ Als er een risico bestaat, is het volgens *Lareb* zeer klein, er ook rekening mee houdende dat paracetamol frequent wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. *Lareb* besluit dat paracetamol de eerste keuze blijft bij pijn en koorts tijdens de zwangerschap en adviseert om het slechts gedurende een zo kort mogelijke periode en in zo laag mogelijke dosering te gebruiken.

Conclusies van het BCFI

- Het aantal gerapporteerde gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus dat in verband kan worden gebracht met het gebruik van paracetamol op het einde van de zwangerschap is klein, rekening houdend met het wijdverbreide gebruik van

paracetamol bij pijn en koorts tijdens de zwangerschap. Maar ook al lijkt het risico klein, het is niet verwaarloosbaar: de gevolgen voor de foetus of de pasgeborene zijn ernstig.

- *La Revue Prescrire* vermeldt voor doseringen van $\geq 1\,500$ mg per dag een risico, maar in verschillende gerapporteerde gevallen was de maximale ingenomen dagdosis paracetamol onbekend (zie hierboven). Meer gegevens zijn noodzakelijk om te bepalen vanaf welke drempeldosis er een risico is.
- Paracetamol blijft de voorkeur genieten als pijnstiller tijdens de zwangerschap, omdat de veiligheid ervan beter is aangetoond dan die van andere pijnstillers. NSAID's worden afgeraden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap en zijn gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester. Ook metamizol is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester. Opioïden worden afgeraden gedurende heel de zwangerschap en kunnen respiratoire depressie veroorzaken bij gebruik tijdens de bevalling.
- We kunnen onze formulering in het Repertorium echter nuanceren. In geval van **pijn** bij zwangere vrouwen moet paracetamol in een zo laag mogelijke dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode worden ingenomen om de mogelijke risico's te beperken. Zwangere vrouwen zouden geadviseerd kunnen worden om het gebruik van paracetamol uit voorzorg te beperken tot maximaal 500 mg 3x/dag tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.
- Wat de behandeling van **koorts** bij zwangere vrouwen betreft, is het noodzakelijk om de winst af te wegen tegen de risico's. We weten dat koorts het risico op weeën en vroeggeboorte verhoogt. Met 1,5 g/dag dreigt de koorts echter onderbehandeld te worden en zo vroeggeboorte te veroorzaken. Volgens *Briggs* is het gebruik van paracetamol tegen koorts in het algemeen gunstiger dan de risico's die eraan verbonden zijn.⁴
- Daarom hebben we beslist om de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in verband met paracetamol aan te passen als volgt: *Volgens onze bronnen mag paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Er zijn echter zelden gevallen gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus bij gebruik van paracetamol tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, vooral bij doses van minstens 1,5 g/dag. Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, moet de risico-batenverhouding worden beoordeeld. Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag. Bij koorts tijdens het 3^e trimester (met risico van uitlokken van we een en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's en kan een dosis > 1 500 mg/dag gerechtvaardigd zijn. In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt."*

Specialiteitsnamen:

- Paracetamol: Algostase Mono®, Witte Kruis Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (zie Repertorium)
- Paracetamol + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur (zie Repertorium)
- Paracetamol + NSAID (zie Repertorium)
- Paracetamol + codeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + codeïne + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + tramadol (zie Repertorium)
- Paracetamol + chloorfenamine (zie Repertorium)
- Paracetamol + pseudo-efedrine (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Prescrire Rédaction. « Paracétamol en fin de grossesse : un facteur de fermeture prématurée du canal artériel ». *La Revue Prescrire*, octobre 2019, tome 39, N°432.
- 2 Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;85(1):245-251. doi: 10.1111/bcp.13778. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30300944; PMCID: PMC6303200.
- 3 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Le Crat). Paracétamol-Grossesse. Geraadpleegd op 8 maart 2024 <https://www.lecrat.fr/4165/>
- 4 Briggs, Gerald, G. et al. *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation*. Available from: VitalSource Bookshelf, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.
- 5 Lareb. Paracetamol tijdens de zwangerschap. Geraadpleegd op 8 maart 2024 <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Paracetamol-tijdens-de-zwangerschap>
- 6 Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsich S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG*. 2019 Dec;126(13):1560-1567. doi: 10.1111/1471-0528.15872. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31310697.

Risico's van geneesmiddelen bij mannen met kinderwens

- Bepaalde geneesmiddelen, zoals finasteride en SSRI's, kunnen de spermakwaliteit beïnvloeden. Dit is meestal reversibel na stopzetting van de behandeling.
- Beperkt onderzoek wijst niet op een verhoogd teratogeen risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor de conceptie, behalve mogelijk bij valproaat. Recent onderzoek suggereert bij gebruik van valproaat een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen.
- Er is bij geneesmiddelen die gebruikt worden door de man na de conceptie én gekend teratogeen zijn geen invloed te verwachten op de zwangerschap of het ongeboren kind omwille van de te verwaarlozen hoeveelheid medicatie in het semen.

Er is relatief veel onderzoek over het effect van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap op de moeder en het ongeboren kind. Maar er is veel minder informatie beschikbaar over medicatiegebruik bij de vruchtbare man. In dit artikel bekijken we de invloed van veelgebruikte medicatie (met uitzondering van cytotoxische geneesmiddelen) op de vruchtbaarheid van de man en op het teratogene risico bij inname vóór en na conceptie. Hiervoor baseren we ons op een overzichtspagina uit één van onze standaardbronnen voor zwangerschap: Lareb¹.

Invloed op de kwaliteit van het sperma

Het is vanuit onderzoek gebleken dat een beperkt aantal geneesmiddelen invloed zou hebben op de spermatogenese. In dit overzicht bespreken we enkel de specialiteiten die ook vermeld worden in de overzichtspagina op Lareb¹.

Finasteride en dutasteride

Langdurig gebruik van finasteride (ook in de lage doses als off-label bij alopecie) én dutasteride (SKP) is geassocieerd met verminderde sperma hoeveelheid en motiliteit. Bij mannen met een reeds verminderde zaadkwaliteit, is gebruik van finasteride en dutasteride dus mogelijk geassocieerd met een verminderde fertiliteit. Er zijn echter geen studies waarbij fertiliteit zelf als eindpunt onderzocht werd. Deze gevolgen zijn reversibel na stopzetten van de medicatie².

SSRI's

Gebruik van SSRI's is geassocieerd met negatieve invloed op de kwaliteit van sperma (spermaconcentratie, motiliteit en morfologie). Deze gevolgen zijn reversibel na het stopzetten van de medicatie. In sommige bronnen wordt aangeraden om bij fertiliteitsproblemen de spermakwaliteit te controleren en de inname van SSRI's te staken indien mogelijk³.

