

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2023

FOCUS

Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 1: ('s ochtends) op een lege maag

Wat is het beste moment om medicatie in te nemen? In dit eerste artikel van onze Folia-reeks bespreken we een aantal geneesmiddelen die 's ochtends op een lege maag moeten worden genomen: protonpompinhibitoren, ijzer, levothyroxine en bisfosfonaten.

NIEUWS

Nieuwe instrumenten om het rationeel voorschrijven van antibiotica door huisartsen te promoten

Hoe kan je als huisarts gerichter antibiotica voorschrijven? De kwaliteitsindicatoren en de antibioticabarometer zijn nieuwe tools die hierin willen helpen.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: interacties aanpakken in de praktijk

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- eladocagene exuparvovec (Upstaza®▼)



Homeopathische nieuwigheden

- Nervoheel®
- Zeel®



Nieuwe indicaties

- baricitinib (Olumiant®)

Terugbetalingen

- tezepelumab (Tezspire®)



Stopzettingen van commercialisatie

- ethinylestradiol 50 µg + levonorgestrel tabletten (Microgynon 50®)
- methadon tabletten (Mephenon®)
- pyridoxine tabletten (Pyridoxine®)
- tixagevimab + cilgavimab (Evusheld)
- vindesine (Eldisine®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Slaapwandelen met nachtelijke eetbuien door medicatie

Met allerlei psychofarmaca werd slaapwandelen met nachtelijke eetbuien gerapporteerd. De gevolgen kunnen ernstig zijn. Overweeg bij het optreden van dergelijke stoornissen of een geneesmiddel misschien de oorzaak is.

Ook met vortioxetine seksuele stoornissen en onttrekkingsverschijnselen

Ook met het antidepressivum vortioxetine zijn er meldingen van seksuele stoornissen tijdens de behandeling en van onttrekkingsverschijnselen bij stoppen. De SKP werd aangepast.

Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 1: ('s ochtends) op een lege maag

Abstract

In dit Folia-artikel bespreken we een aantal geneesmiddelen die 's ochtends op een lege maag moeten worden ingenomen. Dit artikel is niet exhaustief, het behandelt vaak gebruikte geneesmiddelen.

We bespreken protonpompinhibitoren (PPI's), ijzer, levothyroxine en bisfosfonaten.

Protonpompinhibitoren

Protonpompinhibitoren (PPI's) blokkeren de maagzuursecretie door middel van een onomkeerbare remming van de protonpompen.

- Deze geneesmiddelen **werken alleen wanneer de protonpompen actief zijn** (na de maaltijd). Het is dus belangrijk om te eten na het nemen van een PPI, om de protonpompen te activeren.
- PPI's worden gewoonlijk **'s ochtends** genomen, omdat de hoeveelheid protonpompen groter is na een langere periode zonder eten.¹

Met andere woorden, wanneer de PPI's 30 minuten voor het ontbijt worden toegediend, worden de protonpompen maximaal geremd.²

Inname op een lege maag wordt dus over het algemeen aanbevolen, hoewel een positief effect op de symptomen en het slijmvlies niet duidelijk is. In feite wordt immers enkel de resorptie van sommige PPI's vertraagd indien ze met voedsel worden ingenomen.

Voedsel **vertraagt** echter **de resorptie** en **verlaagt de biologische beschikbaarheid van esomeprazol en lansoprazol**.

De biologische beschikbaarheid van pantoprazol, omeprazol en rabeprazol kan vertraagd zijn, maar wordt niet verminderd door inname van voedsel. De totale geresorbeerde hoeveelheid en de maximale plasmaconcentratie worden daarom niet beïnvloed.



- **Esomeprazol**: gelijktijdige inname van voedsel en esomeprazol **vertraagt en vermindert de resorptie** van esomeprazol, hoewel een positief effect op de symptomen en het slijmvlies niet duidelijk is.^{3,5}
De SKP geeft geen precieze aanwijzingen voor het tijdsinterval tussen de inname van voedsel en de toediening van esomeprazol.
- **Lansoprazol**: verschillende studies tonen aan dat gelijktijdige inname van voedsel en lansoprazol **de resorptie vertraagt en de biologische beschikbaarheid van lansoprazol** met ongeveer 50% verlaagt.^{3,4,5}
De meeste van onze bronnen raden aan om, voor een maximale werkzaamheid, lansoprazol ten minste 30 minuten voor de maaltijd in te nemen, bij voorkeur 's ochtends als het maar één keer per dag wordt ingenomen.^{3,4}
De SKP raadt ook aan om lansoprazol **ten minste 30 minuten vóór de maaltijd** in te nemen.
- **Omeprazol**: gelijktijdige inname van voedsel en omeprazol heeft **geen invloed op de biologische beschikbaarheid**, maar **vertraagt de resorptie**. Vertraagde resorptie heeft echter geen invloed op de totale geresorbeerde hoeveelheid omeprazol of de maximale plasmaconcentratie.^{3,5}
De SKP geeft geen precieze aanwijzingen voor het tijdsinterval tussen de inname van voedsel en de toediening van omeprazol.
- **Pantoprazol**: gelijktijdige toediening van voedsel en pantoprazol beïnvloedt de biologische beschikbaarheid niet, maar vertraagt de resorptie met 2 uur of meer. De vertraagde resorptie heeft echter geen invloed op de totale hoeveelheid geresorbeerd pantoprazol of de maximale plasmaconcentratie.³
Toch raadt de SKP aan om pantoprazoltabletten 1 uur voor de maaltijd in hun geheel door te slikken met water.
- **Rabeprazol**: gelijktijdige inname van voedsel en rabeprazol heeft **geen invloed op de biologische beschikbaarheid**, maar **vertraagt de resorptie**. Vertraagde resorptie heeft echter geen invloed op de totale hoeveelheid geresorbeerde rabeprazol of de maximale plasmaconcentratie.³
Volgens de SKP wordt de resorptie van rabeprazol niet beïnvloed door dieet of door het tijdstip van de dag waarop de behandeling wordt toegediend.
De SKP geeft geen precieze aanwijzingen voor het tijdsinterval tussen de inname van voedsel en de toediening van rabeprazol.

