

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

#### Influenza 2018 - 2019

Voor het influenzaseizoen 2018-2019 zijn enkel tetravalente influenzavaccins beschikbaar. In dit artikel is er bijzondere aandacht voor de vaccinatie van zwangere vrouwen en van immuungedeprimeerde patiënten met kanker, en voor de influenzavaccinatie bij patiënten allergisch aan eieren.

De Persephone-studie met trastuzumab bij HER2-positief vroeg mammacarcinoom: een behandeling gedurende 6 maanden in plaats van één jaar?

### GOED OM TE WETEN

De anti-Alzheimergeneesmiddelen: in Frankrijk niet langer terugbetaald  
Pre-expositie profylaxe (PrEP) met Truvada®: volgens Sensoa frequenter te overwegen in de preventie van HIV

### RECENTE INFORMATIE: juli 2018

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- etelcalcetide
- brodalumab
- benralizumab
- autologe corneale epitheelcellen

#### Schrappingen

- dinatrium-eosine cutane oplossing
- lidocaïnehydrochloride + zinkoxide
- albiglutide
- interferon gamma-1b

#### Andere wijzigingen

- evolocumab
- vaccin tegen humaan papillomavirus

### GENEESMIDDELENBEWAKING

#### Misbruik van oogdruppels op basis van tropicamide

Er zijn signalen dat heroïneverslaafden oogdruppels op basis van tropicamide misbruiken langs intraveneuze weg, wat onder andere kan leiden tot ernstige anticholinerge effecten.

## Deze maand in de Folia

Naar jaarlijkse traditie wordt in het Folianummer van augustus ingegaan op de seizoensgriep, en meer in het bijzonder op de influenzavaccinatie. Naast de administratieve gegevens rond de vaccins in verband met de gebruikte stammen en de specialiteiten die op de markt zijn, wordt in de Folia ook getracht een aantal gegevens aan te reiken om de betekenis en de plaats van deze vaccins te helpen bepalen. Aangezien een aantal factoren die de juiste plaatsbepaling voor bepaalde doelgroepen of individuen zouden moeten ondersteunen om diverse redenen moeilijk met voldoende nauwkeurige onderbouwing te evalueren zijn, is er soms ruimte voor interpretatie. In de Folia proberen we, zoals in al onze publicaties, de beschikbare gegevens te situeren binnen hun wetenschappelijke context, rekening houdend met de (ingeschatte) kosten/baten en risico/baten evenals de maatschappelijke context.

Wat de momenteel beschikbare anti-Alzheimergeneesmiddelen betreft heeft het BCFI in haar publicaties altijd een eerder gereserveerde houding aangenomen over hun betekenis. We stellen vast dat, na een enthousiaste beginfase bij de lancering, nu ook meer en meer de consensus ontstaat dat deze middelen een eerder beperkte plaats hebben en dat, in de meeste gevallen, hun kost en risico in verhouding zwaarder doorwegen dan hun winst. Het feit dat deze middelen in Frankrijk niet meer worden terugbetaald bekrachtigt deze tendens.

## Influenza 2018 - 2019

- Voor het seizoen 2018 - 2019 zijn enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met 2 influenza A- en 2 influenza B-componenten) beschikbaar; het zijn alle “geïnactiveerde” injecteerbare vaccins.
- Gevaccineerd of niet, een goede hand-, nies- en hoesthygiëne blijven belangrijk om verspreiding van het influenzavirus te beperken.
- Er wordt aangenomen dat bij patiënten met onderliggend lijden en bij immuungedepriimeerden (bv. kankerpatiënten) de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is. De grootte van de gezondheidswinst van vaccinatie bij gezonde zwangere vrouwen staat niet vast. De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie voor het ongeboren kind. In welke mate vaccinatie van het gezondheidspersoneel een effect heeft op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt vereist verder onderzoek.
- De beschikbare gegevens tonen voor de huidige influenzavaccins geen verhoogd risico van anafylactische reacties bij patiënten allergisch aan eieren. Uit voorzorg blijft het toch raadzaam om bij personen bij wie reeds levensbedreigende reacties op eieren zijn opgetreden, en bij astmapatiënten die allergisch zijn aan kippenei-eiwitten, het vaccin toe te dienen in hospitaalmilieu.

### Samenstelling van de influenzavaccins 2018 - 2019 en de specialiteiten

- Voor het influenzaseizoen 2018 – 2019 zullen in België enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar zijn. Er zijn dus geen trivalente vaccins meer. Ten opzichte van de trivalente vaccins beperken de tetravalente vaccins de kans op mismatch tussen de influenza B-viruscomponent in het vaccin en de circulerende influenza B-virussen, maar in hoeverre dit klinische voordelen biedt bij volwassenen is niet duidelijk [zie Folia augustus 2017].
- De samenstelling van de tetravalente influenzavaccins voor seizoen 2018 - 2019, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)<sup>1</sup> is als volgt.
  - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
  - A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) of een verwante stam
  - B/Colorado/06/2017 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”)
  - B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”).



Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2017-2018 een aanpassing van de stam van de H3N2-component en van de stam van de B-Victoria-lijn; de andere componenten zijn ongewijzigd.

- De in België beschikbare specialiteiten beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2018-2019. Het gaat om:  $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®. Het zijn alle “geïnactiveerde” injecteerbare vaccins. Voor de vaccins, zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.5.
- Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- I.v.m. de toedieningsweg zijn er verschillen volgens de SKP's, maar de motivatie hiervoor is onduidelijk.



- $\alpha$ -RIX-Tetra®: i.m.
- Vaxigrip tetra®: i.m. of s.c.
- Influvac Tetra®: i.m. of diep s.c.

- I.v.m. het gebruik bij kinderen zijn er verschillen volgens de SKP's:



- $\alpha$ -RIX-Tetra® en Vaxigrip Tetra®: te gebruiken vanaf de leeftijd van 6 maanden; bij kinderen < 9 jaar die nooit zijn gevaccineerd: 2 injecties met een interval van minstens 4 weken.
- Influvac Tetra®: te gebruiken vanaf de leeftijd van 18 jaar (er zijn geen gegevens bij kinderen en adolescenten (bron: SKP).

## Prioritaire vaccinatie van de risicogroepen

Er wordt aangenomen dat de huidig beschikbare influenzavaccins gedeeltelijke bescherming bieden tegen het risico van influenzabesmetting, maar het globale effect is bescheiden en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de kwaliteit van de studiegegevens hierover onduidelijk. Niettemin wordt aangenomen dat bij **patiënten met onderliggend lijden en immuungedeprimeerden** de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is. De plaats van influenzavaccinatie bij veel andere groepen bij wie door de gezondheidsinstanties eveneens vaccinatie wordt aanbevolen, bv. gezonde personen tussen 50 en 65 jaar of personen met obesitas, is onduidelijk. [Zie ook Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.5. en Folia juli 2013]. Gevaccineerd of niet, een aantal eenvoudige voorzorgsmaatregelen zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne blijven essentieel om verspreiding van het influenzavirus en besmetting te beperken, zeker bij een griepedemie (i.v.m. de aanwijzingen van een preventief effect van goede handhygiëne zie *Cochrane* 2011<sup>2</sup>; i.v.m. de campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie [www.ubentingoedehanden.be/nl](http://www.ubentingoedehanden.be/nl) en [www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene](http://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene)).

De **risicogroepen zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad voor het seizoen 2018-2019<sup>3</sup>** zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen, behalve dat nu wordt aanbevolen om zwangere vrouwen te vaccineren ongeacht de fase van de zwangerschap, waar voordien dit alleen gold voor vrouwen in het tweede en derde zwangerschapstrimester (zie ook verder, “Zwangere vrouwen”).



### De risicogroepen zoals gedefinieerd door de Hoge gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft voor seizoensgebonden influenza de risicogroepen gedefinieerd, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen. Het gaat om volgende groepen.

- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.
  - Alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [N.v.d.r.: tevoren enkel de vrouwen in het tweede en derde zwangerschapstrimester];
  - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen of aan immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
  - personen vanaf 65 jaar;
  - personen die in een instelling opgenomen zijn;
  - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
- Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector [zie daarover ook Folia augustus 2017].
- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als
  - de risicopersonen van groep 1;
  - kinderen jonger dan 6 maanden.
- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

## Zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen (ongeacht het zwangerschapstrimester) behoren volgens de aanbevelingen van de officiële instanties in België<sup>3</sup>, en ook in de Verenigde Staten<sup>4</sup> en het Verenigd Koninkrijk<sup>5</sup>, tot de

prioritaire doelgroepen voor vaccinatie tegen influenza, ongeacht of zij onderliggende risicofactoren voor ernstig verlopende influenza hebben. Volgens de Nederlandse Gezondheidsraad<sup>6</sup> is vaccinatie van zwangere vrouwen enkel aanbevolen in aanwezigheid van risicofactoren voor ernstig verlopende influenza. De wetenschappelijke gegevens (en vaak ook het gebrek daaraan) worden dus door verschillende instanties anders geïnterpreteerd. De beschikbare gegevens (vooral met trivalente vaccins) tonen geen risico's door influenzavaccinatie voor het ongeboren kind<sup>7</sup>. Sinds onze analyse in de Folia van november 2013 van de onderbouwing met betrekking tot vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen verschenen enkele nieuwe publicaties<sup>8</sup>: zij bevestigen de inhoud van het Folia-artikel en versterken de conclusie:

*“Vaccinatie tegen influenza van vrouwen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap kan een beperkte gezondheidswinst geven, maar meer gegevens zijn noodzakelijk over de winst van vaccinatie in termen van morbiditeit en mortaliteit voor moeder en kind. Vanzelfsprekend kunnen bijkomende risicofactoren bij zwangere vrouwen, zoals onderliggende respiratoire of cardiale aandoeningen, het belang van vaccinatie tegen seizoensgebonden influenza bij zwangere vrouwen vergroten. De influenzavaccins worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap; de ervaring met vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen in het eerste trimester is echter gering.”*

### Immuungedeprimeerden

- Immuungedeprimeerden behoren tot de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie tegen influenza. In twee recente publicaties (*Cochrane Review*, 2018<sup>9</sup>; *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2018<sup>10</sup>) wordt de evidentie van doeltreffendheid en veiligheid van influenzavaccinatie bij immuungedeprimeerde volwassenen met kanker geanalyseerd. De auteurs van beide analyses komen tot de conclusie dat er aanwijzingen zijn van een gunstig effect op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, maar niet alle studies tonen een voordeel en de onderbouwing van een gunstig effect is zeer zwak (gering aantal studies, geringe methodologische kwaliteit). Niettemin stellen ze dat de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie bij deze patiënten positief is. De analyse in *Ned Tijdschr Geneeskd* betreft specifiek griepvaccinatie tijdens chemotherapie: hoewel de vaccinatie bij voorkeur wordt aangeboden vóór de chemotherapie (omwille van de mogelijk verlaagde immuunrespons), is er geen contra-indicatie voor vaccinatie tegen influenza tijdens de chemotherapie.
- Een *Cochrane Review* van 2013<sup>11</sup> over influenzavaccinatie bij kinderen met kanker behandeld met chemotherapie, kan omwille van een gebrek aan studies geen uitspraak doen over de doeltreffendheid van de vaccinatie; studies tonen wel een immuunrespons, maar deze is lager dan bij kinderen bij wie de chemotherapie was beëindigd, of dan bij gezonde kinderen.

### Personen werkzaam in de gezondheidssector

Personen werkzaam in de gezondheidssector behoren volgens de aanbevelingen van de officiële instanties in België en elders, tot de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie tegen influenza, met als belangrijkste verwachting besmetting van kwetsbare patiënten te vermijden. Zoals gedetailleerd besproken in de Folia van augustus 2017, is de onderbouwing voor deze aanbeveling niet sterk.

### Influenzavaccinatie bij patiënten allergisch aan eieren

Volgens de Amerikaanse *Influenza Vaccine and Egg Allergy Practice Parameter Workgroup* kunnen patiënten met een allergische reactie op eieren in de voorgeschiedenis zonder bijkomende voorzorgsmaatregelen worden gevaccineerd tegen influenza, zelfs indien de reactie ernstig was (aanbevelingen 2017<sup>12</sup>). In studies bij meer dan 4.000 patiënten allergisch aan eieren (waarvan meer dan 600 met ernstige ei-allergie) waren er geen meldingen van anafylactische reacties na influenzavaccinatie, en mineure reacties zoals urticaria waren niet frequenter dan bij patiënten die niet allergisch waren aan eieren. In de SKP's van de in België beschikbare influenzavaccins wordt overgevoeligheid aan eieren wel nog steeds als een contra-indicatie voor vaccinatie beschouwd. Uit voorzorg blijft het raadzaam om, zoals vermeld in het Repertorium (zie hoofdstuk 12.1.), bij personen bij wie reeds levensbedreigende reacties op eieren zijn opgetreden, en bij astmapatiënten die allergisch zijn aan kippen-eiwitten, het vaccin toe te dienen in hospitaalmilieu. Voor informatie over preventie en

aanpak van anafylactische shock bij de vaccinatie van kinderen en volwassenen, zie Repertorium, InL.7.3., Folia april 2013 en het advies van de Hoge Gezondheidsraad "Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen" (HGR 8802, 2012).

## Specifieke bronnen

- 1 Website EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2018/03/WC500246403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/03/WC500246403.pdf) (document van 26/4/2018)
- 2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.)
- 3 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2018-2019. Maart 2018 (HGR NR 9488), via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9488-vaccinatie-griep>
- 4 <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
- 5 <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19>
- 6 <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/preventie/grip-op-griep> (Advies van de Gezondheidsraad, 2014)
- 7 Nordin JD et al. Maternal influenza vaccination and risks for preterm or small for gestational age birth. *J Pediatr* 2014;164:1051-7 (doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.037); Kharbanda EO et al. First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr* 2017;187:234-9 (doi:10.1016/j.jpeds.2017.04.039); Conlin AMS et al. A follow-up comparative safety analysis of pandemic H1N1 vaccination during pregnancy and risk of infant birth defects among U.S. military mothers. *Vaccine* 2018;36:2855-60 (doi:10.1016/j.vaccine.2018.03.061); [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC\\_Vaccins\\_met\\_ontgifte](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Vaccins_met_ontgifte); Briggs GG et al., *Drugs in pregnancy and lactation* (11ième édition); <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm>
- 8 Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2017;35(4):521-8 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16312191?via%3Dihub>); Fell DB et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG* 2017;124(1):48-59 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216449/>); Fell DB et al. WHO taskforce to evaluate influenza data to inform vaccine impact and economic modelling. *Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. Vaccine* 2017;13;35(43) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311258?via%3Dihub>)
- 9 Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD008983. DOI: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
- 10 Vollaard AM, Schreuder I, Slok-Raijmakers L et al. Gelderblom. Griepvaccinatie tijdens chemotherapie bij patiënten met solide tumoren. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;161:D2066
- 11 Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub3.
- 12 Greenhawt M, Turner PJ en Kelso JM. Practice parameters. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 49–52 (<https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.020>)