Medicatie voor ADHD

Ondanks het feit dat er aanwijzingen zijn dat amfetamines geassocieerd zijn met een negatieve invloed op de spermakwaliteit, zijn er geen gegevens of dit ook geldt voor dexamfetamine. Voor methylfenidaat zijn de gegevens geruststellend⁴.

TNF remmers

Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept en golimumab zijn TNF-remmers. TNF-remmers reguleren verschillende processen die essentieel zijn tijdens de spermatogenese, waardoor er theoretisch een negatief effect op de spermatogenese kan vermoed worden. De klinische gegevens wijzen tot nu toe niet op een effect op de spermakwaliteit bij gebruik van TNF-remmers⁵.

Sulfasalazine

Gebruik van sulfasalazine is geassocieerd met oligospermie en onvruchtbaarheid. Deze gevolgen zijn reversibel na het stopzetten van de medicatie en herstellen zich binnen 2 à 3 maanden na behandeling (SKP).

Sirolimus

Gebruik van sirolimus is geassocieerd met een negatieve invloed op de kwaliteit van sperma. In de meeste gevallen zijn deze gevolgen reversibel na het stopzetten van de medicatie (SKP).

Teratogeen risico vóór conceptie

Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar het teratogene risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor

de conceptie. Hoewel de meeste studies geruststellende bevindingen presenteren met betrekking tot dit risico, wijst een recente studie op een potentieel teratogeen effect bij het gebruik van valproaat (zie verder).

De beperkte invloed van sperma op het teratogene risico kan worden verklaard doordat alleen onbeschadigde zaadcellen in staat zijn om een zwangerschap tot stand te brengen. In het geval van bevruchting met een beschadigde zaadcel, leidt dit waarschijnlijk tot een vroegtijdige miskraam. Bovendien is het essentieel op te merken dat de ontwikkeling van een zaadcel tot ejaculatie een cyclus van minder dan 3 maanden beslaat, wat concreet betekent dat blootstelling aan schadelijke stoffen meer dan 3 maanden geleden minder significant is. Toch vermeldt Lareb enkele signalen die opvolging verdienen¹.

Methotrexaat

Uit dieronderzoek blijkt methotrexaat genotoxisch te zijn, maar studies bij de mens tonen geen verhoogd risico op nadelige effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind waarbij de vader drie maanden voor conceptie methotrexaat gebruikte. Desondanks worden in de bijsluiter én SKP voorzorgsmaatregelen genoemd, zoals anticonceptiegebruik tijdens en tot 3 maanden na de behandeling⁶.

Azathioprine en purine-analogen

Verschillende onderzoeken tonen geen verhoogd risico op nadelige effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind wanneer de vader drie maanden voor conceptie azathioprine of mercaptopurine gebruikte. In de bijsluiter én de SKP staat desondanks het advies om tijdens en tot 3 maanden na de behandeling anticonceptie te gebruiken uit voorzorg⁷.

Valproaat

In een studie van de fabrikant werd een mogelijk verhoogd risico gezien op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die valproaat 3 maanden voor de conceptie gebruikt hadden. Dit risico zou 5% zijn, ten opzichte van 3% bij kinderen waarvan de vader lamotrigine of levetiracetam had gebruikt. Op basis van deze studie kan er niet bepaald worden of dat er een causaal verband is. Het Europees geneesmiddelbewakingscomité (PRAC) heeft op basis van deze gegevens toch enkele risico-beperkende maatregelen geformuleerd (Folia mei 2024).

Mycofenolzuur

Uit dieronderzoek blijkt mycofenolaat genotoxisch te zijn. In de SKP adviseert men bijgevolg tijdens de behandeling het gebruik van voorzorgsmaatregelen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil.

Invloed op het risico op aangeboren afwijkingen na conceptie

De hoeveelheid geneesmiddel, met bewezen teratogeen effect bij de vrouw, dat in sperma wordt teruggevonden, is zeer laag. De concentratie die door de coïtus bij het kind zou kunnen komen is daardoor zo laag, dat er geen teratogene of toxische effecten te verwachten zijn.

Voor de meeste geneesmiddelen is het niet noodzakelijk om een condoom te gebruiken nadat de conceptie heeft plaatsgevonden. Echter, bij 5-alfa-reductaseremmers (finasteride en dutasteride) wordt in de SKP aanbevolen om voorzorgsmaatregelen te nemen en blootstelling aan de zwangere vrouw zoveel mogelijk beperken door het gebruik van een condoom. Ook voor deze middelen is de concentratie in het sperma zo laag dat er geen teratogene of toxische effecten worden verwacht^{1,2}.

Bronnen

¹ Lareb. Achtergrond informatie over geneesmiddelgebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

² Lareb. Finasteride gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

³ Lareb. SSRI gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

⁴ Lareb. Methylfenidaat en dexamfetamine gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

⁵ Lareb. TNF alfablokker gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

⁶ Lareb. Methotrexaat gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

⁷ Lareb. Thiopurine gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

Hoe goed werkt het zona-vaccin in real-life?

De resultaten zijn bemoedigend. Ook in real-life is er goede bescherming tegen herpes zoster in de eerste jaren na vaccinatie, ook bij patiënten met corticosteroïdgebruik. Maar gegevens over onder andere bescherming tegen post-herpetische neuralgie ontbreken nog.

Kernboodschappen

- Een Amerikaanse prospectieve cohortstudie^{1,2} onderzocht de **real-life bescherming** van het **recombinant vaccin tegen zona (herpes zoster)**. Het aanbevolen vaccinatieschema is 2 inentingen met een interval van 2 tot 6 maanden.
- **De studie toont het volgende:**
 - Optimale real-life bescherming tegen zona werd bekomen met de 2 dosissen: > 70% gedurende de studieperiode van 4 jaar.
 - Met slechts 1 dosis daalde de bescherming snel (naar 45% in het tweede jaar).
 - De 2^{de} dosis kan ook later worden toegediend: de bescherming was even hoog bij een interval van > 6 maanden tot 2 jaar als bij een interval van 2 tot 6 maanden.
 - De bescherming was wat lager bij immuungecompromitteerde patiënten (in deze studie patiënten met corticosteroïdgebruik), maar volgens de auteurs nog steeds substantieel (65% over periode van 4 jaar) en de moeite waard gezien hun hoger risico van herpes zoster.
- De studie leert ons niets over bescherming in real life omstandigheden tegen postherpetische neuralgie (PHN) (werd niet onderzocht).

Waarom is deze studie belangrijk?

