

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2022

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie – Deel 3: retina en nervus opticus

Ook systemische geneesmiddelen kunnen oculaire klachten veroorzaken. Dit artikel geeft een schematisch overzicht van systemische medicatie die een ongewenst effect kunnen veroorzaken op retina (en macula) en nervus opticus.

### GOED OM TE WETEN

Semaglutide injecteerbaar (Ozempic<sup>®</sup>) tijdelijk "beperkt beschikbaar": stock te reserveren voor indicatie diabetes

COVID-19: wat weet men op dit ogenblik over het risico van myocarditis (en pericarditis) na vaccinatie met een mRNA-vaccin?

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Afbouwen van opioïden 🦷

**RECENTE INFORMATIE:** augustus 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

#### 🌱 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- amikacine liposomaal voor inhalatie (Arikayce<sup>®</sup>)
- ijzederisomaltose (Monoferric<sup>®</sup>▼)
- relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo<sup>®</sup>▼)

#### 🚫 Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- isoprenaline (Isuprel<sup>®</sup>)

#### Andere wijzigingen

- Uitgebreide terugbetalingsvoorwaarden voor het 9-valent HPV-vaccin (Gardasil 9<sup>®</sup>)
- Mogelijk tekort aan injecteerbaar semaglutide (Ozempic<sup>®</sup>▼)
- Direct Healthcare Professional Communications
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Clozapine: risico's bij plots herstarten na onderbreking

Wanneer clozapine om een of andere reden langer dan 2 dagen werd gestopt, moet het progressief herstart worden aan de lage dosis zoals bij een eerste inname. Het doel is ernstige cardiale ongewenste effecten te vermijden.

## Deze maand in de Folia

Deze maand leest u het 3<sup>de</sup> deel uit de reeks over oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie. In dit deel bespreken we geneesmiddelen die schade aan de retina of de nervus opticus kunnen veroorzaken.

Met de mRNA-COVID-19 vaccins zijn gevallen van myocarditis en, meer zeldzaam, pericarditis gerapporteerd. In dit artikel kom je meer te weten over de incidentie en de risicofactoren voor dergelijke complicaties. We wijzen ook op het belang om (vermoede) gevallen te melden aan de gezondheidsinstanties.

Clozapine is een antipsychoticum waarvan het gebruik nauwgezet moet worden opgevolgd. Ook bij eventueel herstarten van clozapine na een onderbreking is voorzichtigheid geboden, met een progressieve opbouw.

## Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie – Deel 3: retina en nervus opticus

### Abstract

Talrijke veelgebruikte systemische geneesmiddelen kunnen de structuren van het oog en de visuele functie in wisselende graad aantasten. Wanneer een systemisch geneesmiddel aan de basis ligt van problemen van de retina (of macula) of de nervus opticus, worden beide ogen vaak tegelijkertijd aangetast. Een evaluatie en bevraging van de medicatielijst is dan nodig. Geregelde monitoring of onmiddellijke beëindiging van de oorzakelijke behandeling kan een vereiste zijn. In enkele gevallen kan het negatief effect op het oog echter definitief zijn.

Dit artikel bespreekt een selectie van systemische medicatie die schade aan de retina of de nervus opticus kunnen veroorzaken.

De medicatie zal besproken worden volgens de volgorde van de hoofdstukken in het repertorium.

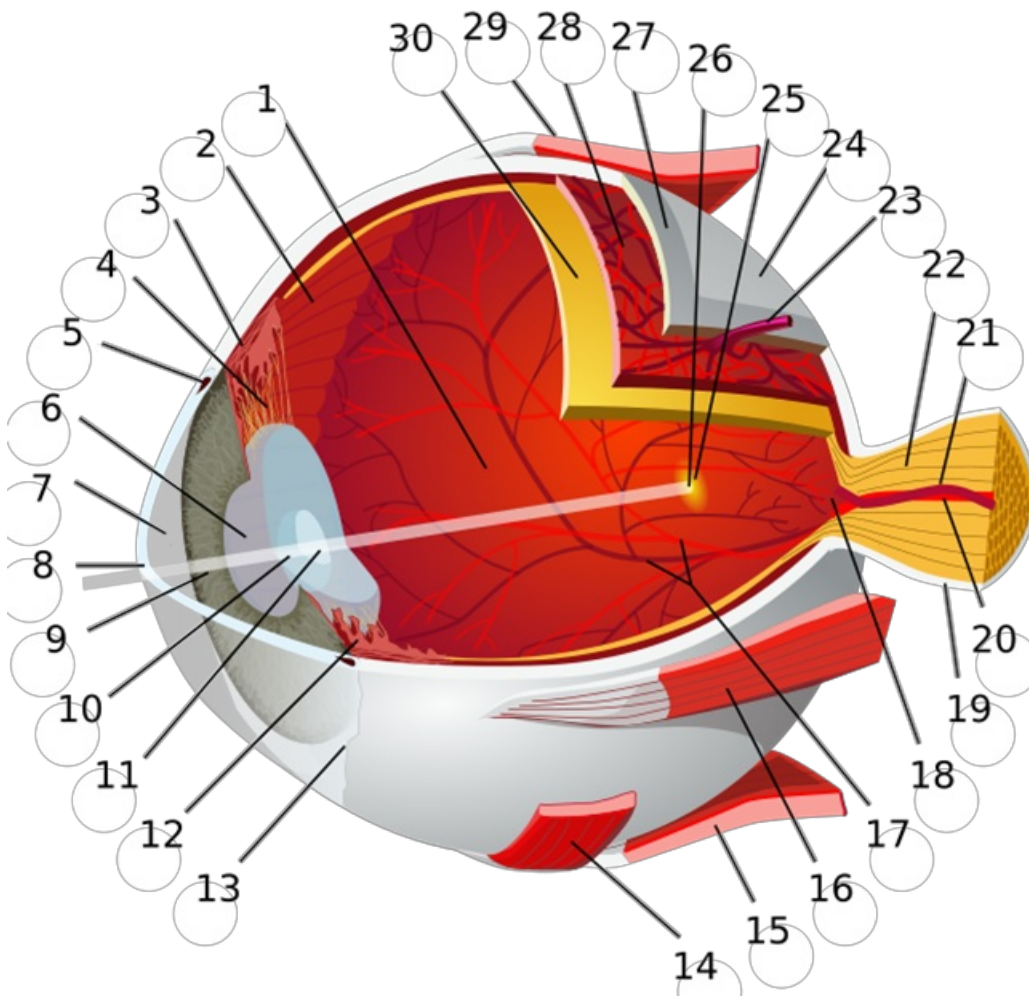
### Geneesmiddelen met ongewenste effecten op de retina (en macula) en nervus opticus:

Digoxine  
Amiodaron  
Glitazones  
Semaglutide  
Fosfodiësterase type-5 inhibitoren  
Hydroxychloroquine  
Gabapentine  
Vigabatrine  
Tetracyclines  
Ethambutol  
Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulators  
Proteïnekinase-inhibitoren (MEK-inhibitoren)  
Tamoxifen  
Vitamine A en isotretinoïne

Dit artikel is het derde en laatste in de reeks “ongewenste oculaire effecten van systemische medicatie”(deel 1 en deel 2). Vooral gebaseerd op een publicatie van ons zusterblad Australian Prescriber.

Op het einde van dit artikel vindt u een overzichtstabel met de verschillende ziektebeelden die geassocieerd zijn met de systemisch inname van medicatie, en het daarbij te volgen beleid.

□□□



© "Eye-diagram no circles border" Chabacan<sup>1</sup>

1: achterste oogkamer (bevat het glasachtig lichaam) 2: ora serrata 3: musculus ciliaris 4: zonula ciliaris 5: kanaal van Schlemm 6: pupil 7: voorste oogkamer (gevuld met glasvocht)  
 8: hoornvlies/cornea 9: iris 10: lenskapsel 11: lenskern 12: corpus ciliares 13: conjunctiva  
 14: m. obliquus inferior 15: musculus rectus inferior 16: musculus rectus medialis 17: retinale arteriën en venen 18: blinde vlek 19: dura mater 20: arteria centralis retinae 21: vena centralis retinae  
**22: nervus opticus** 23: venae vorticosae 24: harde oogrok **25: gele vlek** 26: fovea centralis 27: sclera 28: chorioides 29: m. obliquus superior **30: retina**

## Digoxine

### Ongewenste effecten

Digoxine kan, vooral bij suprathérapeutische dosissen, maar ook bij therapeutische dosissen<sup>2</sup>, oculaire symptomen veroorzaken, waaronder een gele verkleuring van het zicht, flikkerende scotomen (zie meer info) en een wazig zicht. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk te wijten aan directe fotoreceptor-toxiciteit (retinale toxiciteit)<sup>2,3</sup>



Een scotoom is een uitval van een stukje gezichtsveld. Soms kan dit waargenomen worden als een ringvormig flikkerend patroon.