## De Persephone-studie met trastuzumab bij HER2-positief vroeg mammacarcinoom: een behandeling gedurende 6 maanden in plaats van één jaar?

Bij ongeveer 20% van de mammacarcinomen is er overexpressie van de “humane epidermale groeifactorreceptor 2” (“HER2-positief”). In dat geval is de tumor agressiever (vluggere metastasering, meer recidieven). Bij HER2-positief vroeg mammacarcinoom (“early breast cancer” of EBC), wordt trastuzumab (Herceptin®) als adjuvante therapie aanbevolen. Trastuzumab is een monoclonaal antilichaam dat bindt aan deze receptor. Klassiek wordt een behandelingsduur met trastuzumab van één jaar aanbevolen: dit is gebaseerd op de studies voorgelegd bij de aanvraag voor de vergunning van trastuzumab. Een beschermend effect op lange termijn na één jaar behandeling werd bevestigd [zie Folia september 2017]. De Persephone-studie onderzocht of zes maanden behandeling van een vroeg HER2-positief mammacarcinoom “niet minder werkzaam” (“non inferior” of “niet inferieur”) is dan de klassieke éénjaarsbehandeling. De eerste resultaten werden recent voorgesteld op het congres 2018 van ASCO (*American Society of Clinical Oncology*, voor de abstract, klik hier). Vergeleken met de éénjaarsbehandeling, was de kortere behandelingsduur niet minder werkzaam in termen van ziektevrije overleving, en er was minder cardiale toxiciteit. Een verkorting van de behandelingsduur zou natuurlijk gunstig zijn, zowel qua ongewenste effecten (bv. cardiotoxiciteit) als qua kostprijs. Dit is veelbelovend, maar het is te vroeg om nu reeds de klassieke behandelingsduur van één jaar te verlaten: de volledige publicatie van de resultaten moet afgewacht worden (alleen de resultaten in verband met cardiotoxiciteit zijn tot nog toe gepubliceerd) en verdere studies met langere follow-up dan de huidige 4,5 jaar zijn nodig.

Goed om te weten

## De anti-Alzheimergeneesmiddelen: in Frankrijk niet langer terugbetaald

In Frankrijk is beslist om de anti-Alzheimergeneesmiddelen niet langer terug te betalen, dit vanaf 1 augustus 2018. <sup>1</sup> Het gaat om de specialiteiten op basis van de cholinesterase-inhibitoren donepezil, galantamine en rivastigmine, alsook om de specialiteiten op basis van memantine. Deze maatregel is een direct gevolg van een publicatie van de Franse *Haute Autorité de Santé* <sup>2</sup> (HAS) over de aanpak van patiënten met neurocognitieve stoornissen ten gevolge van Alzheimer-dementie of een verwante aandoening: daarin wordt omwille van de negatieve risico-batenverhouding geen plaats meer toegekend aan de anti-Alzheimermiddelen.

In België worden de specialiteiten op basis van de cholinesterase-inhibitoren en van memantine terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (hoofdstuk IV, *a priori*). Reeds jaren wordt in de publicaties van het BCFI slechts een zeer beperkte plaats toegekend aan de anti-Alzheimermiddelen.

- **Uit de kernboodschappen van de Transparantiefiche “Dementie”:** *“Voor de cholinesterase-inhibitoren en voor memantine werd een beperkte, tijdelijke winst op de cognitieve functies vastgesteld bij een klein deel van de patiënten: welke patiënten zullen reageren is onvoorspelbaar. De winst moet afgewogen worden tegen de potentieel ernstige ongewenste effecten.”*
- **Uit het Repertorium, hoofdstuk 10.11. Anti-Alzheimermiddelen:** *“De plaats van deze middelen bij ziekte van Alzheimer is beperkt, gezien hun effect bescheiden is en zij nogal veel ongewenste effecten hebben.”* en *“Het is niet duidelijk in hoeverre de anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; evenmin is aangetoond dat deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen.”*