- Het recombinante zonavaccin is het enige nog beschikbare zona-vaccin. Follow-up studies van de gerandomiseerde ZOE-studies tonen dat bescherming tegen herpes zoster 7 jaar na vaccinatie hoog blijft (> 84%) en dat de immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na vaccinatie. Ook is bescherming aangetoond bij specifieke risicogroepen (volwassenen die een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan of die een hematologische maligniteit hebben). Zie daaromtrent ook Folia november 2022. In de ZOE-studies werden de 2 dosissen toegediend met een interval van 2 maanden. De SKP van Shingrix® vermeldt dat een interval tot 6 maand mogelijk is.
- De hier besproken studie, uitgevoerd in real life omstandigheden, kan een antwoord geven op de vraag of er ook bescherming is buiten de omstandigheden van een gerandomiseerde klinische studie, of er ook bescherming is bij andere groepen van immuungecompromitteerde patiënten (hier patiënten met corticosteroïdgebruik), en of het vaccin nog werkzaam is als het aanbevolen interval tussen de twee dosissen is overschreden.

Opzet van de studie

- Prospectieve cohortstudie van de Amerikaanse *Centers for Disease Control* (CDC) in de periode 1/1/2018 tot 31/12/2022, bij ongeveer 2 miljoen personen van 50 jaar en ouder (61% tussen 50 en 65 jaar; slechts 8,7% ouder dan 80 jaar).
- Eindpunt: incidentie van herpes zoster, gedefinieerd als klinische diagnose + voorschrift van antiviraal middel (aciclovir, valaciclovir of famciclovir) binnen de 7 dagen na de diagnose.

Resultaten in het kort: bescherming tegen herpes zoster

- **Bescherming tegen zona met 2 dosissen**
 - Bescherming over de follow-up periode van 4 jaar: 76% (95%-BI van 75 tot 78).
 - In absolute cijfers: 1,7 gevallen per 1 000 persoonsjaren bij gevaccineerden versus 6,7 gevallen per 1 000 persoonsjaren bij niet-gevaccineerden. Dit komt, volgens onze berekeningen, neer op een NNV van 200 per jaar, m.a.w. 200 personen moesten worden gevaccineerd om op een periode van 1 jaar 1 geval van herpes zoster te voorkomen.
 - Bescherming per jaar na vaccinatie: 79% in het 1^{ste} jaar, 75% in het 2^{de} jaar, 73% in het 3^{de} en 4^{de} jaar.
- **Bescherming tegen zona in functie van interval tussen de 2 dosissen**
 - Interval van 2 tot 6 maanden: 76%
 - Interval van > 6 maanden maar < 1 jaar: 78%
 - Interval van ≥ 1 jaar tot 2 jaar: 75%.
- **Bescherming tegen zona met 1 dosis**
 - Bescherming over de follow-up periode van 4 jaar: 64% (95%-BI van 62 tot 67).
 - In absolute cijfers: 2,5 gevallen per 1 000 persoonsjaren bij gevaccineerden versus 6,7 gevallen per 1 000 persoonsjaren bij niet-gevaccineerden.
 - Bescherming per jaar na vaccinatie: 70% in het 1^{ste} jaar, 45% in het 2^{de} jaar, 48% in het 3^{de} en 52% na het 4^{de} jaar.

- **Bescherming tegen zona bij patiënten met corticosteroïdgebruik:** 65% (over de periode van 4 jaar).
- Bescherming (2 dosissen) was iets hoger bij de personen die **vóór de leeftijd van 65** werden gevaccineerd dan bij de personen die gevaccineerd werden **op 65 jaar of ouder**: 81% versus 74%.

Commentaar van het BCFI

- Het is bemoedigend dat er ook in real-life omstandigheden goede bescherming is tegen herpes zoster in de eerste jaren na vaccinatie, ook bij patiënten met corticosteroïdgebruik.
- De studie kent beperkingen.
 - Het observationele studie design maakt dat bias en verstorende variabelen niet volledig uit te sluiten zijn, al is het prospectief verzamelen van de gegevens wel een voordeel.
 - De opvolgduur bedroeg maximum 4 jaar.
 - De studie geeft geen informatie over real-life bescherming tegen PHN.
 - Behalve over patiënten met corticosteroïdgebruik geeft de studie geen informatie over andere immuungecompromitteerde patiënten.
- Gegevens over de bescherming tegen PHN blijven noodzakelijk, evenals over de beschermingsduur en de bescherming bij de echt oudere populatie (80+).
- Zoals besproken in Folia november 2022 beveelt de HGR op dit ogenblik vaccinatie tegen herpes zoster aan bij personen ≥ 60 jaar en bij immuungecompromitteerde personen. Het KCE besloot echter dat vaccinatie van de doelgroepen zoals gedefinieerd door de HGR op dit ogenblik niet kosten-effectief is. Voor meer informatie en bijkomende commentaren van het BCFI verwijzen we naar het Folia-artikel.

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen zona: Shingrix® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Zerbo O, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting *Ann Intern Med.* 2024;177:189-195 + Supplemental material (doi:10.7326/M23-2023)
- 2 NEJM Journal Watch. Recombinant Zoster Vaccine Works as Advertised. Abigail Zuger, reviewing Zerbo O et al. 18/01/2024

Toediening van medicatie door een niet gezondheidszorgbeoefenaar

Sommige "activiteiten van het dagelijks leven", zoals het toedienen van bepaalde geneesmiddelen, kunnen ook worden uitgevoerd door een niet-gezondheidszorgbeoefenaar of door iemand anders dan de bekwame helper. De huidige regelgeving rond bekwame helpers werd onlangs uitgebreid met een aanvullend koninklijk besluit over de Activiteiten van het Dagelijks Leven (ADL).

« Een bekwame helper is iemand die zelf geen verpleegkundige is. Toch mag die bepaalde verpleegkundige handelingen doen. Dat gebeurt tijdens het uitoefenen van het beroep of bij een vrijwillige activiteit, buiten een zorginstelling. Deze persoon is gebonden aan een aantal voorwaarden en is wettelijk beschermd om een of meer welomschreven verpleegkundige handelingen uit te voeren bij patiënten. »

Het doel van dit besluit is ervoor te zorgen dat de uitvoering van bepaalde activiteiten binnen de gezondheidszorg niet langer noodzakelijkerwijs voorbehouden is aan professionele zorgverleners en dat die activiteiten dus, onder bepaalde voorwaarden, ook legaal kunnen worden uitgevoerd door niet-professionele zorgverleners.

Die activiteiten worden nog steeds beschouwd als gezondheidszorg of als de uitoefening van verpleegkunde. Ze behoren niet langer tot het exclusieve domein van de verpleegkunde. De behandelend arts of de verpleegkundige van de patiënt kan echter altijd beslissen dat de activiteit in bepaalde situaties moet worden uitgevoerd door een professionele zorgverlener.