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Digoxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Aangezien volgens verschillende case reports oculaire symptomen vooral optraden bij digoxine intoxicatie, is het

aangewezen om de plasmaconcentraties (huidige adviezen: bij voorkeur tussen 0,5 en 0,9 ng/ml, niet boven 1,2 ng/ml) te meten, zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie<sup>2</sup>. Bijkomend dient er ook rekening gehouden te worden met belangrijke interacties die de kans op toxiciteit kunnen verhogen. Digoxine is een substraat van P-gp (Zie Tabel Id. in InL.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine door amiodaron, ciclosporine, clarithromycine, itraconazol en verapamil (Zie Repertorium 1.3.1).

### Screening en behandeling

Systematische screening wordt niet aanbevolen. Oftalmologisch onderzoek wordt enkel aangeraden indien de patiënt symptomatisch is<sup>3</sup>.

Het geneesmiddel moet gestopt worden. De visuele symptomen verdwijnen wanneer digoxine wordt gestaakt<sup>3</sup>.

## Amiodaron

### Ongewenste effecten

Gebruik van amiodaron kan in zeldzame gevallen geassocieerd zijn met een optische neuropathie. Deze wordt gekenmerkt door papiloedeem en de symptomen van optische neuropathie (verminderd kleurenzicht, wazig zicht en gezichtsvelddefecten). Er is nog geen rechtlijnig verband aangetoond tussen de dosis en het ontstaan van een optische neuropathie.<sup>3,4</sup>



Amiodaron is in verband gebracht met gezichtsverlies secundair aan optische neuropathie. Gemiddeld treedt het gezichtsverlies op na 9 maanden gebruik van amiodaron. Patiënten die amiodaron krijgen zouden volgens een retrospectieve cohortstudie een 2-voudig verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een optische neuropathie. Amiodaron-geassocieerde optische neuropathie wordt gekenmerkt door een gradueel begin, geleidelijke progressie, concomitant bilateraal (soms ook unilateraal) gezichtsverlies en langdurige zwelling van de discus opticus. Na staken van de behandeling, verbeteren of stabiliseren de gezichtsscherpte en de gezichtsveldafwijkingen bij de meeste patiënten; bij ongeveer 20% van de patiënten treedt echter verslechtering op ondanks het onderbreken van de behandeling<sup>5,6</sup>.

### Screening en behandeling

Het artikel van “The Australian prescriber” en “Farmacotherapeutisch kompas” geven als aanbeveling mee dat oftalmologische controle enkel is aangewezen bij ontstaan van klachten zoals verlies van het gezichtsvermogen. In de SKP wordt aangeraden om een regelmatige oftalmologische controle te organiseren, ongeacht aan-of afwezigheid van oculaire ongewenste effecten. Dit is eveneens ter opsporing van corneale afzettingen, die kunnen leiden tot keratopathie (Zie folia artikel oculaire ongewenste effecten deel 1).

Bij het optreden van verlies van gezichtsvermogen dient, in overleg met de cardioloog, de medicatie stopgezet te worden.

## Glitazonen

### Ongewenste effecten

Gebruik van glitazonen zou kunnen bijdragen tot de bevordering of de versnelde ontwikkeling van een maculair oedeem<sup>3</sup>. Het is nog onduidelijk of er een directe relatie bestaat tussen het gebruik van glitazonen en het ontstaan van maculair oedeem<sup>7</sup>.



Verschillende case studies suggereren een associatie tussen glitazonen en versnelde progressie van maculair oedeem bij patiënten met diabetes mellitus. Bijkomend zijn er twee retrospectieve cohortstudies die suggereren dat glitazonen geassocieerd zijn met het ontstaan van maculair oedeem. Als reactie op deze studies werd er een longitudinale cohortstudie uitgevoerd om de associatie tussen gebruik van glitazonen en de ontwikkeling van diabetische retinopathie (en/of maculair oedeem) te onderzoeken. In deze longitudinale studie werd er geen verband aangetoond tussen gebruik van glitazonen en progressie naar diabetische retinopathie en/of maculair oedeem. Een causaal verband tussen gebruik van glitazonen en verergering van diabetische retinopathie is bijgevolg niet vastgesteld<sup>7</sup>.

### Voorbeschikbare factoren en contra-indicaties

Pioglitazon heeft, mede door andere ongewenste effecten, slechts een beperkte plaats in de behandeling van diabetes. Australian Prescriber adviseert het zoeken naar een alternatief bij diabetici die gekend zijn met macula-oedeem.

### Screening en behandeling

Er is geen nood aan systematische screening buiten de aanbevolen georganiseerde systematische screening voor macula-oedeem bij diabetes patiënten.

## Semaglutide

### Ongewenste effecten

Gebruik van semaglutide (maar niet de andere GLP-1 analogen) is mogelijk geassocieerd met een versnelde ontwikkeling van maculair oedeem en diabetische retinopathie<sup>8</sup>. Het is nog onduidelijk of er een oorzakelijk verband bestaat tussen het gebruik van semaglutide en het ontstaan van maculair oedeem en diabetische retinopathie<sup>9</sup>. Voor oraal semaglutide is een specifieke studie opgestart.



De SUSTAIN 6 trial, een tweejarige RCT, onderzocht het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van éénmalig semaglutide per week (0,5 of 1,0mg) tegenover placebo. In de SUSTAIN 6 trial was semaglutide geassocieerd met een hoger percentage aan complicaties ten gevolge van diabetische retinopathie dan placebo (Relatief risico: 1,76; 95% BI 1,11 tot 2,78;  $p = 0,02$ )<sup>8</sup>. Een recente meta-analyse kon geen associatie aantonen tussen semaglutide en een verhoogd risico op maculair oedeem<sup>9</sup>. Het Europees beoordelingsrapport van semaglutide (EPAR) vermeldt dat het aandeel patiënten met events gelinkt aan diabetische retinopathie hoger was in de groepen die semaglutide oraal kregen dan in de controlegroepen en dat diabetische retinopathie als een ongewenst effect van semaglutide oraal beschouwd moet worden<sup>10</sup>. Op vraag van de FDA is een nieuwe studie lopende.

### Voorbeschikbare factoren en contra-indicaties

Volgens de SKP is bij gebruik van semaglutide voorzichtigheid geboden bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline.

### Screening en behandeling

Er is geen nood aan systematische screening buiten de aanbevolen georganiseerde systematische screening voor macula-oedeem en diabetische retinopathie bij diabetes patiënten.

## Fosfodiësterase type-5 inhibitoren

### Ongewenste effecten

Fosfodiësterase-5-inhibitoren worden gebruikt bij erectiestoornissen. Na inname van deze middelen, kan

er na 1-2 uren een blauwe verkleuring optreden van het zicht bij 2-5% van de gebruikers. Deze verkleuring verdwijnt gewoonlijk 4-5 uren na inname. Dit symptoom is van voorbijgaande aard en volledig reversibel<sup>11</sup>.

Er zijn verschillende gevallen gemeld van aanhoudend wazig zien en verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van “Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy” (NAION; vasculaire insufficiëntie en ischemie aan de kop van de oogzenuw) na sildenafilgebruik. De gezichtsstoornissen ontwikkelden zich meestal slechts in één oog binnen 24 uur na inname van sildenafil. Een klein aantal gevallen van NAION zijn ook gerapporteerd na gebruik van tadalafil en vardenafil. De causale relatie tussen het ontstaan van NAION en PDE-5 inhibitoren is controversieel<sup>11</sup>.



Bij het ontstaan van een blauwe verkleuring van het zicht is remming van fosfodiësterase iso-enzyme type-6 in staafotoreceptoren het meest waarschijnlijke mechanisme. Dit ongewenst effect zou een incidentie van 2 tot 5% kennen bij gebruik van sildenafil. De frequentie van dit ongewenste effect bij gebruik van vardenafil en tadalafil lijkt lager te zijn volgens de beperkt beschikbare gegevens<sup>11</sup>.