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> [https://www.vidal.fr/actualites/22723/aricept\\_ebixa\\_exelon\\_et\\_reminyl\\_agnes\\_buzyn\\_annonce\\_leur\\_deremboursement\\_premiere\\_s\\_reactions/](https://www.vidal.fr/actualites/22723/aricept_ebixa_exelon_et_reminyl_agnes_buzyn_annonce_leur_deremboursement_premiere_s_reactions/); [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000036970192](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000036970192)

<sup>2</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee)



Goed om te weten

## **Pre-expositie profylaxe (PrEP) met Truvada®: volgens Sensoa frequenter te overwegen in de preventie van HIV**

Het Vlaams expertisecentrum voor seksuele gezondheid Sensoa startte op 7 juni een campagne over PrEP voor HIV-preventie.<sup>1</sup> PrEP (*pre-exposure prophylaxis* of profylaxe vóór blootstelling) is de preventieve inname van HIV-remmers (met name Truvada®) door personen die niet geïnfecteerd zijn met het HIV-virus maar een hoog risico lopen op HIV-infectie. Truvada® is nu sinds één jaar terugbetaald voor deze indicatie [zie Recente informatie juni 2017]. Op basis van de terugbetalingsgegevens van het RIZIV en het geschatte aantal homoseksuele mannen met seksueel risicogedrag, blijkt dat nog meer personen baat kunnen hebben van een preventieve inname van Truvada®. Daarom pleit Sensoa ervoor dat mannen met homoseksuele contacten PrEP zouden overwegen als maatregel ter preventie van HIV, naast de andere maatregelen: condoomgebruik, zich regelmatig laten testen op HIV (en andere SOI's). Of iemand in aanmerking komt voor terugbetaling van PrEP is afhankelijk van een aantal voorwaarden, onder andere dat het wordt voorgeschreven door een arts verbonden aan een aids-referentiecentrum dat een conventie heeft met het RIZIV.<sup>2</sup>

### **Algemene bronnen**

<https://www.be-prep-ared.be/nl/home-nl/>

### **Specifieke bronnen**

**1** Sensoa: <https://www.sensoa.be/nieuws/hiv-preventie-meer-dan-alleen-condooms> (bericht van 07/06/18)

**2** Website RIZIV: <http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/geneesmiddelen-PrEp-HIV.aspx>

## Recente informatie juli 2018

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- etelcalcetide
- brodalumab
- benralizumab
- autologe corneale epitheelcellen

### Schrappingen

- dinatrium-eosine cutane oplossing
- lidocaïnehydrochloride + zinkoxide
- albiglutide
- interferon gamma-1b

### Andere wijzigingen

- evolocumab
- vaccin tegen humaan papillomavirus

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### etelcalcetide

Etelcalcetide (**Parsabiv**® ▼ ; hoofdstuk 5.6.1.) is, zoals cinacalcet, een calcimimeticum, en heeft als indicatie de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij dialysepatiënten. Etelcalcetide wordt driemaal per week toegediend in intraveneuze injectie na een hemodialysesessie, en is dus voorbehouden voor hospitaalgebruik. Deze toedieningsweg kan een voordeel zijn ten opzichte van cinacalcet dat dagelijks oraal wordt toegediend. Etelcalcetide is doeltreffender dan placebo en minstens even doeltreffend als cinacalcet op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon.



Drie studies, met in totaal 1.706 hemodialysepatiënten met nierinsufficiëntie, evalueerden de doeltreffendheid van etelcalcetide op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon na minimaal 20 weken behandeling (primaire eindpunt: > 30 % reductie). De behandelingsduur bedroeg 26 weken. De eerste twee studies tonen dat etelcalcetide doeltreffender is dan placebo; met etelcalcetide waren de plasmaconcentraties van parathormoon met > 30% gedaald bij 75% van de patiënten versus bij 9 % van de patiënten op placebo. In de derde studie, een *non inferiority* studie, was etelcalcetide minstens even doeltreffend als cinacalcet op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon (daling met > 30% bij respectievelijk 68% en 58% van de patiënten).

De voornaamste ongewenste effecten van etelcalcetide zijn dezelfde als deze van cinacalcet en bestaan uit hypocalciëmie, spierkrampen, nausea, braken en diarree. Een verlenging van het QT-interval en een verergering van hartfalen kunnen optreden, secundair aan de hypocalciëmie. Etelcalcetide en cinacalcet mogen niet gebruikt worden indien de plasmaconcentraties van calcium onder de normale waarden liggen. In tegenstelling tot cinacalcet zijn er voor etelcalcetide geen medicamenteuze interacties. De kostprijs voor één behandelingsweek (3 injecties) varieert tussen € 46,5 en € 280, in functie van de toegediende dosis (variërend tussen 2,5 mg tot maximaal 15 mg per injectie en getitreerd in functie van de plasmaconcentratie van parathormoon)<sup>1</sup>.

