Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2022

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute lage luchtweginfecties in de eerste lijn

Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen: herzien advies van de HGR

Als voorkeursschema voor de primovaccinatie wordt nu in alle doelgroepen (ook deze met het hoogste risico) één dosis van het recent beschikbaar gekomen PCV20-vaccin aanbevolen. Enkele commentaren worden gegeven.

Vaccinatie tegen zona (herpes zoster): herzien advies van de HGR en kosteneffectiviteitsrapport van het KCE

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt vaccinatie met het recombinante zonavaccin aan bij alle personen vanaf 60 jaar en bij immuungecompromitteerde volwassenen. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) besluit dat deze vaccinatiestrategie op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst). Enkele reflecties worden gegeven.

Recente informatie november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen, andere wijzigingen

GOED OM TE WETEN

COVID-19: een derde bivalent vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) is vergund en wordt gebruikt in de herfstcampagne voor de tweede booster tegen COVID-19

Vanaf volgende maand steken we de Folia in een nieuw jasje

RECENTE INFORMATIE: oktober en november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- paracetamol + ibuprofen (Nuralgan®)
- rimegepant (Vydura®▼)
- aangepast mRNA-COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- andexanet alfa (Ondexxya®▼)

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- mesterolon (Proviron®)
- folcodine
- temsirolimus (Torisel®)
- vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®)

Andere wijzigingen

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

Nieuwigheden in de eerste lijn

- ivermectine per os (Ivermectin Substipharm®)
- COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (Comirnaty 3 µg /dose ®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cenobamaat (Ontozry®▼)

- odevixibat (Bylvay®▼)
- somatrogon (Ngenla®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Nieuwe formuleringen

- beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar)

- chlorhexidine + retinol (Neo-Cutigenol®)
- ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)
- flumetason (Locacortène®)
- fosamprenavir (Telzir®)
- salbutamol per os (Ventolin® comprimés)

Andere wijzigingen

- Programma's voor schrijnende gevallen en medische-noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Risico van meningeoom en progestagenen

Na evaluatie van het risico van meningeoom heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) in 2020 en 2022 een aantal risicobeperkende maatregelen genomen voor cyproteron, chloormadinon en nomegestrol. Deze progestagenen zijn onder andere aanwezig in orale anticonceptiva.

Deze maand in de Folia

We herinneren in dit nummer aan enkele adviezen over het rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Komen in ons artikel aan bod: de problematiek van antibioticaresistentie (wereldwijd en in België), de aanbevelingen van ebpracticenet over behandeling van otitis media in de eerste lijn, een Cochrane-review over behandeling van acute keelpijn en de behandeling van ongecompliceerde acute bronchitis bij het kind. Een beperkt en rationeel gebruik van antibiotica is aangewezen.

We bespreken de vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen en de vaccinatie met het recombinant vaccin tegen zona (herpes zoster), naar aanleiding van de herziene adviezen van de Hoge Gezondheidsraad en het kosteneffectiviteitsrapport over het recombinante zonavaccin van het KCE.

Tenslotte rapporteren we over het (geringe) risico van meningeoom na langdurig gebruik van bepaalde progestagenen, aanwezig in onder andere orale anticonceptiva.

Een belangrijke mededeling: vanaf volgende maand verschijnen onze *Folia*-artikels wekelijks op de Folia-webpagina. De *Folia*-artikels zullen ook wekelijks aangekondigd worden in de BCFI-nieuwsbrief *Folia Pharmacotherapeutica*. We hopen op die manier onze informatie nog sneller bij onze lezers te brengen. We behouden wel een maandelijks overzicht van de *Folia*, dat u kunt raadplegen op de Folia-webpagina of via de laatste nieuwsbrief van de maand.

Ben je nog niet ingeschreven op onze nieuwsbrief? Schrijf je dan hier in. Zo ontvangt u onze *Folia*-artikels automatisch in uw mailbox.

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute lage luchtweginfecties in de eerste lijn

De herfstmaanden zijn het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing.
In dit artikel komen volgende items kort aan bod:

- Resistentieproblematiek wereldwijd en in België.
- Behandeling otitis media in de eerste lijn bij kinderen en volwassenen: ebpracticenet richtlijn versus BAPCOC.
- Update Cochrane review rond behandeling van acute keelpijn: beperkte plaats voor antibiotica.
- Kinderen met ongecompliceerde acute bronchitis: meer evidentie voor minder antibiotica.