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Er zijn enkele voorbeschikkende factoren voor het ontwikkelen van “Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy” (NAION; vasculaire insufficiëntie en ischemie aan de kop van de oogzenuw):

- Anatomische variatie van de oogzenuw<sup>11</sup>.
- Aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd cardiovasculair risico zoals: diabetes, hypertensie, hypercholesterolemie, atherosclerose, ischemische hartaandoening, slaapapneu, nachtelijke hypertensie. Dit zijn cardiovasculaire risicofactoren die vaak ook aanwezig zijn bij patiënten met erectiele dysfunctie.<sup>11</sup>

### Screening en behandeling

Er is geen nood aan systematische screening ter opsporing van oculaire aandoeningen.

Bij symptomen van wazig zicht, dient er oftalmologisch onderzoek te gebeuren. De medicatie dient stopgezet te worden bij aanhoudend wazig zicht en verlies van het gezichtsvermogen.

## Hydroxychloroquine

### Ongewenste effecten

Langdurige inname van hydroxychloroquine kan leiden tot het ontstaan van retinopathie (en maculopathie). De symptomen die gepaard gaan met retinopathie zijn verminderd kleurenzicht, scotomen, lichtflitsen en moeilijkheden bij het lezen. Deze aandoeningen kunnen onbehandeld leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen<sup>3</sup>.



Retinopathie ontstaat door de beschadiging van fotoreceptoren. Deze beschadiging kan leiden tot degeneratie van het retinale pigmentepitheel en in een verder stadium permanent verlies van het gezichtsvermogen en een “bull’s eye maculopathie” (een zeldzame maculaire dystrofie)<sup>12</sup>. Retinopathie trad frequenter op bij het niet meer beschikbare chloroquine. De prevalentie van hydroxychloroquine-retinopathie bij langdurig gebruik blijkt ongeveer 7,5% te zijn en kan, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling, oplopen tot 20 à 50% na 20 jaar behandeling<sup>12</sup>.

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Een reeds bestaande retinopathie is een contra-indicatie voor het opstarten van een behandeling met hydroxychloroquine.

Bijkomende risicofactoren op retinopathie zijn<sup>12</sup>:

- Concomitant gebruik van tamoxifen.
- Gedaalde nierfunctie (<60 ml/min).
- Dagelijkse dosis > 5 mg per kg per dag<sup>12</sup>. In de SKP: Een dagdosis die meer dan 6,5 mg/kg ideaal gewicht bedraagt.

## Screening en behandeling

Het screeningschema wordt bepaald op het al dan niet aanwezig zijn van risicofactoren. Volgend screeningschema wordt na de basisscreening aanbevolen:

- Zonder risicofactoren: jaarlijkse screening na 5 jaar inname.
- Met risicofactoren: jaarlijkse screening na 1 jaar inname.

Indien retinopathie optreedt tijdens een behandeling met hydroxychloroquine, dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden. De schade ten gevolge van retinopathie is niet reversibel. Ondanks staken van de behandeling, kunnen de letsels soms toch nog verder evolueren. Deze evolutie is afhankelijk van de ernst van de retinopathie op moment van detectie, waarbij mildere vormen minder progressie kennen. De retinopathie moet nadien verder opgevolgd worden om eventuele verergering van de aandoening op te sporen.<sup>13</sup>

## Gabapentine

### Ongewenste effecten

Gebruik van gabapentine zou kunnen leiden tot gezichtsvelddefecten (en nystagmus en diplopie). Een causale relatie tussen gebruik van gabapentine en het ontstaan van gezichtsvelddefecten is tot nu toe nog niet aangetoond<sup>3</sup>. De meeste gegevens komen uit studies bij epilepsie-patiënten.



In een studie waarin de werkzaamheid en tolerantie van gabapentine bij 599 epilepsiepatiënten werd beoordeeld, werden wazig zicht, diplopie, somnolentie, duizeligheid en misselijkheid als ongewenste effecten geregistreerd (onder andere oculair) bij 18,8 procent van de participanten. In een eerdere (case) studie meldde 13,5% van de met gabapentine behandelde patiënten visuele problemen<sup>14</sup>. Tot op heden is er maar 1 gevalstudie terug te vinden over het ontstaan van een gezichtsvelddefect na gebruik van gabapentine (dosering: 3 maal 800 mg per dag). Het ontstane gezichtsveldverlies was in deze casus reversibel bij stopzetten van de medicatie maar niet bij reductie van de dosering<sup>15</sup>.

## Screening en behandeling

Routine oftalmologische screening wordt niet aanbevolen vanwege de zeer lage incidentie van gezichtsvelddefecten bij gebruik van gabapentine. Men dient enkel door te verwijzen bij symptomatische patiënten.

Bij het ontstaan van gezichtsvelddefecten, wordt de medicatie best stopgezet.

## Vigabatrine

### Ongewenste effecten

Patiënten kunnen een inkrimping van het visuele veld ervaren tijdens gebruik van het anti-epilepticum vigabatrine. Het betreft een zeer frequent ongewenst effect (>30%). De meeste patiënten zijn asymptomatisch omdat gezichtsveldverlies onopgemerkt blijft totdat ook de macula is aangetast<sup>3</sup>. De schade kan irreversibel zijn. Vigabatrine is een anti-epilepticum waarvan de plaats in de behandeling van epilepsie uiterst beperkt is (Zie Repertorium 10.7.3.5. Vigabatrine).





Verschillende studies suggereren dat gezichtsvelddefecten optraden bij ongeveer een derde van alle patiënten die vigabatrine kregen<sup>16</sup>. Mannelijke patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico. Of cumulatieve dosis als risicofactor kan worden beschouwd, blijft onduidelijk<sup>17</sup>. Uit longitudinaal onderzoek naar vigabatrine-geassocieerde gezichtsvelduitval is gebleken dat gezichtsvelduitval vaak blijvend is, zelfs na stopzetting van het geneesmiddel. Bij de meerderheid van de patiënten wordt de behandeling met vigabatrine onderbroken bij het optreden van gezichtsvelduitval. Bij een eenjarige follow-up van patiënten met duidelijke gezichtsvelduitval die desondanks vigabatrine bleven gebruiken, werd bij herhaalde tests evenwel geen bewijs gevonden voor progressieve gezichtsvelduitval. Een paar geïsoleerde gevallen van verbetering van het gezichtsveld na het staken van het gebruik van vigabatrine zijn beschreven bij kinderen. Deze bevindingen zijn echter zeldzaam en kunnen te wijten zijn aan leereffecten<sup>14</sup>.

## Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Vigabatrine wordt best niet gestart bij patiënten die reeds gekend zijn met gezichtsvelddefecten. Vigabatrine wordt best ook niet samen gebruikt met andere producten die toxisch kunnen zijn voor de retina, zoals bijvoorbeeld hydroxychloroquine (SKP).

## Screening en behandeling

Er dient voor de start van de behandeling en nadien minstens jaarlijks oftalmologische controles te gebeuren waarbij systematisch onderzocht wordt op gezichtsvelddefecten en gezichtsscherpte. Bij ontstaan van gezichtsvelddefecten, dient de medicatie stopgezet te worden.

## Tetracyclines

### Ongewenste effecten

Tetracyclines kunnen idiopathische intracranieële hypertensie veroorzaken die volgens sommige gevalstudies blijvend verlies van het gezichtsvermogen tot gevolg kan hebben. Misselijkheid, braken en ochtendhoofdpijn, evenals de symptomen van een opticus neuropathie (verstoord kleurenzicht, wazig zicht, gezichtsvelddefecten), kunnen wijzen op idiopathische intracranieële hypertensie<sup>18</sup>.



De symptomen, zoals hoofdpijn, tinnitus, verlies van het gezichtsvermogen, diplopie, misselijkheid en braken, ontwikkelen zich meestal binnen 2 weken tot 1 jaar of langer na het starten van de behandeling<sup>18</sup>.

## Screening en behandeling

Er is geen noodzaak aan oftalmologisch onderzoek voor het starten van de behandeling. Dringende oftalmologische doorverwijzing is nodig bij symptomen die kunnen wijzen op intracranieële hypertensie. Deze symptomen verdwijnen meestal als het medicament wordt gestaakt, hoewel in sommige gevallen symptomatische behandeling met diuretica (waaronder acetazolamide), corticosteroïden en/of een lumbaalpunctie nodig kan zijn. Ondanks behandeling zijn toch nog permanent verminderde gezichtsscherpte en onomkeerbare gezichtsvelddefecten gemeld<sup>19,20</sup>.