#### brodalumab

Brodalumab (**Kyntheum**® ▼ ; hoofdstuk 12.3.2.2.), een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine(IL)-17A-receptor, heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*). In de klinische studies was brodalumab (140 mg en 210 mg) zeer

doeltreffend ten opzichte van placebo, minstens even doeltreffend als ustekinumab (antagonist ter hoogte van de IL-12- en IL-23-receptoren, met als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van psoriasis, psoriatische artritis en ziekte van Crohn) voor de 140 mg-sterkte, en doeltreffender dan ustekinumab voor de 210 mg-sterkte. De gecommercialiseerde sterkte is brodalumab 210 mg, wat overeenkomt met de doseringsaanbevelingen. Er zijn geen studies die brodalumab direct vergelijken met de andere antilichamen gericht tegen de IL-17A-receptor (ixekizumab en secukinumab).



- In de studie die brodalumab vergeleek met placebo (n=661) was het samengestelde primaire eindpunt het percentage patiënten met na 12 weken een reductie van  $\geq 75\%$  van de PASI-score (*Psoriasis Area and Severity Index*) en een score van 0 (verdwijning van de letsels) of van 1 (nagenoeg verdwijning van de letsels) op de sPGA (*Statistic Physician Global Assessment*)-schaal. Het percentage patiënten met  $\geq 75\%$  daling van de PASI-score bedroeg 60% met brodalumab 140 mg, 83% met brodalumab 210 mg en 3% met placebo. Het percentage patiënten met sPGA-score 0 of 1 bedroeg respectievelijk 54%, 76% en 1%.
- In de twee studies die brodalumab (140 en 210 mg) vergeleken met ustekinumab was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat een 100% vermindering van de PASI-score behaalde tussen de aanvang van de studie en week 12. In de AMAGINE-2-studie bedroeg deze score 26% voor brodalumab 140 mg, 44% voor brodalumab 210 mg, 22% voor ustekinumab en 1% voor placebo. In de AMAGINE-3-studie bedroeg deze score respectievelijk 27%, 37%, 19% en  $< 1\%$ .

De voornaamste ongewenste effecten van brodalumab zijn dezelfde als deze van ustekinumab, en betreffen artralgie, myalgie, hoofdpijn, moeheid, orofaryngeale pijn, nausea, diarree, verhoogde gevoeligheid voor infecties en reacties op de injectieplaats. Actieve ziekte van Crohn, actieve infectie of gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins zijn contra-indicaties van brodalumab, terwijl ziekte van Crohn de belangrijkste indicatie is van ustekinumab. Gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd tijdens de studies maar een causaal verband werd niet aangetoond. Bijkomende risicobeperkende maatregelen (*Risk Minimization Measures* of RMM) zijn van toepassing voor dit geneesmiddel. Gezien de nog zeer beperkte ervaring en de onzekerheden over de veiligheid op lange termijn, is een behandeling met brodalumab slechts te overwegen indien er onvoldoende respons is of een contra-indicatie voor andere systemische behandelingen (PUVA-therapie, methotrexaat, ciclosporine of TNF-inhibitoren) bij matige tot ernstige vormen van plaque-psoriasis [zie ook Folia maart 2018]. De prijs voor één dosis bedraagt € 1.119,46 €<sup>2,3</sup>

## benralizumab

aangepast op 20/08/18 omwille van erratum

Benralizumab (**Fasenra**® ▼ ; hoofdstuk 4.1.10.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-5-receptor, dit in tegenstelling tot mepolizumab dat rechtstreeks gericht is tegen IL-5. Benralizumab heeft als indicatie de onderhoudsbehandeling van ernstig persisterend eosinofiel astma bij volwassenen, in aanwezigheid van frequente exacerbaties ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ -mimetica via inhalatie. Benralizumab heeft een bescheiden effect op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar (primaire eindpunt). Het effect van benralizumab vertaalt zich vooral in een vermindering van het aantal patiënten bij wie een behandeling met orale corticosteroiden noodzakelijk is, maar er zijn geen gegevens over de invloed van benralizumab op de vermindering van de onderhoudsbehandeling (inhalatiecorticosteroid + langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum via inhalatie).



- In de SIROCCO-studie bedroeg het aantal astma-exacerbaties per jaar 0,65 (n=267) met benralizumab en 1,33 (n=267) met placebo. In de CALIMA-studie bedroeg dit aantal respectievelijk 0,66 (n=239) en 0,93 (n=248). Gemiddeld komt dit overeen met respectievelijk 0,66 en 1,14 exacerbaties per jaar. Benralizumab vermindert het aantal exacerbaties per jaar met ongeveer 40%, wat overeenkomt met 0,5 exacerbaties minder per jaar. Studies tonen dat benralizumab het aantal exacerbaties vermindert met ongeveer 0.3 tot 0.8 exacerbaties per jaar.