Resistentieproblematiek wereldwijd en in België

- Antibioticaresistentie is **wereldwijd** een belangrijke doodsoorzaak. Een recente systematische analyse, gepubliceerd in de Lancet, heeft de wereldwijde resistentieproblematiek proberen in kaart te brengen[1,2].
  - De onderzoekers schatten, op basis van zeer complexe berekeningen en statistische modellen, dat in 2019 ongeveer 5 miljoen sterftes geassocieerd waren met antibacteriële resistentie, waarvan ongeveer 1,3 miljoen direct te wijten aan bacteriële resistentie. Met andere woorden, ongeveer 5 miljoen sterftes zijn het gevolg van infecties die niet zouden voorgekomen zijn mocht er geen resistente kiem geweest zijn (bv. ziekenhuisinfecties), en 1,3 miljoen doden die niet zouden voorgekomen zijn mocht de resistente kiem een niet-resistente kiem geweest zijn. Dit maakt bacteriële resistentie één van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd[1,2].
  - Infecties van de onderste luchtwegen, sepsis en intra-abdominale infecties waren de belangrijkste oorzakelijke infecties van deze mortaliteit.
  - De zes antibiotica-resistente bacteriën die het meest sterfte veroorzaakten, waren:*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii en Pseudomonas aeruginosa*[2].
- Eind 2021 publiceerde **België** zijn eerste uitgebreide rapport over antibioticagebruik en resistentie: het BELMAP rapport[3].
  - In de humane ambulante sector was er in 2020 een reductie in gebruik van antibiotica, mede door de uitzonderlijke situatie wegens de COVID-19 pandemie. In vergelijking met 2019 was er een reductie van 20% in gebruik van antibiotica.
  - De beoogde reductie in fluoroquinolonegebruik in de ambulante praktijk werd in 2019 niet bereikt.
  - In de ziekenhuissector was er een sterke reductie in fluoroquinolonegebruik (-27 % tussen 2011 en 2020) en was er een sterkte stijging in piperacilline+tazobactam-gebruik (+ 48% tussen 2011 en 2020).
  - Qua problematische resistente bacteriën was er algemeen gezien een duidelijke afname van methicilline-resistente *Staphyloccocus aureus* (MRSA) en een lichte stijging van carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* (10%).
  - Bij seksueel overdraagbare bacteriële ziekten, zoals Neisseria gonorrhoeae, is er toenemende resistentie tegen macroliden en ciprofloxacine. De richtlijnen van BAPCOC die bij urethritis en *pelvic inflammatory disease* (PID) nog standaard een adjuvante behandeling met neomacroliden aanraden zullen nog in 2022 aangepast worden en het macrolide wordt weggelaten.

Commentaar van het BCFI. De resistentieproblematiek is een wereldwijd gezondheidsprobleem. De geschatte wereldwijde sterftecijfers ten gevolge van resistente bacteriën laten ons inzien hoe groot en belangrijk deze kwestie is. In België merkt men een dalende trend op qua gebruik van antibiotica in de ambulante en ziekenhuissector tijdens de COVID-19 periode; de vraag is of dit zal aanhouden. Bij seksueel overdraagbare aandoeningen tonen een toenemende resistentie met impact op de behandelstrategie aan hoe belangrijk permanente opvolging van antibioticaresistentie is. Deze gegevens tonen nogmaals dat we verder moeten inzetten op oordeelkundig gebruik van antibiotica.

Richtlijn ebpracticenet voor de behandeling van otitis media in de eerste lijn bij kinderen en volwassenen

De in 2021 verschenen herziening van de richtlijn van ebpracticenet over acute otitis media bij kinderen en volwassenen in de eerste lijn benadrukt de zeer beperkte plaats van antibiotica[4]. Behandeling van de pijn en een afwachtend beleid (met aandacht voor alarmsymptomen) zijn bij de meeste kinderen en volwassenen de aangewezen optie. Antibiotica zijn slechts in specifieke situaties aangewezen. De richtlijn geeft een aantal nuanceringen bij de BAPCOC-aanbevelingen (Zie 11.5. BAPCOC, 2021).

Behandeling van een acute otitis media bij kinderen

- Conform BAPCOC raadt de ebpracticenet-aanbeveling aan om bij kinderen zonder risicofactoren op complicaties en die geen ernstige ziektetekenen vertonen, geen antibiotica voor te schrijven. Een uitgesteld antibioticavoorschrift wordt afgeraden.
- In tegenstelling met BAPCOC wordt niet systematisch een antibioticum aanbevolen bij kinderen tussen 3-6 maanden, kinderen met anatomische afwijkingen in het NKO-gebied of het syndroom van Down en na minder recente ooroperaties: deze situaties worden in de ebpracticenet-aanbeveling beschouwd als mineure risicofactoren waarbij goede opvolging cruciaal is. In aanwezigheid van majeure risicofactoren zoals cochleair implantaat, recente ooroperaties (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) of immunodeficiëntie dient er onmiddellijk een antibioticum gestart te worden.
- Conform BAPCOC kan een oraal antibioticum (amoxicilline als eerste keuze) overwogen worden bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar met een dubbelzijdige acute otitis media, of bij een kind ouder dan 6 maanden dat zich presenteert met een acute otitis media en een loopoor ten gevolge van een spontane trommelvliesperforatie.
- Conform BAPCOC wordt een oraal antibioticum (hooggedoseerd amoxicilline als eerste keuze) gegeven bij kinderen met een acute otitis media waarbij na 3 dagen pijnstilling in adequate dosering en frequentie geen verbetering is opgetreden van de koorts en/of de pijn. Indien 48 uur na start van de behandeling met een antibioticum geen verbetering is opgetreden, raadt ebpracticenet aan clavulaanzuur toe te voegen volgens de BAPCOC aanbevelingen of het kind door te verwijzen naar een NKO specialist.

Behandeling van een acute otitis media bij volwassenen

In tegenstelling met BAPCOC wordt niet systematisch een antibioticum aanbevolen bij aanwezigheid van risicofactoren zoals anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperaties: deze situaties worden in de ebpracticenet-aanbeveling beschouwd als mineure risicofactoren waarbij goede opvolging cruciaal is. Bij volwassenen moet ook onmiddellijk gestart worden met een antibioticumbehandeling (hooggedoseerd amoxicilline als eerste keuze) in het geval van een majeure risicofactor zoals cochleair implantaat, ooroperaties in de recente voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) of immunodeficiëntie.
Indien 48 uur na start van de behandeling met een antibioticum geen verbetering is opgetreden, raadt ebpracticenet aan clavulaanzuur toe te voegen volgens de BAPCOC aanbevelingen of de volwassene door te verwijzen naar een NKO specialist.