Het is raadzaam om aan te bevelen de PPI's 's ochtends te nemen **op een lege maag, vóór het ontbijt** (het is belangrijk **een maaltijd te nemen na het innemen van een PPI**) (zie 3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)).

IJzer

Oraal ingenomen ijzerzouten hebben een lage biologische beschikbaarheid. Bovendien wordt de resorptie van ijzer **vermindert door een gelijktijdige inname van bepaalde voedingsmiddelen of dranken** (melk, koffie, thee,...), maar ook door het nemen van calcium, antacida of producten die magnesium bevatten, zoals voedingssupplementen. IJzerzouten kunnen immers complexen vormen met een aantal ionen, wat de resorptie ervan kan belemmeren. Het nemen van ijzer kan ook **de resorptie van andere geneesmiddelen verminderen** (bisfosfonaten, levodopa, levothyroxine, chinolonen en tetracyclines). Een tijdsinterval van minstens 2 tot 3 uur wordt aanbevolen tussen de ijzerinname en de inname van **deze geneesmiddelen**.^{4,5}

De resorptie van ijzer is **hoger wanneer het op een lege maag wordt genomen**. Om door ijzer veroorzaakte verteringsproblemen te verminderen, is inname tijdens de maaltijd echter ook verdedigbaar.⁴

De SKP's van de verschillende ijzer bevattende geneesmiddelen raden een inname vóór of tijdens een maaltijd aan, afhankelijk van de gastro-intestinale tolerantie.

- De ijzerresorptie is optimaal wanneer het ijzer wordt ingenomen 1 uur vóór de maaltijd of 2 uur erna. Toediening van ijzer tijdens de maaltijd kan wel gastro-intestinale problemen beperken, maar vermindert ook de opname van het ijzer.
- Verminderde ijzerresorptie bij gelijktijdig gebruik van antacida, calciumzouten, tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee.
- Verminderde resorptie van onder meer bisfosfonaten, levodopa, levothyroxine, chinolonen en tetracyclines bij gelijktijdig gebruik van ijzer.
- Een tijdsinterval van minstens 2 tot 3 uur wordt aanbevolen tussen inname van ijzer en inname van deze geneesmiddelen (zie 14.1.1. IJzer).

Levothyroxine

De resorptie van levothyroxine wordt verminderd en vertraagd **door gelijktijdige inname van bepaalde voedingsmiddelen**, maar ook in geval van gelijktijdige inname van ijzer, magnesium, calcium, antacida. Een tijdsinterval van 3 tot 4 uur tussen inname van levothyroxine en inname van **deze middelen** is aangewezen.

Verschillende studies suggereren een mogelijk verminderde resorptie van levothyroxine wanneer het tegelijk wordt ingenomen met **melk, vezels, producten op basis van soja** of **koffie**. Een tijdsinterval van 60 minuten tussen inname van levothyroxine en inname van die voedingsmiddelen is aangewezen.³ Daarom raadt de SKP aan de tabletten in te nemen **op een lege maag**.

De resorptie van levothyroxine is onregelmatig, belangrijk is eraan te herinneren dat het alle dagen op dezelfde manier, op hetzelfde tijdstip moet worden genomen.

Rekening houdend met die gegevens dient levothyroxine dus bij voorkeur te worden genomen **'s ochtends vóór het ontbijt, op een lege maag, en zeker niet met melk**. Inname 's avonds, minstens 3 uur na het eten, is echter ook mogelijk.³

Levothyroxine wordt bij voorkeur genomen 's ochtends op een lege maag, 30 minuten voor het ontbijt (60 minuten indien ontbijt met zuivel- of sojaproducten). Een tijdsinterval van 3 tot 4 uur tussen inname van levothyroxine en inname van andere geneesmiddelen (ijzer, magnesium, calcium, antacida) is aangewezen. (zie 5.2.1. Thyroïd hormonen)

Bisfosfonaten

Bisfosfonaten hebben een **zeer lage biologische beschikbaarheid na orale toediening** (ongeveer 1%). De resorptie vermindert wanneer ze gelijktijdig met voedsel worden ingenomen, maar ook bij inname van calcium, ijzer, antaciden of producten die magnesium bevatten, zoals voedingssupplementen.