Sommige eenvoudige verpleegkundige handelingen zoals de temperatuur meten of paracetamol toedienen bij hoofdpijn, hoeven in bepaalde situaties immers niet door bekwame helpers of verpleegkundigen te worden uitgevoerd. Een vriend of een buur bijvoorbeeld mag eenvoudige verpleegkundige handelingen uitvoeren in de context van het dagelijkse leven als aan de wettelijke voorwaarden is voldaan.

De lijst van die handelingen is beperkt. De basishandelingen op het vlak van **medicatie toedienen** die op de lijst van ADL staan, zijn: "medicatie toedienen **behalve opioïden (morfine, fentanyl,...)** via orale (inbegrepen inhalatie), rectale, vaginale weg, oogindruppeling, oorindruppeling, neusindruppeling, percutane weg volgens de instructies in de bijsluiter van het geneesmiddel of de instructies van de apotheker, de verpleegkundige verantwoordelijk voor algemene zorg of van de voorschrijvende arts. »

Bij de toediening van geneesmiddelen kan de arts of de verpleegkundige verantwoordelijk voor algemene zorg evalueren of er nood is aan een individueel toedieningssysteem. Een verpleegkundige verantwoordelijk voor algemene zorg, een basisverpleegkundige of een apotheker kunnen een gepersonaliseerd toedieningssysteem klaarmaken om de inname van geneesmiddelen te controleren, therapietrouw te garanderen en regelmaat te bevorderen.

Het is belangrijk te vermelden dat de gezondheidszorgbeoefenaar vanwege de context en het doel van de activiteit ook kan beslissen dat een professionele zorgverlener de activiteit dient uit te voeren.

Informatie over hoe het geneesmiddel moet worden toegediend, is te vinden in de bijsluiter of op de website [FarmaInfo](#), een website voor patiënten. De rubriek "Hoe gebruik ik dit geneesmiddel" op de website geeft informatie over hoeveel van het geneesmiddel moet worden ingenomen, op welk tijdstip en hoelang.

Bronnen

- FOD Volksgezondheid, Activiteiten van het Dagelijks Leven, geraadpleegd op 09/04/2024.

Meer kinkhoestgevallen in België en andere Europese landen

Het **European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)**¹ meldt in haar wekelijks epidemiologisch bulletin van 17-23 maart 2024 dat het aantal kinkhoestgevallen in meerdere Europese landen, waaronder België, de laatste maanden opvallend is gestegen. Kinkhoest kent een cyclisch verloop, met om de 3 tot 5 jaar een stijging van het aantal gevallen, zelfs bij een hoge vaccinatiegraad. De huidige toename wordt deels gelinkt aan de lage circulatie tijdens de COVID-pandemie en de suboptimale vaccinatiegraad in bepaalde groepen tijdens de pandemie^{1,2}. Kinkhoest is vooral gevaarlijk bij jonge zuigelingen.

Beide gemeenschappen in België hebben recent bericht over deze toename.

- **Departement Zorg (Vlaanderen)**³: nieuwsbericht van 24 april 2024. In de periode januari – april 2024 waren er in de Vlaamse provincies (vooral Antwerpen en Vlaams-Brabant) 672 meldingen van kinkhoest, vooral bij kinderen en adolescenten. Er zijn 23 kinderen jonger dan 1 jaar opgenomen in het ziekenhuis, daarvan waren er **21 jonger dan 6 maanden**.
- **Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)**⁴: Bulletin épidémiologique n°2/2024. In 2024 zijn er al 495 meldingen van kinkhoest (447 bevestigde gevallen), vooral in Henegouwen, Waals-Brabant en Luik, en vooral bij kinderen en adolescenten. Er werden 38 personen opgenomen in het ziekenhuis, daarvan waren er **18 jonger dan 6 maanden**.

Het **Departement Zorg (Vlaanderen)** geeft details over de vaccinatie tijdens de zwangerschap bij de moeders van de gehospitaliseerde baby's. **Van de 21 gehospitaliseerde baby's jonger dan 6 maanden.**

- waren **9 moeders niet gevaccineerd** tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap, en
- waren **7 moeders wel gevaccineerd** tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap.
- Bij de overige 5 baby's is de vaccinatiestatus van de moeder niet gekend.

Ongeveer 85% van de zwangere vrouwen wordt in Vlaanderen gevaccineerd tegen kinkhoest. Er zijn dus veel meer gevaccineerde jonge moeders dan niet-gevaccineerde. Verhoudingsgewijs ligt het aantal gehospitaliseerde baby's dus veel lager in de groep van gevaccineerde vrouwen.

Deze gegevens ondersteunen verder de aanbeveling

- om de **primovaccinatie tegen kinkhoest** te starten bij **jonge kinderen vanaf de leeftijd van 8 weken**, met herhalingsinenting bij kinderen van 5 à 6 jaar en bij adolescenten van 15 à 16 jaar (zie Tabel 12a in Repertorium 12.1), en
- om **zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest** en zo de jonge zuigeling in de eerste levensmaanden te beschermen. In de **Folia december 2022** was onze conclusie dat de beschikbare gegevens de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest, ondersteunen. **De observationele studies wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (bescherming van ongeveer 80%) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; bescherming van ongeveer 60%).**

NB

- Het vaccin Boostrix® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen voor de vaccinatie van zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32). De vaccinatiegraad tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap ligt lager in Wallonië (39%) en Brussel (31%) dan in Vlaanderen (85%) (cijfers van 2019 of 2020).
- Zie ook **Repertorium 12.1.2.3. > rubriek Plaatsbepaling** over vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap en cocoon-vaccinatie.
- Zie ook het **Advies van de Hoge Gezondheidsraad (8754, 2020)** over vaccinatie van volwassenen ter bescherming van de jonge zuigeling.

Specifieke bronnen

1 European Centre for disease Prevention and Control (ecdc). Weekly Bulletin - Communicable Disease Threats Report Week 12, 17-23 March 2024

2 Smout E, Mellon D en Rae M. Whooping cough rises sharply in UK and Europe. Editorial. BMJ 2024;385:q736 (doi:10.1136/bmj.q736)

3 Departement Zorg (Vlaanderen). Al 23 baby's in Vlaanderen opgenomen in het ziekenhuis wegens kinkhoest: Departement Zorg benadrukt belang van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Nieuwsbericht, 24 april 2024. Zie ook Nieuwsflash infectieziekten – februari 2024

4 Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ): Bulletin épidémiologique n°2/2024.

Afbouwprogramma benzodiazepines: een positief resultaat!

Aan bepaalde ambulante patiënten die chronisch een benzodiazepine of Z-drug nemen, kan sinds 1 februari 2023 een afbouwprogramma worden aangeboden, onder begeleiding van een arts en apotheker. Het afbouwen gebeurt via capsules, magistraal bereid door de apotheker op basis van een voorschrift van de arts (zie Folia februari 2023).