Doorverwijzing naar een spoedgevallendienst bij een acute otitis media

De ebpracticenet-aanbeveling geeft ook richtlijnen rond criteria voor doorverwijzing naar een spoedgevallendienst.

Wanneer moet men een kind doorverwijzen:

- leeftijd < 3 maanden;
- aanwezigheid van alarmsymptomen:
  - ernstige ziektetekenen;
  - vermoeden van: een ernstige systemische infectie, complicaties, zoals meningitis en mastoïditis;
- aanwezigheid van een acute otitis media bij een kind met IgE-gemedieerde penicilline-allergie in geval van ernstige algemene symptomen.

Wanneer moet men een volwassene doorverwijzen:

- aanwezigheid van alarmsymptomen:
  - tekenen van een ernstige systemische infectie;
  - tekenen/symptomen die een acute complicatie van acute otitis media suggereren, zoals meningitis en mastoïditis.

Commentaar van het BCFI. Acute otitis media is in de meeste gevallen een zelflimiterende aandoening. De geüpdatete richtlijn van ebpracticenet adviseert een afwachtend en ondersteunend beleid bij de meeste patiënten. De richtlijn komt grotendeels overeen met de BAPCOC richtlijnen. De richtlijn zegt wel dat een afwachtend beleid ook verantwoord is bij anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperaties, die als mineure risicofactoren beschouwd worden.

Update *Cochrane review* rond behandeling van acute keelpijn: beperkte plaats voor antibiotica

Antibiotica zijn bij acute keelpijn (faryngitis en tonsillitis) slechts zelden aangewezen omdat de te verwachten winst zeer beperkt is [BAPCOC, 2021]. Een update van 2021 van de *Cochrane review* rond de behandeling van acute keelpijn bevestigt deze stelling[5]. De geïncludeerde studies onderzochten 15 337 patiënten met acute keelpijn. De leeftijd van de patiënten varieerde van 1 jaar tot meer dan 50 jaar. De conclusie is dat antibiotica het ontstaan van zeer zeldzame complicaties (met blijvende onduidelijkheid over acute glomerulonefritis (zie "+ meer info")) en de duur van de symptomen verminderen, maar dat het effect zeer bescheiden is. Hierdoor is een afwachtende houding te verantwoorden. De plaats van antibiotica in de behandeling van acute keelpijn is beperkt.

Commentaar van het BCFI. De resultaten van de *Cochrane review* liggen in lijn met de BAPCOC-aanbevelingen. Bij ernstig zieke patiënten of patiënten met risicofactoren (immunogecompromitteerde patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acute gewrichtsreuma, patiënten met recente prothesechirurgie, patiënten met hartkleplijden) stelt BAPCOC dat antibiotica wel kunnen geïndiceerd zijn.

Kinderen met ongecompliceerde acute bronchitis: meer evidentie voor minder antibiotica

Een placebo-gecontroleerde RCT (ARTIC PC-studie) uit 2021 onderzocht de werkzaamheid van amoxicilline bij ongecompliceerde acute bronchitis. De studie werd uitgevoerd in Britse huisartspraktijken bij 432 kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud (gemiddeld 3 jaar). De resultaten tonen geen voordeel van amoxicilline op de duur van de symptoomlast (zoals hoesten (met slijmen), kortademigheid, wheezing, verstopte of loopneus, verstoorde slaap, algemeen onwel gevoel, koorts, en verstoring van dagelijkse activiteiten.)[6]. Ook bij subgroepen van kinderen, o.a. met wheezing, crepitaties, sputum of koorts, werd geen voordeel op de duur van de symptoomlast gevonden.

Commentaar van het BCFI. BAPCOC (2021) stelt dat antibiotica niet geïndiceerd zijn bij acute bronchitis bij vooraf gezonde kinderen. De ARTIC PC-studie levert bijkomende evidentie dat minder antibiotica voorschrijven veilig is bij kinderen met acute bronchitis zonder klinisch vermoeden van pneumonie [zie klinische criteria BAPCOC in Repertorium 11.5.2.6. voor onderscheid acute bronchitis en bacteriële pneumonie].
Alert blijven voor de aanwezigheid van risicofactoren en alarmsignalen is vanzelfsprekend belangrijk. Deze alarmsymptomen moeten ook gecommuniceerd worden naar de ouders of de verzorgenden. Zoals de auteur van het bijbehorend editoriaal benadrukt, dient bijzondere aandacht te gaan naar kinderen met hoog risico van ernstig verloop (bv. kinderen met onderliggende respiratoire of cardiale aandoeningen of met immuundeficiëntie, kinderen met laag geboortegewicht) en mag bij deze kinderen niet te snel worden afgezien van een antibioticumvoorschrift[7].