## Ethambutol

### Ongewenste effecten

Ethambutol is een tuberculostaticum dat gebruikt wordt bij de behandeling van actieve tuberculose.

Ethambutol kan retrobulbaire neuritis veroorzaken waarbij de rood-groen perceptie uitvalt, de gezichtsscherpte vermindert, het gezichtsveld inkrimpt en centrale scotomen verschijnen.



Het risico op retrobulbaire neuritis is dosisafhankelijk en ontstaat meestal na een behandeltermijn van twee maanden aan een incidentie van 18% bij patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 35 mg/kg ontvingen, 5 tot 6% bij patiënten die een dagelijkse dosis van 25 mg/kg ontvingen en minder dan 1% bij patiënten die een dagelijkse dosis van 15 mg/kg ontvingen. Oculaire toxiciteit zou vaker voorkomen bij patiënten die dagelijks medicatie toegediend krijgen dan bij patiënten die intermitterend (3 keer per week) worden behandeld<sup>21</sup>.

## Bijzondere voorzorgen

Ethambutol wordt best niet gegeven aan patiënten die reeds een daling van het gezichtsvermogen hebben of die visuele ongewenste effecten moeilijk kunnen evalueren en rapporteren. Een reeds bestaande optische neuritis vormt een contra-indicatie voor het starten van de behandeling (SKP).

## Screening en behandeling

Er dient voor de start van de behandeling en op regelmatige basis een oogonderzoek te gebeuren. Bij het ontstaan van een neuritis optica onder behandeling met ethambutol dient de medicatie best stopgezet te worden. De schade is gewoonlijk reversibel bij het onderbreken van de behandeling.

## Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren

### Ongewenste effecten

Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren (bv. fingolimod, ponesimod, siponimod etc.) worden gebruikt ter preventie van exacerbaties bij multiple sclerose.

S1P receptor modulatoren kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van maculair oedeem bij ongeveer 0,4%-1,8% van de patiënten (afhankelijk van het gebruikte product). Dit ontstaat vaak binnen 3-6 maanden na de start van de behandeling. De klachten zijn voornamelijk wazig zicht, moeite met lezen en het ontstaan van visuele vervormingen. Deze ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk<sup>3</sup>.

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en/of patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem.

### Screening en behandeling

Volgens de SKP wordt er aangeraden om 3-4 maanden na de start van de behandeling een oftalmologisch onderzoek uit te voeren ter detectie van vroegtijdige schade.

Onderzoek dient ook te gebeuren als de patiënt tijdens de behandeling symptomen zoals verminderd zicht rapporteert. Het is niet onderzocht of voortzetting van een behandeling met S1P receptor-modulatoren bij ontstaan van macula-oedeem veilig is. Daarom wordt het aanbevolen de behandeling te staken bij het ontwikkelen van macula-oedeem. De klachten verdwijnen gewoonlijk na stopzetten van de behandeling en kunnen eventueel behandeld worden met een lokale anti-inflammatoire behandeling onder de vorm van oogdruppels op basis van corticosteroiden of NSAID's. Het al dan niet herstarten van de behandeling na resolutie van het macula-oedeem dient met de behandelend arts en de patiënt bekeken te worden.

## Proteïnekinase-inhibitoren (MEK-inhibitoren)

### Ongewenste effecten

Proteïne kinase inhibitoren zijn (orale) geneesmiddelen die gebruikt worden bij veel verschillende vormen van oncologische en auto-immune pathologie (Zie Repertorium 13.2.2). Er zijn heel veel subgroepen.

Retinopathie is geassocieerd met verschillende producten uit de groep proteïne-kinase-inhibitoren (BRAF-inhibitoren, MEK-inhibitoren etc.)<sup>22</sup>. MEK-inhibitoren vragen speciale aandacht vanwege de hoge prevalentie aan oculaire symptomen bij gebruik van deze middelen: de incidentie van oculaire ongewenste effecten kan oplopen tot 90% inclusief asymptomatische patiënten (Zie Repertorium 13.2.2.8). Maar ook bij andere proteïne-kinase-inhibitoren is bevragen van oogklachten belangrijk.

Volgende effecten werden al gerapporteerd: verminderde gezichtsscherpte, gezichtsveldafwijkingen, droge ogen, ooglidafwijkingen, vena retina occlusie, retinopathie<sup>3</sup>.



Een van de meest relevante ongewenste oculaire effecten van MEK-therapie is MEK-inhibitor-geassocieerde retinopathie (MEKAR), die gewoonlijk mild en zelflimiterend is. Klinisch wordt een MEKAR gekenmerkt door wazig zicht, voorbijgaande visuele distorsies en lichtflitsen. Bij technisch onderzoek wordt een MEKAR gekenmerkt door vochttopstapeling subretinaal die typisch bilateraal, multifocaal, relatief symmetrisch is en de fovea aantast en gepaard kan gaan met een loslating van het retina pigmentepitheel.

De retinopathie verdwijnt meestal langzaam na dosisreductie of stopzetting van het geneesmiddel waarbij de normale visuele functie van het netvlies wordt hersteld. Uitzonderlijk kan de schade permanent zijn<sup>23</sup>.

## Screening en behandeling

Er wordt geen systematische screening ter opsporing van MEKAR aanbevolen. Bij ontstaan van klachten zoals verminderd of wazig zicht is oftalmologische beoordeling aanbevolen. Indien er sprake is van een MEKAR kan, afhankelijk van de ernst, dosisreductie, tijdelijke onderbreking of stopzetten van de medicatie noodzakelijk zijn.

## Tamoxifen

### Ongewenste effecten

Gebruik van tamoxifen is geassocieerd met het ontstaan van retinale afzettingen, macula oedeem en retinopathie. Deze retinale beschadiging kan leiden tot verminderde gezichtsscherpte en kleurenvisie.

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Bij een pre-existente maculaire aandoening, kan er gestart worden met tamoxifen maar moet er oftalmologische screening tijdens de behandeling gebeuren (zie verder).

## Screening en behandeling

De nood aan screening wordt bepaald op basis van de dosering, behandelduur en aanwezigheid van een pre-existente maculaire aandoening<sup>3</sup>.

- Zonder vooraf bestaande maculaire aandoening en bij een behandelingsduur van minder dan 5 jaar is er bij lage doses (20-40 mg/dag) geen routine screening noodzakelijk zolang er geen visusstoornissen aanwezig zijn<sup>24,25</sup>.
- Bij hoge doses, behandelduur langer dan 5 jaar en/of vooraf bestaande maculaire aandoening wordt een tweejaarlijkse oftalmologische controle aangeraden<sup>25</sup>.

Patiënten waarbij verminderde gezichtsscherpte en/of kleurenvisie optreedt tijdens een tamoxifen-behandeling dienen steeds een oftalmologisch onderzoek te krijgen. Na stopzetten van de medicatie verbetert de retinale beschadiging meestal. Bij afwezigheid van visusklachten en beperkte maculaire schade, dient de medicatie niet steeds stopgezet te worden. Deze beslissing dient te gebeuren in overleg met de oftalmoloog en oncoloog.

## Vitamine A en isotretinoïne

### Ongewenste effecten

Overdosering van vitamine A kan leiden tot hoofdpijn, duizeligheid, verhoogde intracranieële druk, braken, papiloedeem.

Zeer zelden kan gebruik van isotretinoïne leiden tot verstoord kleurenzicht, nachtblindheid, keratitis, fotofobie, papiloedeem (als teken van benigne intracranieële hypertensie).

### Voorbeschikkende factoren en contra-indicaties

Er is een verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen en isotretinoïne.

### Screening en behandeling

Bij ontstaan van symptomen dient er een oftalmologische controle te gebeuren en dient de medicatie stopgezet te worden.

### Samenvattende tabel

Deze tabel is een samenvatting van alle oogpathologieën die besproken werden in de reeks “oculaire ongewenste effecten van systemische medicatie”. De tabel kan helpen om bij het ontstaan van bepaalde klinische symptomen, snel een inzicht te verwerven over mogelijk verantwoordelijke medicatie en daaropvolgend een adequate behandelstrategie te organiseren. Deze lijst is niet exhaustief en vermeldt niet alle systemische medicatie die oculaire symptomen kan veroorzaken. Het is aangewezen om steeds specialistisch advies in te winnen alvorens een strategie voor opvolging te bepalen.