Sinds de start van het project volgen meer dan 2.000 Belgische apothekers al ruim 5.500 patiënten op, om hen te helpen hun benzodiazepines of Z-drugs geleidelijk af te bouwen. Uit de cijfers van APB blijkt ook dat er elke week 105 nieuwe afbouwprogramma's worden opgestart in apotheken. Dat aantal blijft min of meer stabiel.¹

Wil jij ook je patiënt met slaapklachten helpen zijn of haar benzodiazepines of Z-drugs af te bouwen, maar twijfel je hoe eraan te beginnen? Volg dan onze e-learning over het afbouwen van benzodiazepines! In deze e-learning ga je zelf aan de slag met een casus, en reiken we je verschillende tools en tips aan om het afbouwen tot een succesvol einde te brengen.

Bronnen

1. APB, Nieuws: Afbouw van slaapmiddelen: apothekers begeleiden al ruim 5.500 patiënten geraadpleegd op 13/05/24

Nieuwe e-learning: geneesmiddelen en valrisico

Je hebt het waarschijnlijk ook al eens gezien, in je eigen praktijk of in je omgeving: soms is één val voldoende om een heel leven op zijn kop te zetten. Bij ouderen kan een val een reeks negatieve gevolgen hebben: de val kan letsels veroorzaken die kunnen leiden tot een verlies van zelfstandigheid en de levenskwaliteit negatief beïnvloeden.

Maar wist je dat je als arts of apotheker een belangrijke rol kunt spelen in de valpreventie bij ouderen?

In deze e-learning vertrekken we vanuit de concrete situatie van een patiënt en op basis van die casus bekijken we samen:

- Welke **geneesmiddelen het valrisico verhogen**,
- Welke **ongewenste effecten** een valincident kunnen veroorzaken,
- Welke **preventieve maatregelen** doeltreffend zijn in de dagelijkse praktijk.

Volg deze e-learning en help mee valincidenten te voorkomen bij je oudere patiënten!

Totale duur: 30 minuten

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning!

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2024

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- difelikefalin (Kapruvia®▼): pruritus geassocieerd aan nierziekte
- eravacycline (Xerava®): gecompliceerde abdominale infecties
- glycopyrronium crème (Axxidroks®): axillaire hyperhidrose
- remimazolam (Byfavo®▼): procedurele sedatie
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®) : algemene anesthesie, euthanasie (*off-label gebruik*)
- vericiguat (Verquvo®▼): chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie

Nieuwigheden in de oncologie

- busulfan voor injectie (Busulfan Fresenius Kabi®): hematopoëtische stamceltransplantatie

Nieuwe vormen

- racecadotril orale suspensie (Tiorfix®)

Nieuwe indicaties

- abrocitinib (Cibinqo®▼) : atopische dermatitis ≥ 12 jaar

Terugbetalingen

- aciclovir siroop (Aciclovir GSK®)
- budesonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz

Stopzettingen van commercialisatie

- Cetirizine oraal vloeibaar (Cetirizine® Sandoz siroop oploss.)
- fytomenadion druppels (Vitamon K®)
- triamcinolon nasaal (Allegra Nasal)

Onderbrekingen van commercialisatie

- clindamycine cutaan (Zindaclin®)
- tocoferol (Optovit E®)
- tosylchlooramide (Clonazone®)

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

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

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

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 deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 26 april op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 24 mei aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

difelikefalin (Kapruvia®▼)

Difelikefaline (Kapruvia®▼, hoofdstuk 15.3, voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneus) is een specifieke kappa-opioïdreceptoragonist met beperkte passage naar het centrale zenuwstelsel. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige pruritus geassocieerd aan chronische nierziekte** bij volwassen patiënten **die hemodialyse ondergaan** (synthese van de SKP).

Er werden twee RCT's uitgevoerd bij 851 volwassenen met ernstige pruritus geassocieerd aan chronische nierziekte, die sinds minstens 3 maanden hemodialyse ondergingen.

De resultaten na 12 weken tonen een lichte **verbetering van de pruritus** (51-54% met difelikefalin versus 27-42% met placebo, primair eindpunt), en ook een verbetering van de **levenskwaliteit** en een klinisch relevante verbetering van de pruritus (verbetering van ten minste 4 punten, secundaire eindpunten).

Difelikefalin geeft een risico op de volgende ongewenste effecten: **somnolentie en paresthesie** (1-10%), gastro-intestinale last, duizeligheid, verwardheid.

Hoewel de passage naar het centrale zenuwstelsel in theorie beperkt is, lijken sommige ongewenste effecten erop te wijzen dat er toch passage mogelijk is. Op basis van de huidige gegevens is het niet mogelijk te weten of difelikefalin een risico geeft op de andere klassieke ongewenste effecten van opioïden (met inbegrip van afhankelijkheid).¹⁻⁴

Kostprijs: € 473 voor 12 flacons, niet terugbetaald op 1 mei 2024

eravacycline (Xerava®)

Eravacycline (Xerava®, hoofdstuk 11.1.3, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een **tetracycline**, vergelijkbaar met tigecycline, en heeft als indicatie de behandeling van **gecompliceerde intra-abdominale infecties** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Eravacycline heeft een breed werkingsspectrum en is actief in vitro tegen bepaalde resistente pathogenen. Het was niet inferieur aan meropenem en ertapenem in twee studies met als eindpunt klinische genezing.

De ongewenste effecten zijn die van de **tetracyclines**, in de studies waren dat vooral gastro-intestinale last en reacties op de injectieplaats (3-8%).^{1,2}

Eravacycline is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3).

Kostprijs: € 1325 voor 10 flacons van 100 mg, terugbetaald in b op 1 mei 2024.

glycopyrronium crème (Axhidroks®)

Glycopyrronium bestaat nu in de vorm van een **crème** (Axhidroks®, hoofdstuk 15.13) met als indicatie de topische behandeling van ernstige **primaire axillaire hyperhidrose** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Dit anticholinergicum bestond reeds in een vorm voor inhalatie in mono- of bitherapie voor de behandeling van COPD (én in tritherapie voor de behandeling van astma), in orale vorm voor de behandeling van speekselvloed en in injecteerbare vorm in het kader van anesthesie of in de laatste levensfase om secreties te verminderen.

Volgens een studie die in de SKP wordt vermeld, heeft glycopyrronium crème bij volwassenen met ernstige axillaire hyperhidrose na 29 dagen een **grotere werkzaamheid dan placebo op bepaalde eindpunten**: vermindering van de zweetproductie (primair eindpunt) en verbetering van een score voor levenskwaliteit (secundair eindpunt). Een open-label extensiestudie van 72 weken concludeerde dat het aantal responders (met een verbetering van minstens 2 punten op een score die de transpiratie meet) groter was met glycopyrronium dan met placebo (secundair eindpunt).