Bisfosfonaten kunnen immers complexen vormen met een aantal ionen (bijvoorbeeld Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe , Mg^{2+}), wat slecht kan zijn voor de resorptie ervan.^{3,5}

Daarom dienen ze te worden ingenomen **'s ochtends op een lege maag, minstens 30 tot 60 minuten vóór een maaltijd of bepaalde geneesmiddelen en voedingssupplementen**.

Het in de SKP aanbevolen tijdsinterval tussen inname van bisfosfonaat (oraal) en inname van voedingsmiddelen of geneesmiddelen en voedingsupplementen varieert, afhankelijk van het gebruikte bisfosfonaat.

- alendronaat: 30 minuten ;
- ibandronaat: 60 minuten ;
- risedronaat: 30 minuten.

De biologische beschikbaarheid van bisfosfonaten na orale toediening is laag: ze moeten worden ingenomen op een lege maag met een glas (niet-bruisend en calciumarm) water en er moet minstens 30 minuten gewacht worden vooraleer voedsel, drank, **calcium** of andere geneesmiddelen worden ingenomen. (zie 9.5.2. Bisfosfonaten)

Specialiteitsnamen:

Protonpompinhibitoren

- Esomeprazol: Esomeprazole, Nexiam® (zie Repertorium)
- Lansoprazol: Lansoprazol(e) (zie Repertorium)
- Omeprazol: Acidcare®, Losec®, Omeprazol(e), Sedacid® (zie Repertorium)

- Pantoprazol: Ippacid®, Maalox Control®, Pantogastrix®, Pantomed®, Pantoprazol(e), Pantozol® (zie Repertorium)
- Rabeprazol: Pariet® (zie Repertorium)

Levothyroxine: L-Thyroxine®, Euthyrox® (zie Repertorium)

IJzer (oraal)

- IJzergluconaat: Losferron® (zie Repertorium)
- IJzerpolysacharaat: Ferricure® (zie Repertorium)
- IJzersulfaat: Fero-Gradumet®, FeroGrad®, Tardyferon® (zie Repertorium)

Bisfosfonaten (oraal)

- Alendronaat: Alendronate(e), Fosamax® (zie Repertorium)
- Ibandronaat: Ibandronate(e), Bonviva® (zie Repertorium)
- Risedronaat: Risedronaat(e), Actonel® (zie Repertorium)

Bronnen

1 Keung Ch et Hebbard G. The management of gastro-oesophageal reflux disease Australian Prescriber, 2016;39:6-10 (DOI: 10.18773/austprescr.2016.003)

2 BMJ Best Practice, Gastro-oesophageal reflux disease, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm>, geraadpleegd op 6 november 2023.

3 Stockley's Drug Interactions.

4 Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>, geraadpleegd op 16 oktober 2023.

5 Martindale – MICROMEDEX

Nieuwe instrumenten om het rationeel voorschrijven van antibiotica door huisartsen te promoten

Er zijn recent door de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie (NRKP) kwaliteitsindicatoren geïntroduceerd om doelmatig voorschrijven door huisartsen te verbeteren. Deze indicatoren, gepubliceerd in november 2023, beogen een 40% daling in antibioticavoorschriften en een gericht voorschrijven van antibiotica. We lichten ook de antibioticabarometer toe, een instrument in elektronische medische dossiers om het antibioticabeleid te monitoren.

Inleiding

De Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie (NRKP) heeft in november 2023 kwaliteitsindicatoren als meetinstrumenten geïntroduceerd.¹

Het antibioticagebruik in België blijft immers hoog en aanvullende maatregelen om rationeel antibioticagebruik te verbeteren, zijn sterk aangeraden (zie Folia november 2023).

Deze tekst introduceert tevens de antibioticabarometer in huisartsgeneeskunde, een tool binnen elektronische medische dossiers waarmee huisartsen hun antibioticabeleid kunnen monitoren.

Indicatoren voor doelmatig voorschrijven van antibiotica door huisartsen

In 2023 heeft de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie (NRKP) drie indicatoren geïntroduceerd om huisartsen te ondersteunen bij het doelmatig voorschrijven van antibiotica.²

- De kwantitatieve indicator geeft het **percentage patiënten met een voorschrift voor een antibioticum** weer ten opzichte van het totale aantal patiënten met een voorschrift voor een farmaceutische specialiteit. Deze indicator streeft naar een 40% daling in antibioticavoorschriften door huisartsen, met accent op situaties waarbij antibiotica overbodig zijn (bv. banale verkoudheid, griep).
- De twee kwalitatieve indicatoren focussen op het juiste gebruik van zogenaamde "tweedelijnsantibiotica", antibiotica die voorbehouden zijn voor specifieke situaties:
 - Een indicator die het percentage van "zuivere" amoxicilline (dus niet in combinatie met clavulaanzuur) ten opzichte van het totaal aantal voorschriften amoxicilline (met inbegrip van de combinatie met clavulaanzuur) toont.
 - Een indicator die toont welk percentage van het totaal aantal voorgeschreven en terugbetaalde antibiotica bestaat uit amoxicilline in combinatie met clavulaanzuur, cefalosporines, chinolonen en macroliden.