In één klinische studie werden antilichamen tegen benralizumab gevormd bij 13% van de patiënten, geassocieerd aan een verhoogde klaring van benralizumab en een hoger eosinofielen-gehalte in het bloed. De antilichamen lijken de werkzaamheid en veiligheid van benralizumab op korte termijn echter niet te beïnvloeden. De effecten op lange termijn zijn niet gekend. De voornaamste ongewenste effecten van benralizumab zijn, zoals voor andere monoclonale antilichamen, hoofdpijn, koorts, faryngitis, reacties op de injectieplaats en zelden systemische overgevoelighedsreacties (urticaria, Quincke-oedeem, rash, anafylaxis) die soms pas dagen na de injectie kunnen optreden. De eerste drie doses van benralizumab worden om de 4 weken toegediend, de volgende doses om de 8 weken. De kostprijs van één dosis benralizumab is € 2.537,24.<sup>4,5</sup>

### autologe corneale epitheelcellen

**Holoclar**®▼ (hoofdstuk 16.12.) is een weesgeneesmiddel op basis van *ex vivo* geëxpandeerde, autologe corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten. Het heeft als indicatie de behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog (limbale stamcellen zijn verantwoordelijk voor de regeneratie van het cornea-epitheel). Het gebruik ervan is voorbehouden voor hospitaalmilieu. De kostprijs van een implantaat bedraagt € 100.700.<sup>6</sup>

## Schrappingen

### dinatrium-eosine cutane oplossing

Dinatrium-eosine voor cutaan gebruik (**Eosine Gilbert**®, hoofdstuk 15.1.1) is uit de markt genomen. Eosine is een zeer zwak antisepticum, vooral in waterige oplossing. Het gebruik ervan voor wondverzorging werd afgeraden, ook vanwege de verkleuring die letsels kon maskeren en het klinisch onderzoek bemoeilijken. Er is geen specialiteit meer op basis van eosine.

### lidocaïnehydrochloride + zinkoxide

De associatie lidocaïnehydrochloride + zinkoxide in zetpil (**Anusol**®, hoofdstuk 3.8.1), een geneesmiddel dat zonder argumenten gebruikt werd voor de behandeling van hemorroïden, is uit de markt genomen. Er zijn andere associaties beschikbaar waarvan de doeltreffendheid evenmin bekend is. Langdurig gebruik van preparaten op basis van corticosteroiden kan leiden tot ongewenste effecten zoals overgevoelighedsreacties of mucocutane atrofie.

### albiglutide

Albiglutide (**Eperzan**®, ▼ hoofdstuk 5.1.6), een analoog van *glucagon-like peptide-1* (GLP-1-analoog of incretinomimeticum), is om commerciële redenen uit de markt genomen. Albiglutide werd éénmaal per week toegediend, zoals dulaglutide en exenatide met verlengde afgifte. De langetermijneffecten van incretinomimetica op morbiditeit en mortaliteit zijn niet bekend.

### interferon gamma-1b

Interferon gamma-1b (**Immukine**®, hoofdstuk 12.3.2.3), een immunomodulator, is uit de markt genomen. De indicaties waren zeldzame ziekten: chronische granulomatose en osteopetrose.

## Andere wijzigingen

### evolocumab

Evolocumab (**Repatha**®, hoofdstuk 1.12.7.), een hypolipemiërend middel van de klasse van de PCSK9-inhibitoren, werd in september 2016 in de markt gezet voor de behandeling van hypercholesterolemie of gemengde dyslipdemie [zie Folia oktober 2016]. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent een nieuwe indicatie toegekend voor Repatha®, met name de cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (antecedenten van myocardinfarct, CVA of perifere arterieel vaatlijden), als aanvulling op de aanpak van andere risicofactoren.<sup>7,8</sup>



De indicatie van Repatha® wordt nu als volgt verwoord in de SKP:

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

##### Homozygote familiale hypercholesterolemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie.

##### Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:

- in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen of,
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot effecten op LDL-C, cardiovasculaire gebeurtenissen en onderzochte populaties, zie rubriek 5.1.

Deze indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de resultaten van de Fourier-studie met evolocumab. De Fourier-studie was de eerste placebo-gecontroleerde studie met klinische eindpunten met een PCSK9-inhibitor en werd besproken in de Folia van juli 2017. De studie toont bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, een  $\beta$ -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van evolocumab. De cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed, en er was geen 'trend' voor een dergelijk effect. De studieduur van iets meer dan 2 jaar is te kort om de winst en de veiligheid te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden. Het BCFI is van oordeel dat bij gebrek aan meer gegevens over de klinische doeltreffendheid en de ongewenste effecten, vooral op lange termijn, de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt is. In de secundaire preventie blijven statines, die daarenboven veel goedkoper zijn, de eerste keuze. Eén maand behandeling met evolocumab aan een dosering van 140 mg in 1 s.c. injectie om de 2 weken bedraagt ongeveer € 418. Repatha® wordt op dit ogenblik niet terugbetaald in de nieuw toegekende indicatie (situatie op 04/07/2018).