Hoewel glycopyrroniumcrème op de huid wordt aangebracht, zijn **anticholinerge ongewenste effecten** niet uitgesloten.¹

Dosering: 2 activeringen van de doseerpomp per oksel, 's avonds gedurende 4 weken. Daarna kan de dosis worden verminderd tot 2 keer per week.

Kostprijs: € 59,99 voor 50 g, niet terugbetaald op 1 mei 2024

remimazolam (Byfavo®▼)

Remimazolam (Byfavo®▼, hoofdstuk 18.1.5, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie **procedurele sedatie** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Remimazolam werkt sneller, maar heeft een kortere werkingsduur dan midazolam, zodat het vaker opnieuw moet worden toegediend.

De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn: hypotensie, ademhalingsdepressie, hoofdpijn, duizeligheid, bradycardie, misselijkheid en braken.

Remimazolam **beïnvloedt de rijvaardigheid** en het vermogen om machines te bedienen. Daar moet rekening mee worden gehouden wanneer de patiënt na de procedure het ziekenhuis verlaat.^{1,2}

Kostprijs: € 220 voor 10 ampullen, niet terugbetaald op 1 mei 2024.

thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)

Thiopental (hoofdstuk 18.1.1, intraveneus) is **opnieuw beschikbaar op de Belgische markt** (Thiopental Sodium Panpharma®, het vroegere Pentothal®).

Het heeft als indicatie **algemene anesthesie, therapieresistente convulsieve stoornissen** en vermindering van de **intracraniale druk** (synthese van de SKP).¹

Thiopental wordt ook **off-label** gebruikt bij **euthanasie**. Dat gebruik is conform de richtlijnen rond euthanasie.

Thiopental B. Braun, dat met een derogatie geïmporteerd kon worden sinds Pentothal® van de markt was gehaald, kan de facto niet langer worden ingevoerd.

De prijs van deze nieuwe specialiteit is hoger dan die van de specialiteit die werd ingevoerd.

Kostprijs: € 335,20 voor 10 flacons, niet terugbetaald op 1 mei 2024

vericigat (Verquvo®▼)

Vericigat (Verquvo®▼, hoofdstuk 1.3.3, oraal) is een **vasodilator**, een inductor van oplosbaar guanylaatcyclase. Het heeft als indicatie de behandeling van **symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie** bij volwassen patiënten die gestabiliseerd zijn **na een recente episode van decompensatie** waarvoor een i.v.-behandeling nodig was (synthese van de SKP). Vericigat is de tweede molecule van deze klasse na riocigat, maar riocigat heeft een andere indicatie (pulmonale hypertensie).

Een RCT, uitgevoerd bij 5050 volwassenen met hartfalen met verminderde ejectiefractie die de voorbije 6 maanden een decompensatie doormaakten, toonde dat vericigat, toegevoegd aan de standaardbehandeling, leidde tot **een lichte vermindering van het primaire samengestelde eindpunt "cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen" versus placebo** na 11 maanden (36% versus 39%). Dit verschil is vooral te danken aan het lagere aantal ziekenhuisopnames. De resultaten **toonden geen verschil voor de globale mortaliteit of voor de cardiovasculaire mortaliteit** (secundaire eindpunten). Vericigat werd niet vergeleken met de andere behandelingen voor hartfalen, ook niet met de recent goedgekeurde behandelingen: het complex sacubitril-valsartan of gliflozinen.

Het veiligheidsprofiel van vericigat is vergelijkbaar met dat van riocigat: anemie, hypotensie, duizeligheid, gastro-intestinale last, oedemen (zie ook 1.3.3).¹⁻⁶

Dosering

- Startdosering 2,5 mg 1x/d
- De dosis moet elke 2 weken worden verdubbeld tot 10 mg 1x/d, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt.

Kostprijs: € 407,02 voor 98 tabletten, niet terugbetaald op 1 mei 2024

Nieuwigheden in de oncologie

busulfan voor injectie (Busulfan Fresenius Kabi®)

Busulfan voor injectie (hoofdstuk 13.1.1.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie, in associatie, de **voorbereidende behandeling voor een hematopoëtische stamceltransplantatie**. Er bestond reeds een orale vorm voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie en bepaalde andere myeloproliferatieve ziekten.¹

Voor het veiligheidsprofiel, zie 13.1.1. Alkylerende middelen en 13. Antitumorale middelen.

Kostprijs: € 206 voor 1 flacon, niet terugbetaald op 1 mei 2024.

Nieuwe vormen

racecadotril orale suspensie (Tiorfix®)

Racecadotril (Tiorfix®, hoofdstuk 3.6.4) bestaat nu in de vorm van **siroop voor zuigelingen vanaf 3 maanden en jonge kinderen**. Het

bestond reeds als "granulaat voor suspensie" voor die leeftijd.

Racecadotril heeft een zeer beperkte plaats in de behandeling van acute diarree, zeker bij zuigelingen. De behandeling van acute diarree bestaat uit orale rehydratie. Racecadotril kan worden gebruikt als aanvulling wanneer diëtetische maatregelen en orale rehydratie niet volstaan.

Het geeft een risico op angio-oedeem.¹

Dosering: 1,5 mg/kg/inname, maximaal 3 keer p.d.

Kostprijs: € 16,49, niet terugbetaald op 1 mei 2024

Nieuwe indicaties

abrocitinib (Cibinqo®▼)

Abrocitinib (Cibinqo®▼ , hoofdstuk 12.3.2.5.1.1, oraal) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **matige tot ernstige atopische dermatitis bij adolescenten vanaf 12 jaar** (synthese van de SKP). Het had deze indicatie al voor volwassenen. Andere JAK-inhibitoren hebben deze indicatie reeds bij adolescenten (upadacitinib) en bij kinderen vanaf 2 jaar (baricitinib).

Werkzaamheid

Abrocitinib heeft een **grotere werkzaamheid dan placebo** op matige tot ernstige atopische dermatitis.

Het werd **bij adolescenten niet vergeleken met andere systemische behandelingen**.