Hoe zal dit verlopen? Er werd reeds een sensibiliseringsbrief rondgestuurd over het volgen van de indicatoren. Binnen de 6 maanden ontvangen huisartsen informatie over hun positie ten opzichte van de indicatoren. Eén jaar na deze publicatie wordt de naleving van de indicatoren geëvalueerd.

Antibioticabarometer in de huisartsgeneeskunde

Het elektronisch medisch dossier (EMD) heeft in de huisartsgeneeskunde de afgelopen decennia een steeds belangrijkere plaats ingenomen. Goed gebruik van het EMD leidt tot gestructureerde en overzichtelijke patiëntendossiers, maar helpt artsen ook zicht te krijgen op de populatie die ze verzorgen en de kwaliteit van zorg die ze leveren.

Tijdens de COVID-pandemie werd het barometer principe ontwikkeld in de huisartsen EMDs.

Barometers maken gebruik van **AUDIT** en **feedback**.

- Een **AUDIT** is een automatische extractie van gegevens uit het EMD, op basis van één of meerdere query's. Met een query kan berekend worden hoeveel patiënten aan een bepaalde kwaliteitsindicator voldoen. Deze gegevens worden geaggregeerd op praktijkniveau.
- Met **feedback** krijgen huisartsen zicht op hun kwaliteit van zorg. Met behulp van benchmarking kunnen praktijken dan hun resultaten vergelijken met andere praktijken in hun netwerk of regio.

In **2023** werd op vraag van het RIZIV de **antibioticabarometer** ontwikkeld^{3,4}. Deze stelt alle Belgische huisartsen die werken met een gehomologeerd EMD in staat zicht te krijgen op de kwaliteit van hun antibioticabeleid. Op 23 oktober was de eerste barometer beschikbaar bij de deelnemende huisartsen die met het EMD CareConnect werken. Tegen 21 december zullen de andere EMD-ontwikkelaars aan hun gebruikers ook de mogelijkheid tot inschrijving bieden. Inschrijving voor de barometers werd in 2023 opgenomen als een criterium voor de geïntegreerde praktijkpremie. Praktijken die deelnemen aan deze barometer kunnen in aanmerking komen voor een praktijkpremie van 6.000 euro.

De antibioticabarometer meet driemaandelijks de incidentie van luchtweginfecties en cystitis (op basis van de ingegeven ICPC-codes) , het percentage infecties behandeld met antibiotica, het percentage patiënten dat een eerstekeuzeantibioticum (op basis van de BAPCOC richtlijnen van 2022, zie BAPCOC gids) kreeg en het percentage chinolonvoorschriften tegenover het globaal antibioticagebruik (bij luchtweginfecties en cystitis).

Bronnen

- 1 RIZIV. Doelmatige zorg dankzij indicatoren van afwijking van goede medische praktijk.Website RIZIV.
- 2 RIZIV. Antibiotica: indicatoren voor het doelmatig voorschrijven van antibiotica door huisartsen.Website RIZIV.
- 3 Medi-sfeer. Antibioticabarometer levert huisartsen inzicht in werking en premie op.Website Medi-sfeer.
- 4 Domus Medica. Antibioticabarometer.Website Domus Medica.

Nieuwe e-learning: interacties aanpakken in de praktijk

O nee, wéér een pop-up! Als artsen of apothekers worden we in de praktijk vaak geconfronteerd met interacties, maar weten we soms niet goed hoe we ermee moeten omgaan. Misschien zijn we geneigd dit soort waarschuwingsberichten gewoon weg te klikken zonder ze te lezen. Of we richten er al onze aandacht op en vermijden elk mogelijk risico op interactie. De goede aanpak ligt er ergens tussenin. Deze e-learning leert je om het juiste evenwicht te herkennen en hier vol zelfvertrouwen je weg in te vinden.

Je leert aan de hand van casussen uit de praktijk:

- hoe het risico op interactie te beoordelen,
- welke oplossingen toe te passen in de praktijk,
- waarom een goede samenwerking tussen arts en apotheker belangrijk is voor een optimaal beheer van interacties.

Deze e-learning is het derde deel van een serie over interacties. De eerste twee e-learnings, *Interacties - (niet) zo eenvoudig?* en *Interacties - de 'usual suspects'*, zijn beschikbaar in het Auditorium op onze website. In deze reeks van e-learnings ontdek je de tips van het BCFI-team om op de beste manier om te gaan met interacties.



Totale duur: XL 1 uur.

Accreditering is voorzien voor artsen en officina-apothekers, en in aanvraag voor ziekenhuisapothekers.

