

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?

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


-  **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 oploss.)
 - 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 vermeld⁴ 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 zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's (uitlokken van weeën en risico van vroeggeboorte) 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.

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 FarmalInfo, 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 herhalingsinëntingen 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


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).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

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.

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%^{1,2}

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 sirop (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 b¹** 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 (Konaktion® 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

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

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 risicotename 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, levetiracetam, 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://geneesmiddelenbank.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.