- Abrocitinib 100 en 200 mg werden geëvalueerd ten opzichte van placebo bij adolescenten met matige tot ernstige atopische dermatitis, patiënten die reeds andere topische of systemische behandelingen hadden gekregen inbegrepen. De primaire eindpunten in de studies waren het aantal responders, gedefinieerd als een IGA-score van 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5, met een vermindering van minstens 2 punten, of een verbetering van minstens 75% op de EASI-score.
- Het registratiedossier vermeldt de 3 studies (MONO-1, MONO-2 en REGIMEN) die werden gebruikt om de registratie van deze indicatie te verkrijgen bij volwassenen.
- De resultaten van gepoolde subgroepen voor de adolescenten (MONO-1 en MONO-2) stemmen overeen met de resultaten voor de volledige populatie.
 - Resultaten na 12 weken voor abrocitinib 200 mg, 100 mg en placebo, respectievelijk:
 - Responders IGA-score: 31, 22 en 8,7%
 - Responders EASI-75: 56, 44 en 8,7%
 - De patiënten die na 12 weken een respons bereikten in die 3 studies, werden geïncludeerd in een extensiestudie en behielden in het algemeen hun resultaat op 48 weken (74 en 81% voor abrocitinib 100 en 200 mg, EXTEND-studie).
- Abrocitinib werd beoordeeld in associatie met een topische behandeling in een RCT (TEEN), gedurende 12 weken specifiek uitgevoerd bij 287 adolescenten met matige tot ernstige atopische dermatitis (inclusief degenen die al een andere systemische behandeling hadden gekregen). In die studie waren abrocitinib 200 en 100 mg effectiever dan placebo in het bekomen van responders (primaire eindpunten) :
 - IGA-score van 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5, met een afname van minstens 2 punten: respectievelijk 46, 42 en 24%
 - Verbetering van minstens 75% op de EASI-score: 72, 68 en 41,5%²

Veiligheid

- Het veiligheidsprofiel van adolescenten lijkt vergelijkbaar met dat van volwassenen¹⁻³
- Op MRI-scans van de knie werd geen effect van abrocitinib op de beendergroei gezien³ De veiligheidsgegevens tonen echter **meer fracturen bij adolescenten van minder dan 59 kg met abrocitinib 200 mg**. Hoewel die resultaten niet statistisch significant zijn, is de initiële aanbevolen dosis 100 mg voor adolescenten onder de 59 kg.²
- Januskinase-inhibitoren kunnen **ernstige ongewenste effecten veroorzaken** en mogen slechts onder **strikte voorwaarden** worden voorgeschreven bij inflammatoire aandoeningen (zie Folia december 2022).

Dosering :

- ≤ 59 kg: 100 mg 1x/d, te verhogen indien onvoldoende respons
- > 59 kg: 100 of 200 mg 1x/d

Kostprijs: € 3848,27 voor een behandeling van 3 maanden, niet terugbetaald bij adolescenten op 1 mei 2024.

Terugbetalingen

Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)

Aciclovir in de vorm van siroop (Aciclovir GSK®) wordt nu **zonder voorwaarden terugbetaald in b**. Sommige specialiteiten van aciclovir 200 en 800 mg hadden de voorbije maanden reeds die verandering van terugbetalingscategorie gekregen (zie Aciclovir). Volgens BAPCOC is aciclovir geïndiceerd bij **herpes genitalis**.

budesonide (Jorveza®)

Budesonide in orodispergeerbare vorm voor de behandeling van **eosinofiele oesofagitis** (Jorveza®) wordt nu **terugbetaald in** in deze indicatie bij volwassenen met histologische en symptomatische letsels ondanks een behandeling met een protonpompinhibitor (zie volledige voorwaarden en formulieren).

Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz

Voor de **terugbetaling van de specialiteiten Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz** is niet langer het voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig. Beide geneesmiddelen worden nu **zonder voorwaarden terugbetaald in a**. Voor de andere specialiteiten op basis van sitagliptine of een ander gliptine is nog steeds het akkoord van de adviserend arts nodig (situatie op 1 mei 2024). In tegenstelling tot andere behandelingen van diabetes type 2 hebben gliptinen geen bewezen werkzaamheid op de complicaties van diabetes. Ze kunnen een optie zijn voor personen bij wie hypoglykemie een belangrijk risico vormt (zie ook Gliptinen).

Stopzettingen van commercialisatie

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

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

cetirizine oraal vloeibaar (Cetirizine® Sandoz siroop oplossing)

Cetirizine in vloeibare vorm voor orale toediening is niet meer beschikbaar. Wanneer een H₁-antihistaminicum geïndiceerd is voor (jonge) kinderen die nog geen tabletten kunnen innemen (bijvoorbeeld bij allergische rinoconjunctivitis of urticaria, zie H₁-antihistaminica-Plaatsbepaling), zijn desloratadine, levocetirizine en rupatadine beschikbaar in een vloeibare vorm.

fytomenadion druppels (Vitamon K®)

Fytomenadion druppels zijn niet meer beschikbaar. Voor vitamine K-supplementatie bij borstgevoede zuigelingen (zie Vitamine K-Plaatsbepaling), bestaat het nog onder de vorm van injecteerbare/drinkbare oplossing (Konakion® Paediatric 2 mg/0,2 mL, wekelijkse toediening).

triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®)

Triamcinolon voor nasale toediening is niet meer beschikbaar. Wanneer een nasaal corticosteroïde geïndiceerd is (bij allergische rhinitis, sinusitis, chronische rinosinusitis, zie Nasale middelen bij allergische rinitis-Plaatsbepaling), zijn er andere nasale corticosteroïden 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.

clindamycine cutaan (Zindaclin®)

Clindamycine voor cutaan gebruik is niet meer beschikbaar. Volgens BAPCOC is het de eerstekeuzebehandeling wanneer een lokaal antibioticum geïndiceerd is bij papulopustuleuze acne. Erythromycine 2% (magistrale bereiding) is een alternatief.

tocoferol (Optovit E®)

Tocoferol (vitamine E) in monopreparaat voor orale toediening is niet meer beschikbaar als geregistreerd geneesmiddel. Het is wel nog beschikbaar onder de vorm van voedingssupplement. Supplementatie is slechts zelden noodzakelijk, maar kan geïndiceerd zijn in geval van cholestase, vetmalabsorptie of mucoviscidose. Vitamine E heeft geen aangetoonde werkzaamheid als antioxidant (zie ook Folia februari 2023).

tosylchlooramide (Clonazone®)

Tosylchlooramide is niet meer beschikbaar. Andere antiseptica zijn beschikbaar.