## vaccin tegen humaan papillomavirus

Wijziging sinds 1 juli 2018 in de vaccins die gratis worden aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap: voor de vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) van meisjes in het 1<sup>ste</sup> jaar secundair wordt nu **Gardasil 9®** aangeboden (in plaats van tevoren Cervarix®). In de Federatie Wallonië-Brussel is de situatie niet gewijzigd, en blijft Cervarix® het gratis aangeboden vaccin voor de vaccinatie tegen HPV van jonge meisjes. Gardasil 9® bevat meer HPV-types dan Cervarix® en Gardasil®. Gardasil 9® biedt bescherming tegen HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer 90% van de gevallen van baarmoederhalskanker (ten opzichte van ongeveer 75% voor Cervarix® en Gardasil®); Gardasil 9®, evenals Gardasil®, bevat ook twee HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de genitale wratten. Voor een discussie over de vaccinatie tegen HPV en een bespreking van het recente herziene advies van de HGR over HPV-vaccinatie, zie Folia april 2018.

## Algemene bronnen

- Martindale, the complete drug reference [laatste maal geraadpleegd op 02/07/2018]
- British National Formulary [laatste maal geraadpleegd op 02/07/2018]

## Specifieke bronnen

- 1 EMA. EPAR-assessment report Parsabiv® : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003995/WC500217125.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf)
- 2 EMA EPAR-assessment report Kyntheum®: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003959/WC500232916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf)
- 3 Brodalumab (Siliq) — Another IL-17A Antagonist for Psoriasis. The Medical Letter, 2017; 59: 118-119.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Fasentra® : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004433/WC500245333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf)
- 5 Benralizumab (Fasenra) for Severe Eosinophilic Asthma. The Medical Letter, 2018; 60: 33-34.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Holoclar® : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002450/WC500183405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf)
- 7 RCP Repatha®, [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)
- 8 Evolocumab. Repatha - Variation assessment report (22/2/2018):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003766/WC500249602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003766/WC500249602.pdf)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Misbruik van oogdruppels op basis van tropicamide

Misbruik van oogdruppels op basis van tropicamide is een recent en groeiend probleem en betreft vooral druggebruikers, met name heroïneverslaafden. Misbruik van tropicamide langs intraveneuze weg leidt tot ernstige gezondheidsproblemen. Wanneer een voorschrift voor tropicamide wordt gevraagd is het aan te raden om zich er van te verzekeren dat het niet gaat om misbruik en, bij aflevering, de echtheid van het voorschrift te controleren.

Tropicamide, een anticholinergicum voor oftalmologisch gebruik, heeft mydriatische en cycloplegische eigenschappen en wordt gebruikt voor de behandeling van keratitis en uveïtis, als diagnostisch middel, of na sommige oogoperaties (zie Repertorium hoofdstuk 16.4.).

Sinds 2013 zijn er signalen dat tropicamide langs intraveneuze weg wordt misbruikt voor recreatieve doeleinden, in het bijzonder in Oost-Europa, Centraal-Azië en Italië, voornamelijk door heroïneverslaafden.<sup>1,3,4</sup> De beoogde effecten zijn euforie en visuele hallucinaties.<sup>1,2</sup> In Frankrijk worden steeds meer gevallen van vervalste voorschriften, misbruik van voorschriften of verdachte aanvragen voor tropicamide geïdentificeerd. Het FAGG vermoedt ditzelfde soort problemen in België.

Overdosering aan anticholinerge geneesmiddelen leidt tot ongewenste effecten zoals blozen van het gelaat, monddroogte, urineretentie, paralytische ileus, tachycardie, agitatie, verwardheid, gedragsstoornissen, stoornissen van de thermoregulatie, convulsies, delirium of zelfs coma. Daarnaast kunnen effecten optreden die eigen zijn aan de intraveneuze toediening, zoals huidinfectie, endocarditis, overdracht van virale aandoeningen of overdosering.<sup>1</sup> Bij langdurig gebruik kunnen cardiale toxiciteit, renale of hepatische stoornissen of psychose optreden.<sup>3</sup>

### Specifieke bronnen

- 1 C. Ponté et al. Early signal of diverted use of tropicamide eye drops in France. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 ; 83 : 1791-1800. doi: 10.1111/bcp.13272
- 2 Tropicamide en collyre : usage détourné. *La Revue Prescrire* 2018. 38 ; 109.
- 3 F.S. Bersani et al. Injecting eye-drops : a mini-review on the non-clinical use of tropicamide. *Human Psychopharmacology* 2015, 30 : 626-4. doi: 10.1002/hup.2481
- 4 F.S. Bersani et al. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy. *General Hospital Psychiatry* 2013; 571-3. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.04.013.

### 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.