Ziektebeeld	Klachten/ verloop ziekte	Oorzakelijk geneesmiddel	Beleid
Floppy iris syndroom	De iris die mobiel wordt tijdens cataractchirurgie. Meer risico op beschadiging van de iris tijdens de operatie.	Alfa-1-blokkers	Preventie: Communicatie met oogchirurg voorafgaand aan de operatie zodat de chirurg voorzorgen kan nemen tijdens de operatie.
Cataract (versnelde progressie)	Progressief vertroebeld en wazig zicht met soms lichtverstrooiing (bijvoorbeeld tijdens het autorijden).	Corticosteroiden Allopurinol	Beleid bij klachten: Doorverwijzing voor oftalmologische controle.
Acuut glaucoom	Pijn in het oog, halo's rond lichten, misselijkheid en overgeven.	Medicatie met anticholinerge eigenschappen Corticosteroiden	Beleid bij klachten: Dringende doorverwijzing voor oftalmologische controle.
Corneale aandoeningen	Algemeen: Fotofobie, vreemd lichaam gevoel, pijn in het oog, wazig zicht, droge ogen. Bij keratitis: ook rood oog.	Amiodaron (keratopathie) Medicatie met anticholinerge eigenschappen (droge ogen) (Hydroxy)chloroquine Bisfosfonaten (keratitis) Fenothiazinen Isotretinoïne/ vitamine A (droge ogen)	Beleid bij klachten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dringende doorverwijzing voor oftalmologische controle bij vermoeden keratitis of corneaal oedeem.</li> <li>• Bij andere aandoeningen: doorverwijzing voor oftalmologische controle bij hinderlijke symptomen.</li> </ul>

Inflammatoire beelden (bv. uveïtis, scleritis)	Fotofobie, wazig zicht, pijn in het oog, floaters, rood oog.	Bisfosfonaten	Beleid bij klachten: Dringende doorverwijzing voor oftalmologische controle.
Retinopathie (en maculopathie)	Beeldvorming, centraal scotoom, wazig zicht, moeite met lezen, gezichtsvelddefecten.	Digoxine Glitazonen (en maculopathie) Semaglutide (en maculopathie) (Hydroxy)chloroquine (en maculopathie) Vigabatrine S1P receptor modulatoren (macula oedeem) MEK-inhibitoren Tamoxifen	Screening: Tamoxifen, (hydroxy)chloroquine, fingolimod, vigabatrine.  Beleid bij klachten: Doorverwijzing voor oftalmologische controle bij symptomen.
Opticus neuropathie	Verstoord kleurenzicht, desaturatie van rood, wazig zicht, gezichtsvelddefecten.	Amiodaron Tadalafil, sildenafil (PDE-5 inhibitoren) Ethambutol	Screening: Ethambutol, amiodaron.  Beleid bij klachten: Doorverwijzing voor oftalmologische controle bij PDE-5 inhibitoren, amiodaron en ethambutol.
Intracranïële hypertensie	Misselijkheid, overgeven en hoofdpijnaanvallen 's ochtends.	Tetracycline Vitamine A/ isotretinoïne	Beleid bij klachten: Dringende doorverwijzing voor oftalmologische controle.

## Bronnen

- 1 Eye-diagram\_no\_circles\_border. Chabacano; [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram\\_no\\_circles\\_border.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram_no_circles_border.svg) CC BY-SA 3.0
- 2 Renard D, Rubli E, Voide N, Borruat FX, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes*. 2015;8:368. doi:10.1186/s13104-015-1367-6
- 3 Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Australian Prescriber*. 2021;44(4):129. doi:10.18773/austprescr.2021.028
- 4 Mindel JS. Amiodarone and optic neuropathy. *Am Heart J*. 2008;156(3):411-413. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.007
- 5 Wang AG, Cheng HC. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: Clinical Review. *Neuroophthalmology*. 2016;41(2):55-58. Published 2016 Nov 18. doi:10.1080/01658107.2016.1247461
- 6 Cheng HC, Yeh HJ, Huang N, Chou YJ, Yen MY, Wang AG. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: A Nationwide Study. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2553-2559. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.022
- 7 Gower EW, Lovato JF, Ambrosius WT, et al. Lack of Longitudinal Association Between Thiazolidinediones and Incidence and Progression of Diabetic Eye Disease: The ACCORD Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;187:138-147. doi:10.1016/j.ajo.2017.12.007
- 8 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- 9 Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2022;42(1):17-28. doi:10.1007/s40261-021-01110-w
- 10 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 11 Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf*. 2009;32(1):1-18. doi:10.2165/00002018-200932010-00001
- 12 Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy Monitoring Guideline and Recommendations 2020. The Royal College of

Ophthalmologists. Accessed March 24, 2022. <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/2609/>

- 13 Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(9):1105-1112. doi:10.1001/jamaophthol.2014.1099
- 14 Hilton EJR, Hosking SL, Betts T. The effect of antiepileptic drugs on visual performance *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2004;13(2):113-128. doi:10.1016/S1059-1311(03)00082-7
- 15 Bekkelund SI, Lilleng H, Tønseth S. Gabapentin may cause reversible visual field constriction *BMJ*. 2006;332(7551):1193.
- 16 Kälviäinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001;15(3):217-230. doi:10.2165/00023210-200115030-00005
- 17 Wild JM, Ahn H, Sook, Baulac M, et al. Vigabatrin and Epilepsy: Lessons Learned *Epilepsia*. 2007;48(7):1318-1327. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01133.x
- 18 Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. *BMJ*. 2003;326(7390):613-614. doi:10.1136/bmj.326.7390.613
- 19 Lochhead J, Elston JS. Doxycycline induced intracranial hypertension. *BMJ*. 2003;326(7390):641-642.
- 20 Intracraniale hypertensie met ernstige en blijvende visusdaling en gezichtsvelduitval na gebruik van orale tetracycline | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Accessed April 13, 2022. <https://www.ntvg.nl/artikelen/intracraniale-hypertensie-met-ernstige-en-blijvende-visusdaling-en-gezichtsvelduitval-na>
- 21 Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60. (PubMed id:16495590)
- 22 Fortes BH, Tailor PD, Dalvin LA. Ocular Toxicity of Targeted Anticancer Agents *Drugs*. 2021;81(7):771-823. doi:10.1007/s40265-021-01507-z
- 23 Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors *Retina*. 2019;39(8):1435-1450. doi:10.1097/IAE.0000000000002451
- 24 Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(6):772-775. doi:10.1016/s0002-9394(14)70321-6
- 25 Therssen R, Jansen E, Leys A, Rutten J, Meyskens J. Screening for Tamoxifen Ocular Toxicity: A Prospective Study *European Journal of Ophthalmology*. 1995;5(4):230-234. doi:10.1177/112067219500500406

Martindale: The complete drug reference. Laatste keer gecontroleerd op 08/03/2022.

Farmacotherapeutisch Kompas: Laatste keer gecontroleerd op 29/03/2022.

BNF: Laatste keer gecontroleerd op 08/03/2022

Goed om te weten

## **Semaglutide injecteerbaar (Ozempic®) tijdelijk "beperkt beschikbaar": stock te reserveren voor indicatie diabetes**

De firma Novo Nordisk meldt een "mogelijk tekort van de specialiteit Ozempic®" (semaglutide injecteerbaar, vergund voor de behandeling van type 2-diabetes) gedurende de komende 6 maanden, te wijten aan een "hoger dan verwachte vraag". De specialiteit is « tijdelijk onbeschikbaar » sinds 4 juli 2022 (aanpassing 24/10/22: de huidige status van de specialiteit op de website van het FAGG is "beperkt beschikbaar").

Ter herinnering, semaglutide injecteerbaar (Ozempic® ; beschikbare sterktes in België: 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg) heeft als indicatie in de SKP de behandeling van type 2-diabetes bij volwassenen, als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging wanneer deze maatregelen alleen onvoldoende zijn. Het kan in monotherapie gebruikt worden wanneer metformine niet kan gebruikt worden, of in associatie met andere geneesmiddelen.

Bij een diabetespatiënt die met een tekort wordt geconfronteerd, moet de behandeling worden herzien, in overleg met een arts, en onder strikte medische opvolging.

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA vergunde recent een andere specialiteit op basis van semaglutide injecteerbaar (Wegovy®, vergunde sterktes: 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg - 1,7 mg - 2,4 mg), met als indicatie de behandeling van obesitas (BMI  $\geq$  30) en van overgewicht (BMI  $\geq$  27 en  $<$  30) in aanwezigheid van minstens één gewichts-gerelateerde co-morbiditeit. Wegovy® is niet gecommmercialiseerd in België (situatie op 08/08/2022).