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

difelikefaline

1. Kapruvia®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kapruvia>
3. Rev Prescrire 2023 ;**43** (474) : 247-248
4. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 7;**64**(1643):18-9

eravacycline

1. Xerava®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Med Lett Drugs Ther. 2019 Apr 22;**61**(1570):61-3

glycopyrronium crème

1. Axhidroks®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

remimazolam

1. Byfavo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;**64**(1644):26-8

thiopental

1. Thiopental Sodium Panpharma®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

vericiguat

1. N Engl J Med 2020;**382**:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
2. Ann Intern Med. 2020 Sep 15;**173**(6):JC30. doi: 10.7326/ACPJ202009150-030.
3. Rev Prescrire 2022 ; **42** (470) : 888-890

4. Aust Prescr 2023;46:98–9 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.031>
5. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 8;63(1619):36-7
6. Verquvo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

racecadotril

- 1 Tiorfix®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

abrocitinib

- 1 Cibinqo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 EPAR variation Cibinqo EMA/104236/2024
- 3 EPAR Variation Cibinqo EMA/233/2024

busulfan injectie

- 1 Busulfan Fresenius Kabi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Valproïnezuur: mannen informeren over de risico's bij kinderwens

Bij zwangere vrouwen is het gebruik van valproaat gecontra-indiceerd omwille van een verhoogd risico op congenitale afwijkingen (oa. neuraalbuisdefecten) en neurologische ontwikkelingsstoornissen. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [zie Folia juni 2018 en het symbool t.h.v. de specialiteiten]. Volgend op de risicobeperkende maatregelen van het EMA in 2018 over gebruik van valproaat bij vrouwen, was aan de fabrikanten van geneesmiddelen op basis van valproaat gevraagd om de risico's van blootstelling aan valproaat bij mannen met kinderwens te onderzoeken. De resultaten van dat onderzoek suggereren een mogelijk verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader 3 maanden vóór de conceptie behandeld werd met valproaat¹. De studie was niet groot genoeg en had verschillende beperkingen waardoor een causaal verband niet kan bevestigd worden tussen gebruik van valproaat bij vruchtbare mannen en ontwikkeling van neurologische stoornissen bij hun kinderen.

Naar aanleiding van deze studiegegevens heeft het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC de risico's van blootstelling aan valproaat bij vruchtbare mannen geëvalueerd en risico-beperkende maatregelen geformuleerd.

In het kort over de studie

Het gaat om een retrospectief observationeel onderzoek op basis van 3 Scandinavische registers. Dit onderzoek is nog niet gepubliceerd.

Het doel van de studie was het bestuderen van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die rond de conceptie werden behandeld met valproaat, in vergelijking met het risico bij kinderen van vaders die lamotrigine of levetiracetam hadden gekregen (allemaal in monotherapie).

De hazard ratio voor neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de kinderen wiens vader met valproaat was behandeld ten opzichte van de kinderen wiens vader met lamotrigine of levetiracetam was behandeld bedroeg 1,5 (95% BI: 1,09-2,07).

Het risico op de ontwikkeling van neurologische ontwikkelingsstoornissen varieerde tussen 4,0% en 5,6% in valproaatgroep tussen 2,3 % en 3,2% in de lamotrigine/levetiracetam groep.

Belangrijkste conclusies van het PRAC

Het PRAC¹ besluit dat er mogelijk een verhoogd risico is op neurologische ontwikkelingsstoornissen (5 % tegenover 3 %) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar) geboren met vaders die 3 maanden voorafgaand aan de conceptie behandeld werden met valproaat in monotherapie in vergelijking met mannen die met lamotrigine of levetiracetam behandeld werden. Al worden ook wel de beperkingen van de studie benadrukt, zoals de variatie in indicaties voor valproaatgebruik en de beperkte grootte van de onderzochte populatie.

Risicobeperkende maatregelen bij de vruchtbare man

Om blootstelling aan valproaat te vermijden bij de vruchtbare man, gelden nu de volgende risicobeperkende maatregelen¹:

- Bij de start van een behandeling met valproaat bij mannen, is specialistische begeleiding aangewezen.
- De patiënten informeren over het potentiële risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen en de noodzaak van doeltreffende anticonceptie, ook voor de vrouwelijke partner gedurende de ganse duur van de behandeling en tot 3 maanden na stoppen.
- Regelmatige evaluatie van de behandeling om te bepalen of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft.
- Bij mannen met kinderwens moet een specialist worden geraadpleegd. De behandeling met valproaat moet opnieuw worden geëvalueerd en alternatieve behandelopties moeten worden besproken.
- De patiënten informeren dat ze geen sperma mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stoppen.
- Educatief materiaal over het teratogene risico zal worden verstrekt aan mannelijke patiënten [nog niet beschikbaar op 05/03/2024].

Enkele commentaren

- Valproaat heeft als indicaties in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie alsook de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornis wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen. Valproaat wordt ook off-label gebruik bij de profylactische behandeling van migraine.
- Lecrat stelt dat het op basis van de momenteel beschikbare gegevens en in afwachting van bijkomende informatie over deze studie niet gerechtvaardigd is om een behandeling met valproaat te wijzigen of te stoppen bij een man met kinderwens².
- Lareb zet een kritische noot bij de interpretatie van het retrospectief observationeel onderzoek waarop het PRAC-advies is gebaseerd. Er is was in deze studie namelijk onduidelijkheid over welk type epilepsie de mannen hadden (met risico op confounding by indication) en de studie was in het algemeen niet groot genoeg om vast te stellen voor welke ontwikkelingsstoornissen het risico hoger was. Lareb benadrukt ook nog eens het feit dat het mogelijke risico bij gebruik van valproaat door de vader in deze studie (5 %) veel lager is dan het aangetoonde risico op ontwikkelingsstoornissen (30-40%) bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap valproaat heeft gebruikt³.
- Een andere studie (Tomson et al.⁴) vond dat de incidentie van autisme en verstandelijke beperkingen iets hoger was bij kinderen van vaders die valproaat gebruikten dan bij kinderen van vaders die geen anti-epileptica gebruikten. De risicotoename was in deze studie niet statistisch significant.
- La Revue Prescrire stelt dat deze resultaten een reden vormen om het gebruik van valproïnezuur in heroverweging te nemen bij mannen met kinderwens. Vooral wanneer er andere opties kunnen overwogen worden, zoals lamotrigine, levitiracetam, propranolol, amitriptyline en lithium, bij de behandeling van respectievelijk epilepsie, migraine en stemmingsstoornissen zoals bipolaire stoornis⁵.

Specialiteitsnamen:

Valproaat: Depakine®, Valproate (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>. Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://geneesmiddelandatabank.be/menselijk-gebruik> > zoekterm: valproaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"
- 2 CRAT. <https://www.lecrat.fr/1778/> geraadpleegd op 03/05/2023
- 3 Lareb. Valproïnezuur gebruik door de man met kinderwens. Geraadpleegd op 03/05/2024. Website van Lareb
- 4 Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):907-13. PMID:32651245
- 5 Exposition paternelle à l'acide valproïque avant la conception: troubles du développement neuropsychique chez les enfants? *Rev Prescrire* 2024; 44 (485): 190-192

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.