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

Nieuwigheden geneesmiddelen december 2023



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

• eladocagene exuparovec (Upstaza®): aromatisch L-aminozuurdecarboxylase (AADC)-deficiëntie

Homeopathische nieuwigheden

- Nervoheel®: nervositeit, slaapproblemen
- Zeel® : symptomen van artrose en reumatische gewrichtsaandoeningen

Nieuwe indicaties


- baricitinib (Olumiant®): atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 2 jaar


Terugbetalingen


- tezepelumab (Tezspire®): ernstige astma


Stopzettingen van commercialisatie

- ethinylestradiol 50 µg + levonorgestrel tabletten (Microgynon 50®)
- methadon tabletten (Mephenon®)
- pyridoxine tabletten (Pyridoxine®)
- tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®)
- vindésine (Eldisine®)

: 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 1 december op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van januari.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 22 december aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

eladocagene exuparovec (Upstaza®

Eladocagene exuparovec (Upstaza®, hoofdstuk 20.3, intraputaminale injectie, voor gebruik in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel) heeft als indicatie aromatisch L-aminozuurdecarboxylase (AADC)-deficiëntie met een ernstig fenotype bij patiënten vanaf 18 maanden (synthese van de SKP).

- Het betreft een **zeldzame genetische aandoening** waarbij het enzymtekort de synthese van dopamine en serotonine verstoort, wat leidt tot een **vertraagde psychomotorische ontwikkeling** bij kinderen.
- Eladocagene exuparovec is de **eerste behandeling** die werd goedgekeurd voor deze pathologie. Het is een **gentherapie**: het gen dat codeert voor het deficiënte humane AADC-enzym, wordt ingebracht met behulp van een niet-replicerend virus dat niet pathogeen is voor de mens.
- Niet-vergelijkende studies bij 21 kinderen met een follow up van maximaal 5 jaar hebben aangetoond dat 50 tot 70% van de kinderen het hoofd kon rechthouden of kon zitten zonder hulp en dat 30% kon staan met hulp. Dat is niet het geval bij het natuurlijke verloop van de ziekte.
- Bij de meeste kinderen deden zich gevallen van dyskinesie voor die verschillende maanden konden

duren.^{1,2}

- RMA-materiaal (RMA ▼) is beschikbaar voor zorgverleners.

Kostprijs: € 3 500 000 voor een flacon, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

Homeopathische nieuwigheden

Nervoheel®

Nervoheel® (tabletten) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicaties symptomen van stress, angst en slaapproblemen (synthese van de SKP).¹

Het BCFI herinnert eraan dat de **aanpak van angst en slaapproblemen** in de eerste plaats **niet-medicamenteus** is (zie Folia juni 2019).

Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat de werkzaamheid ervan beter is dan placebo (zie Folia november 2010 en Folia januari 2018).

De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid voor de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor de klassieke geneesmiddelen.

Kostprijs: € 24,95 voor 100 tabletten, € 44,95 voor 250 tabletten, niet terugbetaald op 1 december 2023.

Zeel®

Zeel® (oplossing voor injectie i.m., s.c., i.derm. en i.artic.) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicaties symptomen van artrose en reumatische gewrichtsaandoeningen (synthese van de SKP).¹

Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat de werkzaamheid ervan beter is dan placebo (zie Folia november 2010 en Folia januari 2018).

De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid voor de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor de klassieke geneesmiddelen.

Kostprijs: € 44,95 voor 10 flacons van 2 ml, € 299,95 voor 100 flacons, niet terugbetaald op 1 december 2023.

Nieuwe indicaties

baricitinib (Olumiant® ▼ 🔴)

Baricitinib (Olumiant® ▼ 🔴, oraal), een Januskinase-inhibitor die al was goedgekeurd voor **atopische dermatitis** bij volwassenen, heeft nu als indicatie **matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen vanaf 2 jaar** (synthese van de SKP).

Baricitinib had ook als indicaties reumatoïde artritis, atopische dermatitis en alopecia areata bij volwassenen en juveniele idiopathische artritis bij kinderen.

Het registratiedossier vermeldt een studie bij 482 kinderen tussen 2 en 18 jaar (gemiddelde leeftijd 12 jaar) die niet onder controle waren met topische corticosteroïden (vIGA-AD-score 3 of 4 op een totaal van 4). Baricitinib (4 mg voor 10-18-jarigen en 2 mg voor 2-9-jarigen) was werkzamer dan placebo na 16 weken voor het behalen van een vIGA-AD-score van 0 of 1, met een verbetering met minstens 2 punten (primair eindpunt). De resultaten voor baricitinib 1 mg waren niet statistisch significant.^{1,2}

De SKP vermeldt een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met dat bij volwassenen voor wat betreft de vaak voorkomende ongewenste effecten, met echter **meer gevallen van neutropenie** dan bij volwassenen (1,7%), zonder weerslag op het aantal ernstige infecties.

Januskinase-inhibitoren kunnen **ernstige ongewenste effecten** veroorzaken en mogen **enkel onder strikte voorwaarden** worden **voorgeschreven** bij inflammatoire aandoeningen (zie Folia december 2022).

Is de respons voldoende, dan kan de dosering met de helft worden verminderd. Dat kan voor problemen zorgen wanneer een dosis van 1 mg geïndiceerd is: de tabletten van 2 mg zijn niet deelbaar en de tabletten van 1 mg zijn niet beschikbaar op de Belgische markt (situatie op 1 december 2023).³

Dosering: 1 tablet van 2 of 4 mg één keer p.d., afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Kostprijs: € 2399,20 voor een behandeling van 84 dagen, niet terugbetaald voor de indicatie atopische dermatitis bij kinderen op 1 oktober 2023. Baricitinib wordt enkel terugbetaald in b¹ bij volwassenen met reumatoïde artritis of atopische dermatitis (zie voorwaarden en formulieren).