Bronnen

1 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2 Résistances aux antibiotiques : une menace croissante. Rev. Presc. Juin 2022; 42(464):456
3 One Health Report on Antibiotic Use and Resistance 2011-2020 (https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/rapport_annuel_amr_2021.pdf)
4 Mokrane S, Keijzer J-H, Van Royen P, Dekker N, Goossens M, Vanderveken O, De Sutter A, Mehta R, Ducène C, Sousa A, Boulad M. Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2022.
5 Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub5.
6 Little P, Francis NA, Stuart B et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01431-8
7 Jankauskaite L, Oostenbrink R. Comment. Childhood lower respiratory tract infections: more evidence to do less. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01955-3

Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen: herzien advies van de HGR

De Hoge Gezondheidsraad heeft haar advies over de vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen herzien: Advies 9674 (september 2022).[1] In onderstaand artikel vermelden we:

- de belangrijkste wijzigingen,
- de vaccinatieschema's, rekening houdend met deze wijzigingen,
- Enkele commentaren van het BCFI.

Voor de vaccinatie tegen pneumokokken van volwassenen zijn volgende vaccins beschikbaar (Repertorium 12.1.2.6., situatie op 01/10/22):

- het niet-geconjugeerd polysacharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (PPV23, Pneumovax 23®),
- drie geconjugeerde polysacharidevaccins : tegen 13 (PCV13, Prevenar 13®), 15 (PCV15, Vaxneuvance®) of 20 (PCV20, Apexxnar®) types pneumokokken.

De belangrijkste wijzigingen in het advies van de HGR

Als **voorkeursschema voor de primovaccinatie** wordt nu in alle doelgroepen (ook deze met het hoogste risico) **één dosis PCV20** aanbevolen. Er wordt een alternatief schema voor primovaccinatie voorgesteld, gebruik makend van PCV15 en PPV23. PCV13 wordt in geen enkel schema meer aanbevolen.

- Met het nieuwe voorkeurschema voor primovaccinatieschema (1 dosis PPV20 voor alle doelgroepen) hoopt de HGR de vaccinatiegraad bij volwassenen te verhogen.
- Daarenboven hoopt de HGR door het gebruik van PCV20 (en PCV15 in de alternatieve primovaccinatieschema's) in plaats van PCV13 de bescherming tegen pneumokokkenziekte te verbreden.
- De HGR stelt de optie van PPV23 als tweedekeuze-primovaccinatie bij "gezonde volwassenen (65 tot 85 jaar)" voor uit financieel oogpunt [ter info: 33,66 euro voor 1 dosis PPV23 versus 74,55 euro voor 1 dosis PCV15 en 80,98 euro voor 1 dosis PCV20; niet terugbetaald op 01/11/22].

Nota. Er zijn **geen** wijzigingen in de definiëring van de doelgroepen:

De vaccinatieschema's, rekening houdend met deze wijzigingen

- **Primovaccinatie**
  - Voorkeursschema bij alle doelgroepen: 1 dosis PCV20.
  - Alternatief schema: 1 dosis PCV15, gevolgd door 1 dosis PPV23 met een interval van
    - minstens 8 weken bij de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties en de volwassenen met co-morbiditeit,
    - minstens 1 jaar bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar.
  - Tweedekeuzeschema bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: 1 dosis PPV23

- **Herhalingsinentingen**:
  - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties : 1 dosis PPV23 om de 5 jaar.
  - volwassenen met co-morbiditeit: éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie. Bij ernstige onderliggende comorbiditeit is 1 dosis PPV23 om de 5 jaar te overwegen.
  - gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: geen herhalingsinenting aanbevolen.

- Bij **personen die in het verleden enkel gevaccineerd zijn met PPV23**, wordt 1 dosis PCV20 aanbevolen, met nadien PPV23 voor de eventuele herhalingsinenting(en)**.** Voor details, zie verder in "**+ meer info**".
- **Bij personen die in het verleden reeds gevaccineerd zijn met PCV13**, wordt enkel PPV23 aanbevolen (herhalingsinenting(en)). Voor details, zie verder in "**+ meer info**".
- Indien beslist wordt om een persoon ouder dan 85 jaar te vaccineren, beveelt de HGR het schema zoals voorgesteld bij "gezonde personen tussen 65 en 85 jaar" aan.

Nota. De **schema's per doelgroep** worden gedetailleerd vermeld in "**+ meer info**".

Commentaren van het BCFI

- Het voorkeursschema voor de primovaccinatie werd sterk vereenvoudigd.
- De recent gecommercialiseerde vaccins **PCV15** en **PCV20** bevatten enerzijds een aantal bijkomende, belangrijke serotypes, maar zijn anderzijds vergund op basis van immunogeniciteitsgegevens. Er zijn voor deze vaccins dus **geen studies met klinische eindpunten**. We verwijzen naar de **Recente informatie in Folia augustus 2022** voor een bespreking van deze vaccins.
- Voor **PPV23** is de evidentie voor een beschermend effect tegen community-acquired pneumonia (CAP) en invasieve pneumokokkenziektes beperkt en de resultaten zijn uiteenlopend, zeker voor wat de bescherming tegen CAP betreft.
- **PCV13** wordt niet meer aanbevolen [met dit vaccin was er in de CAPITA-studie een partieel beschermend effect tegen CAP (bescherming van 45%) en tegen invasieve pneumokokkeninfecties (bescherming van 75%) (zie Folia oktober 2015)].
- Er is geen nieuwe informatie die onze commentaren van 2 jaar geleden (zie Folia november 2020) beïnvloedt.
  - Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is **slechts partieel** en enkel bewezen **tegen de pneumokokkentypes aanwezig in de vaccins**.
  - Gegevens uit degelijke klinische studies over de bescherming van **volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (de "hoogrisicopatiënten") en patiënten met belangrijke comorbiditeit** ontbreken nog steeds voor alle pneumokokkenvaccins. De "hoogrisicopatiënten" (bv. patiënten met asplenie of met immunodepressie) blijven echter de prioritaire doelgroep voor vaccinatie, ook al zullen de immuunrespons en de beschermingsduur mogelijk verminderd zijn.
  - Bij **andere doelgroepen met veel lager risico**, zoals de gezonde 65-plussers, dienen bij de beslissing tot vaccinatie de winst, de risico's en de kostprijs (80,98 euro voor 1 dosis PCV20; niet terugbetaald op 01/11/22) te worden afgewogen, maar hiervoor zijn alle elementen niet altijd beschikbaar.
- **PCV15, PCV20 en PPV23** dekken een (belangrijk) deel van de stammen verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen ouder dan 50 jaar in België (cijfers van 2021[2]):
- **Epidemiologische opvolging** blijft belangrijk aangezien verschuiving van pathogene stammen en toename van infecties door serotypen die niet in de vaccins aanwezig zijn, zijn gerapporteerd ("serotype-vervanging").
- Het feit dat iemand gevaccineerd is, mag nooit een reden zijn om bij vermoeden van een pneumokokkeninfectie een behandeling niet te starten.