**Het BCFI benadrukt dat gewichtsverlies geen vergunde indicatie is voor de specialiteit Ozempic®. Een tekort aan Ozempic® kan een belangrijke negatieve impact hebben voor de diabetespatiënten die met deze specialiteit worden behandeld. Ozempic® moet daarom worden voorbehouden voor patiënten met type 2-diabetes, zeker zolang er een risico is van tekort.**



Ook in Australië werd men recent geconfronteerd met een tekort. De gezondheidsinstanties en talrijke professionele organisaties in Australië hebben gezondheidswerkers (artsen, apothekers) en patiënten daarom opgeroepen om de voorschriften voor Ozempic® voor te behouden voor type 2-diabetespatiënten. De hoger dan verwachte vraag werd toegeschreven aan publiciteit (met ruime verspreiding via sociale media) over een gunstig effect op het gewichtsverlies.

Goed om te weten

## COVID-19: wat weet men op dit ogenblik over het risico van myocarditis (en pericarditis) na vaccinatie met een mRNA-vaccin?

### Kernboodschappen

- Canadese onderzoekers verzamelden de best beschikbare evidentie over de incidentie, de risicofactoren, het klinisch verloop en het mechanisme van myocarditis en pericarditis na vaccinatie met een mRNA-COVID-19 vaccin [Comirnaty® (Pfizer-vaccin) en Spikevax® (Moderna-vaccin)].<sup>1(studie), 2(editoriaal)</sup>
- De incidentie van myocarditis na vaccinatie met een mRNA-vaccin was laag. Het risico was het hoogst na de 2<sup>de</sup> dosis en bij jongens en mannen tussen 12 en 29 jaar oud (tussen de 30 en 150 gevallen per miljoen 2<sup>de</sup> doses). De incidentie bij personen van 18 tot 39 jaar was hoger met het Moderna-vaccin dan met het Pfizer-vaccin.
- Pericarditis is minder gedocumenteerd, en de beperkte gegevens tonen meer variatie dan bij myocarditis, onder andere qua leeftijd en geslacht.
- Een interval van minstens 31 dagen tussen de eerste 2 doses (minstens 56 dagen bij mannen tussen 18 en 29 jaar oud) zou het risico van myocarditis en pericarditis kunnen verminderen.
- Globaal gezien is de kwaliteit van de evidentie laag, en belangrijke vragen kunnen op dit ogenblik niet beantwoord worden, met name over onderliggende aandoeningen als risicofactor, het risico na een booster-dosis, het risico bij jonge kinderen, de prognose op lange termijn, en het onderliggend mechanisme.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- Myocarditis en pericarditis zijn gekende, zeldzame bijwerkingen van de mRNA-vaccins tegen COVID-19, met de eerste signalen daterend van 2021 [zie ook Folia van augustus 2021]. Een analyse van de best beschikbare evidentie is belangrijk om een zo efficiënt en veilig mogelijke vaccinatiestrategie te bepalen.

### Opzet van de studie

- Systematische review van de evidentie uit observationele studies, actieve en passieve rapporteringssystemen en/of case-series (in verband met incidentie, risicofactoren en klinisch verloop), en uit opinies, brieven, reviews en primaire studies (in verband met het onderliggend mechanisme). De onderzoekers selecteerden 46 studies op basis van een aantal criteria (zie studie voor meer details).

### Resultaten in het kort

- De incidentie van **myocarditis** na vaccinatie met een mRNA-vaccin was laag. De symptomen traden gemiddeld 2 à 4 dagen na de vaccinatie op en de meeste patiënten ervaarden symptomen na de 2<sup>de</sup> dosis.
- **Incidentie van myocarditis na een 2<sup>de</sup> dosis.**
  - De incidentie was het hoogst bij **jongens en mannen in de leeftijdsklasse van 12 tot 29 jaar**. Geschatte incidentie bij 12-17-jarigen: 50 tot 139 gevallen per miljoen 2<sup>de</sup> doses (*low certainty-evidence*). Geschatte incidentie bij 18-29-jarigen: 28 tot 147 gevallen per miljoen 2<sup>de</sup> doses (*moderate certainty-evidence*).
  - Bij jongens en meisjes 5-11 jaar, mannen 30-39 jaar en vrouwen 12-39 jaar wijzen de gegevens op een incidentie < 20 gevallen per miljoen 2<sup>de</sup> doses (*low certainty evidence*; bij meisjes 12-17 jaar en bij mannen en vrouwen 30-39 jaar: *very low certainty evidence*).
- Over het risico **na een 3<sup>de</sup> dosis** is er nog te weinig evidentie om een uitspraak te doen.
- **Klinisch verloop myocarditis.** De meeste patiënten werden kort gehospitaliseerd, met goede respons op standaardtherapie (vooral NSAID's). Onder de bevestigde gevallen van myocarditis met gegevens over fataal verloop (n=220), was er één sterfgeval. Langetermijn (tot 90 dagen of meer) follow-up is zeer beperkt gedocumenteerd.



- **Pericarditis** is minder gedocumenteerd en de beperkte gegevens tonen meer variatie dan bij myocarditis, onder andere qua leeftijd en geslacht. In 54,4% van de gevallen ging het om mannen. In een case series van 37 gevallen was de mediane leeftijd 59 jaar; de symptomen traden (mediaan) 20 dagen na de vaccinatie op en in 60% van de gevallen ging het om de 2<sup>de</sup> dosis.
- **Risicofactoren.**
  - De incidentie van myocarditis was hoger met het **Moderna-vaccin** dan met het Pfizer-vaccin bij mannen 18-39 jaar (*moderate certainty-evidence*) en vrouwen 18-39 jaar (*low certainty evidence*). Incidentie bij mannen 18-39 jaar per miljoen 2<sup>de</sup> doses: 24 tot 300 gevallen met Moderna-vaccin versus 26 tot 36 gevallen met Pfizer-vaccin. Bij personen ouder dan 40 jaar wijzen de gegevens niet op een risicoverschil (*low / moderate certainty evidence*)
  - **Interval tussen 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis.** Toediening van de 2<sup>de</sup> dosis  $\geq$  31 dagen na de 1<sup>ste</sup> dosis vermindert mogelijk het risico van myocarditis en pericarditis in vergelijking met een interval van  $\leq$  30 dagen (*low certainty evidence*, gegevens over personen in leeftijdsklasse 12-39 jaar). Bij mannen van 18-29 jaar wijzen de gegevens er op dat het interval  $\geq$  56 dagen zou moeten bedragen om het risico van myocarditis en pericarditis sterk te verlagen (*low certainty-evidence*).

### Beperkingen van de studie

- Door het continu ter beschikking komen van nieuwe gegevens, zijn de gegevens mogelijk snel niet meer *up to date*. De auteurs voorzien één of meer updates van de evidentie in de toekomst.
- De systematische review legt bloot dat globaal gezien de kwaliteit van evidentie laag is (gebrek aan gegevens, verschillen in criteria voor diagnosestelling,...).

### Commentaar van het BCFI

- De gezondheidsinstanties (EMA, FAGG) volgen de baten en risico's van de vaccins tegen COVID-19 van nabij op. Melden van vermoede gevallen van myocarditis of pericarditis na vaccinatie is belangrijk om het risico verder te documenteren. Melden kan via <https://www.fagg.be/nl/bijwerking>

### Specifieke bronnen

1. Pillay J et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ* 2022;378:e069445 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069445>)
2. Luo J en Gellad WF. Editorials. Myocarditis and pericarditis risk after covid-19 vaccination. *BMJ* 2022;378:o1554 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1554>)

## Nieuwe e-learning: Afbouwen van opioïden 🦷

Neemt je patiënt langdurig opioïden voor chronische pijn? Heb je ooit overwogen om de opioïden af te bouwen? Dan weet je vast dat dit gemakkelijker gezegd dan gedaan is.

In de e-learning *Afbouwen van opioïden* leer je aan de hand van levensechte casussen:

- **waarom** je een afbouw van opioïden zou kunnen overwegen
- **welke patiënten** geschikt zijn voor een afbouw in eerste lijn
- welke **afspraken** je maakt en welke **voorzorgen** je neemt voor je aan de afbouw begint
- hoe je afbouwt aan de hand van een **vereenvoudigd afbouwschema**

De focus ligt op chronische niet-kankerpijn.

Deze e-learning is een XL-module van 60 minuten. Heb je niet veel tijd? Geen probleem. Je hoeft de e-learning niet in één keer af te werken: het systeem onthoudt waar je bent gebleven als je een volgende keer wil verdergaan.