Terugbetalingen

tezepelumab (Tezspire®)

Tezepelumab (Tezspire®), een monoklonaal antilichaam dat wordt gebruikt voor de behandeling van astma (zie Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2023), wordt nu **terugbetaald** in b¹ als **aanvullende behandeling bij ernstige, inflammatoire type 2-astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn** met een hooggedoseerde inhalatiecorticosteroid (ICS) in combinatie met een andere astmabehandeling.

De aanvraag moet worden gedaan door een pneumoloog. Voor meer informatie over de voorwaarden en aanvraagformulieren klikt u op het pictogram , b¹ ter hoogte van de specialiteit in het Repertorium.



De terugbetalingsvoorwaarden zijn, onder andere

- de therapietrouw en de inhalatietechniek werden gecontroleerd, meer bepaald door middel van begeleidingsgesprekken voor goed gebruik van geneesmiddelen, uitgevoerd door een apotheker, een verpleegkundige of een kinesist
- de blootstelling aan allergenen, roken werd onderzocht en verzwarende comorbiditeiten werden behandeld.
- de patiënt wordt behandeld met een ICS + een andere astmabehandeling
- de patiënt had de voorbije 12 maanden
 - FEV1 < 80%
 - gehalte van eosinofielen in het bloed $\geq 150/\mu\text{L}$ + FeNO-concentratie ≥ 25 ppb
 - minstens 2 ziekenhuisopnames of 2 behandelingen op de spoeddiensten voor ernstige astma, of 2 astma-exacerbaties, of is corticoïd-afhankelijk (van orale corticosteroiden).

Kostprijs: € 1176,20 voor een maandelijkse injectie, terugbetaald in b¹ op 1 december 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 worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

ethinylestradiol 50 µg + levonorgestrel tabletten (Microgynon 50®)

De orale oestroprogestagene associatie voor anticonceptie op basis van **ethinylestradiol 50 µg + levonorgestrel** (Microgynon 50®) wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Er bestaat geen monofasisch preparaat meer van de eerste generatie (preparaten met een hoge dosis oestrogenen). Er bestaat **geen alternatief** voor de vrouwen die dit type preparaat gebruiken. Is een **oestroprogestagene associatie** gewenst **als anticonceptiemiddel**, en zijn er geen contra-indicaties, dan hebben de **monofasische**

preparaten van de tweede generatie (met 20 of 30 µg oestrogeen) de **beste risico-batenverhouding** (zie ook 6.2. Anticonceptie).

methadon tabletten (Mephenon®)

Methadon in tabletten (Mephenon®) wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Er is wel nog de injecteerbare vorm (Mephenon®  ).

Voor de behandeling van pijnklachten die een opioïde vereisen, zijn er andere opioïden beschikbaar.

Voor de substitutiebehandeling van patiënten met opioïdenafhankelijkheid blijft methadon **beschikbaar als grondstof** voor de bereiding van capsules of siropen.

pyridoxine tabletten (Pyridoxine®)

Pyridoxine als monopreparaat in tabletten (vitamine B6, Pyridoxine®) wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Het bestaat nog in injecteerbare vorm (Vitamine B6 Sterop®) en met **dezelfde sterkte** (250 mg) in een **combinatiepreparaat met vitamine B** (Befact®). Pyridoxine is geïndiceerd bij **personen met alcoholafhankelijkheid**, bij chronische behandeling met isoniazide of bij bepaalde metabole aandoeningen van zuigelingen.

tixagevimab + cilgavimab (Evusheld)

De associatie **tixagevimab + cilgavimab** (Evusheld®) wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Ze werd gebruikt voor **pre-expositie profylaxe bij COVID-19 en voor de behandeling van patiënten die het risico liepen een ernstige vorm van de ziekte te ontwikkelen**, maar was **niet langer aanbevolen** wegens een gebrek aan werkzaamheid op de varianten die momenteel circuleren (zie Interim clinical guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium, version 37, November 2023).

Voor de preventie van COVID-19 bij risicopersonen is **vaccinatie de aanbevolen strategie** (zie 12.1.1.15. Vaccin tegen COVID-19, en Folia augustus 2023).

vindesine (Eldisine®)

Vindesine (Eldisine®), een antitumoraal middel dat werd gebruikt bij bepaalde hematologische maligniteiten of bij bepaalde borst- of longkankers, wordt niet meer gecommmercialiseerd.