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Advies. Vaccinatie tegen pneumokokken (volwassenen). Augustus 2022. HGR nr. 9674.

2 National Reference Centre for invasive S. pneumoniae. UZ Leuven. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021 > Figure 3.

Vaccinatie tegen zona (herpes zoster): herzien advies van de HGR en kosteneffectiviteitsrapport van het KCE

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft haar advies over de vaccinatie tegen zona (herpes zoster) herzien: Advies 9684 (september 2022).[1] Deze herziening is er gekomen naar aanleiding van het beschikbaar komen, in 2020, van het recombinant vaccin tegen zona Shingrix® [zie Recente informatie in Folia december 2020]. Het vorige advies van de HGR dateert van augustus 2017, toen enkel het levend zonavaccin Zostavax® beschikbaar was. Daarnaast publiceerde het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) zopas haar kosteneffectiviteitsrapport van Shingrix®: KCE Reports 360A (oktober 2022).[2]
In onderstaand artikel vermelden we:

- de belangrijkste wijzigingen in het Advies van de HGR,
- het vaccinatieschema,
- de kosteneffectiviteitsanalyse door het KCE,
- enkele reflecties van het BCFI.

De belangrijkste wijzigingen in het advies van de HGR

- De HGR beveelt vaccinatie met het **recombinante zonavaccin** aan bij **alle personen ≥ 60 jaar en bij immuungecompromitteerde volwassenen**, met inbegrip van patiënten ≥ 16 jaar onder immuunsuppressieve behandeling. [N.v.d.r.: de SKP voorziet gebruik “bij personen met verhoogd risico op herpes zoster” vanaf de leeftijd van 18 jaar].
- Het nieuwe advies geeft geen enkele plaats meer aan het levend zonavaccin. In het Advies van 2017 (toen enkel het levend zonavaccin beschikbaar was) werd systematische vaccinatie niet aanbevolen.

De HGR wijst in haar Advies op de hoge kostprijs van het recombinant vaccin (340,52 euro voor 2 doses, niet terugbetaald; situatie op 01/11/22).

Het vaccinatieschema (recombinant vaccin)

- **Primovaccinatie**: 2 injecties i.m. met een interval van minstens 2 maanden. Bij personen met voorziene immuundeficiëntie kan het interval tussen de 2 doses worden verkort tot 1 à 2 maanden.
- **Herhalingsinenting**: de noodzaak staat op dit ogenblik niet vast aangezien het nog niet duidelijk is hoe lang de bescherming van primovaccinatie voldoende hoog blijft, vooral bij immuungecompromitteerden (zie verder).

De kosten-effectiviteitsanalyse door het KCE

- Het KCE[2] besluit dat vaccinatie met Shingrix® van de doelgroepen zoals gedefinieerd door de HGR op dit ogenblik niet kosten-effectief is. De te verwachten gezondheidswinst door de vaccinatie is relatief beperkt en de huidige kostprijs is veel te hoog. We citeren uit het persbericht van het KCE:

- Het KCE formuleert in haar rapport een aantal aanbevelingen
  - aan het RIZIV, i.v.m. voorwaarden voor toekenning van terugbetaling,
  - aan de zorgverleners, i.v.m. prioritaire doelgroepen van vaccinatie in geval van terugbetaling en het belang van melden van vermoede bijwerkingen,
  - aan de wetenschappelijke wereld, i.v.m. het belang van blijvend onderzoek naar werkzaamheid, veiligheid en kosten-effectiviteit op lange termijn, en
  - aan Sciensano, i.v.m. het belang van epidemiologische opvolging van zona en PHN.

Enkele commentaren van het BCFI

Het recombinant vaccin biedt waarschijnlijk (op basis van indirecte vergelijkingen) hogere en

langdurigere bescherming dan het levend vaccin, ook in de oudere populatie [zie Folia juli 2020 en Recente informatie in Folia december 2020]. Daarenboven kan het recombinant vaccin gebruikt worden bij immuungecompromitteerde patiënten, in tegenstelling tot het levend vaccin. Deze elementen hebben geleid tot de nieuwe aanbeveling van de HGR[1]. Ondanks de pluspunten van het recombinante vaccin dienen in de beslissing om te vaccineren **een aantal elementen** te worden overwogen.