Accreditering is voorzien voor artsen (1 CP), officina-apothekers (2 CP) en ziekenhuisapothekers (in aanvraag).

Deze e-learning is de tweede in een reeks over opioïden. De eerste e-learning *Opioïdgebruik en chronische pijn* staat reeds online. De volgende module *Communiceren over opioïden* wordt in de loop van de komende maanden gepubliceerd.

Alle e-learnings zijn gratis en geaccrediteerd. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules!

## Recente informatie augustus 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- amikacine liposomaal
- ijzederisomaltose
- relugolix + estradiol + norethisteron

### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- isoprenaline

### Andere wijzigingen

- Uitgebreide terugbetalingsvoorwaarden voor het 9-valent HPV-vaccin
- Mogelijk tekort aan injecteerbaar semaglutide
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen


▼: 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).

▼: geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (*Risk Minimization Activities: RMA*) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand augustus 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 juli 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand september 2022 opgenomen.

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### amikacine liposomaal voor inhalatie (Arikayce® )

**Amikacine** is nu beschikbaar onder de vorm van **liposomen voor inhalatie** via vernevelaar (Arikayce® , hoofdstuk 11.1.9., aflevering in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel). Het is een antibacterieel middel van het aminoglycoside-type en heeft als indicatie (in associatie met andere antibacteriële middelen) de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) (synthese van de SKP).



#### Veiligheid

- Contra-indicaties: overgevoeligheid voor soja, ernstige nierinsufficiëntie.
- Ongewenste effecten: zoals voor bij de aminoglycosiden werden ototoxiciteit, nefrotoxiciteit en neuromusculaire blokkade waargenomen (zie hoofdstuk 11.1.9.). Dysfonie, hoesten, dyspneu en haemoptysis treden zeer frequent op ( $\geq 10\%$ ). Andere respiratoire aandoeningen zoals allergische alveolitis, COPD, bronchospasme, inflammatoire longziekte en infecties (infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie, laryngitis, orale candidiasis) komen frequent voor ( $\geq 1\%$ ). Ernstige en mogelijk levensbedreigende overgevoeligheidsreacties, waaronder gevallen van anafylaxie, werden gemeld.
- Aminoglycosiden kunnen schadelijk zijn voor de foetus. Uit voorzorg is het beter om het gebruik van liposomale amikacine voor inhalatie tijdens de zwangerschap te vermijden.
- Interacties: Gelijktijdig gebruik met elk ander aminoglycoside, via gelijk welke toedieningsweg, is gecontra-indiceerd. De andere interacties zijn vergelijkbaar met die van de aminoglycosiden.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** 11 204 €, terugbetaald in a!

### ijzederisomaltose (Monoferric® )

De specialiteit op basis van **ijzederisomaltose** oplossing voor injectie/**infusie via intraveneuze weg (Monoferric®▼**, hoofdstuk 14.1.1.2., aflevering in het ziekenhuis) bevat ijzer in een complex waaruit het via vertraagde afgifte biologisch beschikbaar wordt. Het heeft als indicatie de behandeling van ijzeregebrek wanneer orale ijzerpreparaten geen effect hebben of niet gebruikt kunnen worden of wanneer er een klinische noodzaak is om ijzer snel toe te dienen (volgens de SKP).

### Werkzaamheid

Studies versus een actieve comparator hebben aangetoond dat ijzederisomaltose (één enkele infusie van 1000 mg) niet inferieur was aan een ijzersucrosecomplex (i.v.-injecties van 200 mg tot een cumulatieve dosis van 1000 mg) om de hemoglobineconcentratie te verhogen.<sup>2</sup>

### Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties zijn vergelijkbaar met die vastgesteld met de andere specialiteiten op basis van ijzer voor parenterale toediening (hoofdstuk 14.1.1.2.).
- Ijzederisomaltose is ook gecontra-indiceerd in geval van gedecompenseerde leveraandoening. Het mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.
- Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Het risico is hoger bij patiënten met bekende allergieën, zoals astma of eczeem, alsook bij patiënten met immuunaandoeningen of inflammatoire aandoeningen.<sup>2</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA, ▼) beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Kostprijs:** 117€ tot 583€ voor doses van 500 tot 2500 mg (in meerdere doses), terugbetaald **inb!**

### relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼)

De associatie **relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼**, hoofdstuk 6.9.) heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd (volgens de SKP). Relugolix is een gonadorelinereceptorantagonist die de vrijstelling van LH en van FSH onderdrukt en zo de serumconcentraties van estradiol en progesteron verlaagt. Estradiol verlicht bepaalde ongewenste effecten die gepaard gaan met daling van de oestrogenen, zoals opvliegers en verlies aan botmineraaldichtheid, en norethisteron verlaagt het risico van endometriumhyperplasie.

**Commentaar van het BCFI** De associatie op basis van relugolix biedt een nieuwe optie voor de behandeling van de symptomen die gepaard gaan met baarmoederfibromen. Tot nu bestonden de behandelingsmogelijkheden uit gonadoreline-analogen, maar enkel op korte termijn en in afwachting van chirurgie, en ulipristal, dat een ongunstige risico-batenverhouding heeft. Er zijn momenteel geen direct vergelijkende gegevens beschikbaar met andere farmacologische of chirurgische opties. Ondanks geruuststellende gegevens over het verlies aan botmineraaldichtheid staan de effecten op lange termijn nog niet volledig vast en moeten ze worden opgevolgd.

### Werkzaamheid

- De associatie relugolix + estradiol + norethisteron is doeltreffend om menstrueel bloedverlies te beperken ( $\pm$  84 % vs. 15 à 25 % vermindering van bloedverlies met placebo na 24 weken) bij vrouwen met hevige menstruele bloedingen door baarmoederfibromen.<sup>3,4</sup>
- Na 52 weken wordt amenorroe vastgesteld bij ongeveer 70% van de vrouwen die de associatie toegediend krijgen.
- Een significante vermindering van pijn, bloedingsgerelateerd ongemak, ongemak ter hoogte van het

kleine bekken, anemie en baarmoedervolume werd ook gemeld bij vrouwen die de associatie kregen, vergeleken met placebo.<sup>3,4</sup>

- Na ten minste één maand behandeling remt de associatie relugolix + estradiol + norethisteron de ovulatie en biedt ze afdoende anticonceptie.<sup>5</sup>

### Veiligheid

- Gezien de aanwezigheid van oestrogeenderivaten zijn de contra-indicaties vergelijkbaar met die van de oestroprogestagene associaties (hoofdstuk 6.2.1.). De andere contra-indicaties zijn osteoporose en gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva. De bijzondere voorzorgen betreffende het risico van trombo-embolische stoornissen zijn eveneens van toepassing voor deze associatie met relugolix.
- Meest frequente ongewenste effecten: opvliegers (8,3 %) en uteriene bloedingen (4,7 %). Andere frequente ongewenste effecten ( $\geq 1$  %) zijn prikkelbaarheid, alopecia, hyperhidrose, nachtelijk zweten, borstcysten, verminderd libido en dyspepsie.<sup>5</sup>
- Na 52 weken behandeling met de associatie bedroeg de verandering in botmineraaldichtheid (BMD) ter hoogte van de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline -0,80% (95% BI: -1,3578 tot -0,2503) wat **niet** als **klinisch significant** beschouwd werd omdat de drempelwaarde op -2,2% werd vastgesteld. De incidentie van fracturen bleef laag en was over het algemeen vergelijkbaar tussen de verschillende groepen in de studies. **Toch werd botverlies variërend van 3% tot 8%** waargenomen bij **sommige behandelde vrouwen die bij aanvang van de behandeling een normale BMD hadden**, waardoor de risico-batenverhouding bij sommige vrouwen zonder duidelijke risicofactoren in vraag kan worden gesteld. Daarom beveelt de SKP **na 1 jaar behandeling dual-energy X-ray-absorptiometrie (DXA-scan)** aan om na te gaan of de patiënt geen ongewenste mate van BMD-verlies heeft die groter is dan het voordeel van de behandeling.<sup>3</sup>
- De associatie relugolix + estradiol + norethisteron is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Het anticonceptieve effect is pas afdoend na één maand gebruik en gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd en moet worden gestopt alvorens de behandeling te starten. Gedurende ten minste één maand na het starten van de behandeling moet daarom een **niet-hormonale** anticonceptiemethode worden gebruikt. De ovulatie zal snel na het staken van de behandeling terugkeren en passende anticonceptie moet dus onmiddellijk na stopzetting van de behandeling worden gestart.
- Interacties:
  - De interacties van de oestrogenen (door de aanwezigheid van estradiol) en van de progestagenen (door de aanwezigheid van norethisteron): zie hoofdstuk 6.2.1.)
  - Relugolix is een substraat van P-gp, met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren van P-gp zie Tabel Id in Inl.6.3).
  - In de SKP wordt gelijktijdige toediening van P-gp-inhibitoren (zie Tabel Id in Inl.6.3.) en van krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren (zie Tabel Ic en Tabel Id in Inl.6.3.) afgeraden.<sup>5</sup>

**Dosering:** één tablet eenmaal daags. De behandeling moet binnen de 5 dagen na het begin van de menstruele bloeding worden gestart om onregelmatige en/of hevige bloedingen bij het begin van de behandeling te voorkomen.