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

baricitinib

1 Olumiant-Assessment Report. EMA/436396/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 14 September 2023

2 Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Antonio Torrello et al. *Br J Dermatol*

2023; 189:23-32

3 Olumiant®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Nervoheel®

1 Nervoheel®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zeel®

1 Zeel®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

eladocagene exuparvovec

1 Upstaza®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Éladocagène exuparvovec (Upstaza®) et déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique. Rev Prescrire 2023 ; 43 (480) : 739-740

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Slaapwandelen met nachtelijke eetbuien door medicatie

Slaapwandelen kan geassocieerd zijn met verschillende abnormale gedragingen, waaronder **eetstoornissen**. Het gaat dan over het tijdens de slaap innemen van voedingsmiddelen of van niet eetbare of zelfs giftige stoffen. Wanneer de persoon wakker wordt, herinnert die zich meestal niet wat er tijdens de nacht is gebeurd. Het gedrag kan leiden tot **verwondingen of ongevallen** bij het zoeken naar of koken van voedingsmiddelen, tot intoxicaties en tot gewichtstoename als het herhaaldelijk gebeurt. Deze eetstoornissen tijdens het slaapwandelen moeten worden onderscheiden van nachtelijke hyperfagie, dat is het regelmatig eten van voedsel 's nachts, terwijl de persoon wakker is.

*La Revue Prescire*¹ publiceerde onlangs een artikel over de resultaten van een onderzoek naar gevallen van eetstoornissen tijdens het slaapwandelen die worden vermeld in de farmacovigilantiedatabase van de WGO (Vigibase: die database bevat de meldingen van alle centra voor geneesmiddelenbewaking in de wereld). De studie werd uitgevoerd door het *Centre régional de pharmacovigilance* van Nice en had betrekking op de periode 1967-2021². Er werden 676 gevallen beschreven, waarvan **ongeveer de helft (n=343) als ernstig werd beschouwd**, meestal door verwondingen tijdens het slaapwandelen. De gevallen betroffen vooral vrouwen (61,4%) en **in de helft van de gevallen deden de stoornissen zich voor binnen de twee maanden na de start van de behandeling**.

Meestal ging het om deze geneesmiddelen:

- **Z-producten (en in veel mindere mate benzodiazepines): vooral zolpidem** (ongeveer een derde van de meldingen, n=243; zie ook Folia december 2019); zopiclon: n=16. Het aantal gerapporteerde gevallen met benzodiazepines (clonazepam, alprazolam, temazepam) was klein.
- **Oxybaat** (geneesmiddel bij narcolepsie), in meer dan een kwart van de gevallen (n=185)
- **Atypische antipsychotica** (n=141), vooral quetiapine (n=97), maar ook aripiprazol (n=24) en olanzapine (n=11)
- **Selectieve serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers:** duloxetine (n=18) en venlafaxine (n=14)
- **Selectieve serotonine-heropnameremmers:** escitalopram (n=9), sertraline (n=8), fluoxetine (n=5) en vortioxetine (n=4)
- **Trazodon** (n=14)
- **Methylfenidaat** (n=5)

Aangezien de gegevens hierboven gebaseerd zijn op **spontane meldingen**, dienen ze met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd en laten ze niet toe het risico voor elk van de verdachte geneesmiddelen te kwantificeren. Op basis van deze gegevens mag evenmin worden besloten dat het risico niet bestaat met andere benzodiazepines, antipsychotica of antidepressiva dan degene die in de database werden gevonden.

Enkele commentaren

- **Abnormaal gedrag tijdens de slaap (“complex sleep behaviours”)**, zoals slaapwandelen, is een gekend ongewenst effect van de Z-producten, met de meeste meldingen voor **zolpidem** [zie ook Folia december 2019]. De SKP van de specialiteiten op basis van zolpidem vermeldt een aantal waarschuwingen: (1) contra-indicatie bij personen die tijdens eerdere behandeling met zolpidem complexe slaapgedragingen hebben ervaren, (2) zolpidem dadelijk stoppen als complex slaapgedrag optreedt, (3) verder verhogen van het risico van abnormaal slaapgedrag bij het combineren van zolpidem met alcohol of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, en bij gebruik van zolpidem in een hogere dan de maximale aanbevolen dosis.
- Abnormaal gedrag tijdens de slaap (met in dit artikel aandacht voor nachtelijke eetbuien tijdens slaapwandelen) tijdens behandeling met psychofarmaca is een **zeldzaam ongewenst effect**, maar **de gevolgen kunnen ernstig zijn**. Bij optreden van abnormaal gedrag tijdens de slaap is het goed het geneesmiddel als oorzaak te overwegen. Dat is des te belangrijker omdat dit risico slechts wordt vermeld in de SKP's van enkele van de in dit artikel genoemde geneesmiddelen (zolpidem, oxybaat, quetiapine).

Bronnen

1 Somnambulismes d'origine médicamenteuse et troubles alimentaires pendant le sommeil. *La Revue Prescrire* 2023;43:194-195

2 Merino D et al. Medications as a trigger of sleep-related eating disorder: a disproportionate analysis. *J Clin Med* 2022; 11:3890
(doi: 10.3390/jcm11133890)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Ook met vortioxetine seksuele stoornissen en onttrekkingsverschijnselen

Vortioxetine is een antidepressivum met vooral een serotonerge activiteit, wat het verwant maakt met de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). De belangrijkste ongewenste effecten zijn: gastro-intestinale stoornissen, abnormale dromen, duizeligheid en jeuk. Er zijn meldingen van onder andere angio-oedeem en urticaria, en bloedingen (vooral ter hoogte van de huid en slijmvliezen, bv. het gastro-intestinale systeem), en van serotoninesyndroom in associatie met andere serotonerge geneesmiddelen.