- **Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona, maar er moeten veel personen worden gevaccineerd om één geval van PHN te voorkómen.** Er moeten 334 mensen ouder dan 50 jaar (Number Needed to Vaccinate = NNV = 334) of 261 mensen ouder dan 70 jaar (NNV = 261) worden gevaccineerd met het recombinante vaccin om één geval van PHN (zie "+ meer info" voor definiëring) te voorkómen over een periode van 3,8 jaar [ZOE-50 studie en ZOE-70 studie].[3,4] De lagere NNV bij personen ouder dan 70 jaar is te verklaren door het hogere risico van PHN bij personen ouder dan 70 jaar dan bij jongere personen, maar ook in de oudere populatie blijft de NNV hoog. Dit heeft te maken met het geringe absoluut risico van PHN.
- **De beschermingsduur is nog niet exact gekend, zeker niet voor PHN en bij immuungecompromitteerden. Bij immuuncompetente 60-plussers bestaat de kans dat bij vaccinatie op (te) jonge leeftijd de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.** Bij immuuncompetente personen blijft de bescherming tegen herpes zoster en tegen PHN hoog gedurende minstens 4 jaar na vaccinatie met het recombinant vaccin. Een follow-up van ongeveer de helft van de patiënten van de ZOE-studies (gevaccineerd op de leeftijd van gemiddeld 67 jaar) toont 7 jaar na de vaccinatie nog steeds een hoge bescherming tegen herpes zoster (> 84%), maar bescherming tegen PHN werd in de follow-up merkwaardig genoeg niet onderzocht.[5] Gegevens tonen dat de immuunrespons tot minstens 10 jaar na de vaccinatie persisteert.[6] In de studies bij immuungecompromitteerde personen is de follow-updduur beperkt tot 2 jaar.[2]
- **Immuungecompromitteerde patiënten en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling zijn een belangrijke doelgroep voor vaccinatie. De ervaring in deze populaties is echter nog beperkt en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona en PHN zijn zeer schaars.** Zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid bij immuungecompromitteerde patiënten verminderd zijn. Bij volwassenen die een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan of die een hematologische maligniteit hebben, tonen gegevens van goede kwaliteit dat vaccinatie het risico van zona vermindert (bescherming van 70%). Bij de patiënten met een hematopoëtische stamceltransplantatie is er ook nog een daling van het risico van PHN.[1,2] Het recombinant vaccin kan veilig gebruikt worden bij immuungecompromitteerde patiënten.
- **Het veiligheidsprofiel is gunstig, met wel zeer frequent lokale reacties en koorts.** Een Amerikaanse observationele studie levert een signaal van Guillain-Barré-syndroom (GBS) met het recombinant zonavaccin, met naar schatting 3 extra gevallen van GBS per miljoen doses bij personen van 65 jaar of ouder.[7]
- **De kostprijs van een primovaccinatie met het recombinant vaccin tegen zona is hoog (ongeveer 340 euro) en het KCE[2] stelt dat de vaccinatiestrategie zoals voorgesteld door de HGR, op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst).**

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Advies. Vaccinatie tegen herpes zoster. September 2022HGR nr. 9684.

2 Roberfroid D., Zeevaert R. et al. Evaluatie van het Shingrix vaccin tegen ZONA. Health Technology Assessment (HTA). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2022. KCE Reports 360A. DOI : 10.57598/R360AS.

3 Cunningham A.L. et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016;375:1019-32 (doi: 10.1056/NEJMoa1603800)

4 Kerst J.F.A. en Stolk L.M.L. Gordelroosvaccin voor ouderen? Geneesmiddelenbulletin 2020;54:97-101 (doi: 10.35351/gebu.nl.2020.9.16)

5 Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase III Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70) (79). Clin Infect Dis. 2022;74:1459-67 (doi: 10.1093/cid/ciab629)

6 Hastie A., Catteau G. et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. J. Infect. Dis. 2021;224:2025-34 (https://academic.oup.com/jid/article/224/12/2025/5851921)

7 Goud R., Bradley L, Duffy J et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1623-30 (doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227)

Goed om te weten

COVID-19: een derde bivalent vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) is vergund en wordt gebruikt in de herfstcampagne voor de tweede booster tegen COVID-19

Een nieuw aangepast vaccin tegen COVID-19 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) werd op 12 september vergund bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA. Het gaat om een bivalent vaccin, met als actieve bestanddelen tozinameran (mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van het originele coronavirus) + famtozinameran (mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van de Omicron-subvarianten BA.4 en BA.5). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® heeft als indicatie het gebruik als boosterdosis (dus na een primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar, met een interval van minstens 3 maanden na de laatste dosis van een COVID-19-vaccin (synthese van de SKP).
Op 1 september werden reeds twee bivalente vaccins (gericht tegen het originele coronavirus + Omicron-subvariant BA.1) vergund: Comirnaty Original/Omicron BA.1® en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1® [zie Folia oktober 2022].
De drie bivalente vaccins worden ingezet in de herfstcampagne voor de tweede booster tegen COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® werd vergund op basis van immunogeniciteitsgegevens en veiligheidsgegevens bekomen met Comirnaty Original/Omicron BA.1®. De bivalente vaccins gericht tegen originele coronavirus + Omicron BA.1 leiden tot een immuunrespons tegen de Omicron-subvarianten BA.4 en BA.5, maar de respons was lager dan tegen de Omicron-subvariant BA.1: wat dit betekent qua klinische bescherming is niet geweten. Het is op dit ogenblik niet gekend of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® een betere klinische bescherming biedt tegen de Omicron-subvarianten BA.4 en BA.5. Volgens het laatste wekelijks epidemiologisch bulletin van Sciensano (rapport van 07/10/22), werd Omicron BA.5 teruggevonden in 89,5% van de onderzochte stalen, Omicron BA.4 in 6% van de stalen (metingen in periode 19/9/22-02/10/22).