**Kostprijs:** 252,98€ voor 3x 28 dagen, terugbetaald in b!

### **Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)**

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie

- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken

aangeduid : ■

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

## isoprenaline (Isuprel®)

**Isoprenaline oplossing voor i.v. infusie (Isuprel®**, hoofdstuk 1.8.4.2) is sinds juli 2022 uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van isoprenaline.

## Andere wijzigingen

### Uitgebreide terugbetalingsvoorwaarden voor het 9-valent HPV-vaccin (Gardasil 9®)

Het **9-valent HPV-vaccin** (Gardasil 9®, hoofdstuk 12.1.1.11.) wordt vanaf 1 augustus **ook** terugbetaald (categorie b!) bij **jongens die bij de start van het vaccinatieschema minstens 12 jaar oud zijn, maar nog geen 19 jaar**. Tevoren was dit enkel bij jonge meisjes. Gardasil 9® is ook het vaccin dat gratis wordt aangeboden door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van meisjes en jongens tegen HPV (leeftijd 11 à 13 jaar) (zie Tabel 12a. in Repertorium 12.1.). Het 2-valent HPV-vaccin Cervarix® blijft enkel terugbetaald (categorie b!) bij jonge meisjes. In tegenstelling tot Cervarix® bevat Gardasil 9® ook stammen verantwoordelijk voor anogenitale wratten. Voor een bespreking van Gardasil 9®, zie het artikel "Nieuwigheden 2016: stand van zaken 5 jaar later" in Folia augustus 2022.

### Mogelijk tekort aan injecteerbaar semaglutide (Ozempic®▼)

**Injecteerbaar semaglutide (Ozempic®▼**, hoofdstuk 5.1.6.), geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes, is sinds begin juli tijdelijk onbeschikbaar, ten gevolge van een hoger dan verwachte vraag. De firma Novo Nordisk meldt een « mogelijk tekort » van de specialiteit gedurende de komende 6 maanden. Een tekort aan Ozempic® kan een belangrijke negatieve impact hebben voor de diabetespatiënten die met dit tekort worden geconfronteerd. Injecteerbaar semaglutide (Ozempic®) moet daarom worden voorbehouden voor patiënten met type 2-diabetes, zeker zolang er een risico van tekort is. Voor meer informatie, zie Goed om te weten van 9 augustus 2022.

## Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls «Dear Doctor Letter» genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn ook te raadplegen via de website van het FAGG.

De volgende DHPC's werden onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurd:

- vigabatrine (Sabril®): Tijdelijk voorraadtekort Sabril® 500 mg, filmomhulde tabletten.
- ketoprofen (Fastum®): Maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen te beperken.
- defibrotide (Defitelio®): Niet gebruiken als profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (veno-occlusive disease, VOD) na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).
- rucaparib (Rubraca®): Tussentijdse gegevens uit het onderzoek CO-338-043 (ARIEL4) laten een daling in de totale overleving zien in vergelijking met de standaardbehandeling.
- vandetanib (Caprelsa®): Tekort aan Caprelsa® 100 mg filmomhulde tabletten.
- cetorelixacetaat 0,25 mg poeder en oplosmiddel voor injectie (Cetrotide®) Tijdelijk tekort.

## Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Fedratinib (Inrebic®) en daunorubicin + cytarabine liposomaal (Vyxeos® liposomal), nog niet gecommmercialiseerd, werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Pritelivir (Pritelivir®), nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Inrebic®, Vyxeos® liposomal, Pritelivir®.

## Bronnen

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber) voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 03-08-2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 03-08-2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 03-08-2022

## Specifieke bronnen

- 1 Arikayce®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Monoferric®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 3 EMA CHMP-Assessment Report Ryeqo®, procedure No. EMEA/H/C/005267/0000 : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 4 Myfembree® contre les règles abondantes liées aux fibromes, La Lettre Médicale, septembre 2021 ; 45(10) : 73
- 5 Ryeqo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Clozapine: risico's bij plots herstarten na onderbreking

Clozapine is een atypisch antipsychoticum dat omwille van het risico van agranulocytose en cardiale ongewenste effecten (myocarditis en cardiomyopathie), enkel mag gebruikt worden bij patiënten met schizofrenie na falen van andere antipsychotica, en bij acute verwardheid geassocieerd met ziekte van Parkinson (enige indicaties in de SKP). De SKP van de geneesmiddelen op basis van clozapine beveelt aan om de behandeling progressief op te starten, aan lage dosis, en om – indien mogelijk – de behandeling progressief te stoppen.



- **Startschema in de SKP (indicatie 'schizofrenie')**: "12,5 mg een- of tweemaal de eerste dag, gevolgd door 25 mg een- of tweemaal op de tweede dag. Indien goed verdragen, mag de dagdosering dan traag stapsgewijze met 25 tot 50 mg worden verhoogd om te komen tot een dosering tot 300 mg/dag in 2 tot 3 weken. Daarna mag de dagdosering, zo nodig, verder stapsgewijze met 50 tot 100 mg worden verhoogd met intervallen van een halve week of bij voorkeur een week."
- Bij optreden van ernstige ongewenste effecten (bv. ernstige leukopenie) moet de behandeling dadelijk worden gestopt, zonder progressief verminderen van de dosis, en mag de behandeling niet herstart worden (SKP).

**Een artikel in La Revue Prescrire<sup>1</sup> vestigt de aandacht op de risico's van plots herstarten van clozapine na een onderbreking.** Er is sprake van een 40-jarige patiënte met psychotische stoornissen die gedurende minstens 10 jaar behandeld was met clozapine (dosis: 500 mg per dag) en bij wie de behandeling gedurende 10 dagen werd onderbroken. De behandeling werd in het ziekenhuis herstart aan een dosis van 400 mg per dag. Eén uur na de eerste dosis werd de patiënte bewusteloos gevonden en werd een hartstilstand vastgesteld. Ze kon worden gereanimeerd maar er bleven restletsels ten gevolge van cerebrale hypoxie. Er werd geen andere oorzaak voor het event gevonden dan het plots herstarten van clozapine.

**Gelijkaardige gevallen zijn gerapporteerd in de geneesmiddelenbewakingsdatabank van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO; Vigibase)<sup>2</sup>.** Een analyse van de Vigibase-databank (periode 2015-2019) toont 45 rapporten van cardiale of neurologische ongewenste effecten bij patiënten die na een onderbreking van minstens 2 dagen de behandeling met clozapine plots hadden herstart. Deze patiënten waren tevoren gedurende meerdere jaren behandeld met clozapine.

**Voorzichtigheid bij herstarten is dus geboden, met, na een algemene en cardiale controle van de patiënt, opnieuw een progressieve opbouw en startend aan de lage dosis zoals bij een eerste inname.** Dit is conform de SKP: "Als het meer dan 2 dagen geleden is dat de patiënt nog Leponex heeft ingenomen, dient de behandeling te worden hervat met 12,5 mg een- of tweemaal de eerste dag. Als die dosis goed wordt verdragen, kan de dosis sneller worden verhoogd tot het therapeutische niveau dan wat wordt aanbevolen bij het starten van de behandeling. Maar als een patiënt een adem- of hartstilstand heeft vertoond bij de initiële behandeling, maar de dosering daarna met succes kon worden verhoogd tot een therapeutische dosis, is uiterste voorzichtigheid geboden als de dosis opnieuw wordt verhoogd."

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Clozapine : danger d'une réintroduction brusque. *La Revue Prescrire* 2022;42:345

<sup>2</sup> Clozapine - drug dose titration not performed. *WHO Pharmaceutical Newsletter*. 2020; 3: 11-13



## 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.