Hoewel goed beschreven met antidepressiva, vermeldde de SKP van de specialiteiten op basis van vortioxetine tot voor kort niet het risico van seksuele stoornissen (behalve bij dagelijkse doses van 20 mg, de maximale dosis) of van onttrekkingsverschijnselen bij stoppen. Na **herbeoordeling** van de beschikbare gegevens door het Europese geneesmiddelenbewakingscomité **PRAC** zijn **de SKP en bijsluiter van de specialiteiten op basis van vortioxetine recent bijgewerkt**, met vermelding van het **risico op seksuele stoornissen, inclusief bij doses lager dan 20 mg**, en het **risico op onttrekkingsverschijnselen**.

Seksuele stoornissen

- In het kader van post-marketing surveillance zijn seksuele stoornissen tijdens behandeling met vortioxetine gemeld (geen frequentie gerapporteerd). Het ging zowel om patiënten behandeld met vortioxetine aan een dosis van 20 mg per dag als aan lagere doses (5-10 mg per dag). De meest gerapporteerde seksuele stoornissen zijn: verminderde libido, erectiestoornissen en seksuele stoornissen (zonder verdere specificatie). Dit sluit aan bij de bekende seksuele ongewenste effecten van SSRI's en SNRI's [zie ook Folia maart 2020].

Onttrekkingsverschijnselen

- In het kader van post-marketing surveillance zijn onttrekkingsverschijnselen gerapporteerd na stoppen van vortioxetine. De symptomen zijn zeer vergelijkbaar met die van SSRI's. Het gaat om duizeligheid, hoofdpijn, sensorische symptomen (inclusief paresthesieën en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen, misselijkheid, braken, angst, prikkelbaarheid, agitatie, vermoeidheid en tremoren. Deze symptomen kunnen optreden binnen de week na stoppen van vortioxetine. De "+ meer info" geeft enkele details over een retrospectieve analyse van medische dossiers van patiënten die vortioxetine hadden gestopt.¹ Bij 3% van de patiënten traden onttrekkingsverschijnselen op. Gezien het beperkte aantal patiënten in de studie en de analyse van retrospectief verzamelde gegevens, zijn bijkomende studies nodig om dit risico beter te specificeren en te kwantificeren.



Een retrospectieve analyse van medische dossiers van 263 patiënten (> 18 jaar) die vortioxetine hadden gestopt, evalueerde het risico van onttrekkingsverschijnselen.¹ De analyse werd gepubliceerd in 2021. Onttrekkingsverschijnselen werden waargenomen bij 3% (n=8) van de patiënten die vortioxetine hadden gestopt (geleidelijk bij 5 patiënten of abrupt bij 3 patiënten) na een behandelingsduur tussen 71 en 375 dagen (mediaan: 272 dagen). De mediane duur tot het optreden van de symptomen na stoppen was 3 dagen (range: 1,25-4,75 dagen). Bij 5 patiënten verdwenen de symptomen spontaan binnen 3 tot 10 dagen (mediaan: 7 dagen). De andere 3 patiënten herstelden vortioxetine, waarna de symptomen snel verdwenen. De meest voorkomende onttrekkingsverschijnselen waren emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, plotselinge verslechtering van de stemming, nervositeit en agitatie. Gezien het beperkte aantal patiënten in de studie en de analyse van retrospectief verzamelde gegevens, zijn aanvullende studies nodig om dit risico beter te specificeren en te kwantificeren.

- Om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen, kan een geleidelijke dosisvermindering aangewezen zijn. Het Multidisciplinair document "Afbouwen overige antidepressiva"² beveelt aan dat voor vortioxetine een geleidelijke afbouw wenselijk is als de patiënt dat verkiest of als er risicofactoren aanwezig zijn. We geven enkele details en een concreet afbouwschema in de update van ons artikel "Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva" dat binnenkort verschijnt.

Commentaar van het BCFI

Deze update van de SKP en de bijsluiter van de specialiteiten op basis van vortioxetine, **benadrukt het belang van geneesmiddelenbewaking** om het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel beter te definiëren, aangezien dit op het ogenblik van commercialisering vooral gebaseerd is op enkele klinische studies die zijn uitgevoerd in het kader van de vergunning van het geneesmiddel [zie ook Folia september 2020]. De farmacovigilantiegegevens over vortioxetine bevestigen wat wordt vermeld in het Repertorium (hoofdstuk 10.3.5): "*Vortioxetine heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere antidepressiva. Er is nood aan vergelijkend onderzoek met SSRI's om de plaats van vortioxetine beter in te schatten. Langetermijnonderzoek ontbreekt.*"

Specifieke bronnen

1 Siwek M, Chrobak AA, Gorostowicz A, Krupa AJ, Dudek D. Withdrawal Symptoms Following Discontinuation of Vortioxetine- Retrospective Chart Review. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(5). Doi: 10.3390/ph14050451

2 Multidisciplinair document "Afbouwen overige antidepressiva (andere dan SSRI's en SNRI's)". Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Mei 2023. Met ook een "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Zie website KNMP en website NHG.

Specialiteitsnamen

Vortioxetine: Brintellix® (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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.