Bij gebruik op grote schaal van de bivalente vaccins (boosterdosis) is het belangrijk gegevens te verzamelen over klinische werkzaamheid (bescherming tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidig circulerende varianten) en veiligheid (meer bepaald in verband met het risico van myocarditis en pericarditis). Zie Folia oktober 2022 voor praktische info rond de herfstcampagne voor de tweede booster tegen COVID-19.

Goed om te weten

Vanaf volgende maand steken we de Folia in een nieuw jasje

In het huidige digitale tijdperk wordt informatie steeds sneller verwerkt en geconsumeerd. Ook bij het BCFI willen we niet blijven stilstaan. Om onze informatie nog sneller bij onze lezers te krijgen, sturen we de maandelijkse Folia en onze verschillende nieuwsbrieven voortaan in één gebundelde wekelijkse Folia. Daardoor zullen Folia-artikelen vanaf volgende maand niet meer maandelijks, maar wekelijks in je mailbox te vinden zijn.

Wat verandert er juist?

- We behouden hetzelfde aantal artikels maar bezorgen jullie **elke vrijdag** een korte, overzichtelijke samenvatting van de nieuwe artikels die verschenen zijn op onze website. Maar maak je geen zorgen, dit betekent niet dat we jullie zullen overstelpen met meer informatie. Onze wekelijkse Folia zal juist korter en krachtiger zijn.
- Ontvang je ook onze nieuwsbrieven *Auditorium* en *BCFI update*? Dan heb je vast al gemerkt dat je soms dezelfde informatie ziet voorbijkomen. Daarom nemen we de informatie uit deze nieuwsbrieven op in de Folia, zo wordt al onze informatie nu **op één overzichtelijke plaats gebundeld**.

Ben je al zo vertrouwd met onze maandelijkse Folia en wil je toch nog even geen afscheid nemen van dit format? Geen probleem: aan het eind van elke maand zullen we plaats maken voor een bundeling van alle artikels van de voorbije maand. Ook op onze website zullen we steeds een maandelijks overzicht blijven behouden.

Vanaf volgende maand zie je ons dus wekelijks in je mailbox verschijnen, we hopen jullie hiermee nog beter en vooral sneller te kunnen informeren! Ontvang je de Folia nog niet via mail? Schrijf je hier in.

Recente informatie oktober en november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- paracetamol + ibuprofen
- rimegepant
- aangepast mRNA-COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- andexanet alfa

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)
- mesterolon
- folcodine
- temsirolimus
- *Vitex agnus-castus*

Andere wijzigingen
- 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 van maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand oktober 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 september 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand november opgenome.

Nieuwigheden in de eerste lijn

paracetamol + ibuprofen (Nuralgan®)

Een vaste associatie van paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg (Nuralgan®, hoofdstuk 8.2.5.**)** is nu beschikbaar met als indicatie (synthese van de SKP) de **kortdurende** symptomatische **behandeling van milde tot matige pijn** bij volwassenen.
Commentaar van het BCFI:
De **geringe meerwaarde** van de vaste associatie vergeleken met monotherapie moet worden afgewogen tegen het **verhoogde risico van toxiciteit**, in het bijzonder bij oudere personen en/of risicopatiënten (zie hieronder), en de **beperkte flexibiliteit in dosering**. Er is ook waakzaamheid geboden voor het risico van overdosering (met toename van ongewenste effecten en intoxicatie) bij toediening van een associatie, vooral wanneer de patiënt zich niet bewust is van de samenstelling ervan (ibuprofen en **ook paracetamol**) en bijkomende dosissen van één van de componenten inneemt.

Werkzaamheid
De hieronder gerapporteerde gegevens komen uit de studies die in de SKP worden vermeld.

- Acute postoperatieve tandpijn (n = 735):
  - Eén enkele dosis van 1 tablet van de associatie is doeltreffender dan placebo, paracetamol (500 mg of 1000 mg) of ibuprofen (200 mg).
  - Eén enkele dosis van 2 tabletten is doeltreffender dan placebo, paracetamol (1000 mg) of ibuprofen (400 mg).
  - Eén tablet van de associatie verschilt niet significant van 2 tabletten van de associatie.
  - Op basis van de gerapporteerde gegevens is het niet mogelijk om de klinische relevantie van deze verschillen te beoordelen.
- Chronische kniepijn (n = 892): de behandeling van chronische pijn is **niet opgenomen in de indicatie**

van deze associatie. Deze is niet bedoeld voor een behandeling die langer dan drie dagen duurt (volgens de SKP).
- Na 10 dagen behandeling met drie innames per dag, zijn twee tabletten (maar niet 1 tablet) van de associatie werkzamer dan paracetamol (1000 mg) (-5,3 volgens de WOMAC-subschaal, van 0 tot 100 mm).
- Er is geen significant verschil met 1 of 2 tabletten van de associatie, vergeleken met ibuprofen (400 mg).
- Na 13 weken behandeling met 3 innames per dag, werd met de associatie (1 of 2 tabletten per inname) een statistisch significant verschil gerapporteerd ten opzichte van paracetamol (1000 mg) voor wat betreft de tevredenheid van de patiënten (respectievelijk -0,28 en -0,43, op een 5-puntenschaal van Likert).
- Hoewel deze verschillen statistisch significant zijn, zijn ze gering in absolute waarde en hun klinische relevantie is niet duidelijk.

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en voorzorgen bij gebruik zijn vergelijkbaar met die van paracetamol (zie hoofdstuk 8.2.1.) en van de NSAID's (zie hoofdstuk 9.1.) afzonderlijk.
- Zoals voor alle geneesmiddelen die NSAID's bevatten, mag deze associatie niet langer dan enkele dagen gebruikt worden. Ze is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).
- Zoals alle NSAID's moet ibuprofen voorzichtig gebruikt worden bij oudere patiënten omdat de ongewenste effecten frequenter optreden en ernstiger zijn.
- De dosis paracetamol moet worden verlaagd (500 mg om de 6 uur) in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het gebruik van NSAID's kan leiden tot verslechtering van de nierfunctie bij patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie, bij patiënten behandeld met diuretica of ACE-inhibitoren en bij oudere personen. Bij deze patiënten moet de dosis zo laag mogelijk blijven en moet de nierfunctie gecontroleerd worden.[1]

Dosis: 1 tot 2 tabletten per inname, maximum 6 tabletten per dag, niet langer dan drie dagen gebruiken

Kostprijs: 8,45€ voor 18 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2022

rimegepant (Vydura®▼)

Rimegepant (**Vydura®**, hoofdstuk 10.9.1.) toegediend als oraal lyofilisaat (op of onder de tong) behoort tot de klasse van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP)-receptorantagonisten. Net als monoklonale antilichamen bij migraine (zie hoofdstuk 10.9.2.2), kunnen zij worden beschouwd als CGRP-remmers. Het heeft als indicatie de behandeling van migraineaanvallen met of zonder aura bij volwassenen en de preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben (volgens de SKP).
Commentaar van het BCFI:
Voor wat betreft de acute behandeling van een migraineaanval, zou een bewezen activiteit in geval van onvoldoende respons of contra-indicatie voor triptanen een meerwaarde zijn. Er zijn echter geen specifieke gegevens over de werkzaamheid bij patiënten die onvoldoende reageren op triptanen en er is onvoldoende bewijs bij patiënten bij wie triptanen gecontra-indiceerd zijn. Het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van de acute behandeling bij patiënten die het product ook profylactisch nemen, valt te betreuren, alsook het gebrek aan vergelijkend onderzoek met andere antimigrainemiddelen.
Wat betreft profylaxe is de indicatie beperkt tot episodische migraine, en de preventieve werkzaamheid op lange termijn is nog niet volledig vastgesteld. Het product is zeer duur en wordt niet terugbetaald (situatie op 1 oktober 2022).

Meer informatie volgt binnenkort in de Folia. In "+ meer info" hieronder rapporteren we enkele gegevens over de werkzaamheid uit het EPAR (*European Public Assessment Report*) van het Europees Geneesmiddelenagentschap.

Veiligheid

- In tegenstelling tot de triptanen is rimegepant niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en tot op heden zijn er geen meldingen van cardiovasculaire ongewenste effecten. Toch werden de meeste patiënten met een cardiovasculaire contra-indicatie voor triptanen uit de studies over acute werkzaamheid uitgesloten.[3]
- Misselijkheid is een frequent ongewenst effect.
- Overgevoeligheidsreacties, onder meer dyspneu en ernstige rash, kunnen bij 1 op 100 patiënten voorkomen en tot dagen na de toediening optreden. Er werden ernstige vertraagde overgevoeligheidsreacties gerapporteerd.
- Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van rimegepant bij zwangere vrouwen. Het gebruik ervan tijdens de zwangerschap wordt uit voorzorg afgeraden.
- Interacties: rimegepant is een substraat van CYP3A4 en van P-gp. De gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren wordt niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden (zie Tabel Ic en Tabel Id in Inleiding 6.3).
- Bijzondere voorzorgen: rimegepant is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.[2]

Dosis

- acute aanval: 1 dosis indien nodig, op of onder de tong, maximaal 1x/dag.
- profylaxe: 1 dosis, op of onder de tong, om de twee dagen, maximaal 1 dosis per dag bij gebruik voor een aanval bovenop de profylactische behandeling.

Kostprijs: 28,75€ per tablet, niet terugbetaald op 1 oktober 2022

aangepast mRNA-COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼)

Een nieuw **aangepast COVID-19-vaccin** (**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼**, hoofdstuk 12.1.1.15.) werd op 12 september door hetEuropees geneesmiddelenagentschap (EMA) goedgekeurd. Zie Goed om te weten van 12 oktober 2022 voor meer informatie.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

andexanet alfa (Ondexxya®▼)

Andexanet alfa (Ondexxya®▼, hoofdstuk 20.1.1.5., geneesmiddel voor hospitaalgebruik, intraveneuze toediening) is een **recombinante en geïnactiveerde Xa-stollingsfactor** die zich bindt op de factor Xa-remmers en hun antistollingseffect verhindert. Het heeft als indicatie de **behandeling van ongecontroleerde of levensbedreigende bloedingen bij patiënten behandeld met een directe factor Xa-remmer** (**apixaban of rivaroxaban**, synthese van de SKP). Hoewel het in theorie de effecten van andere factor Xa-remmers zoals edoxaban, heparines met laag-moleculair gewicht of fondaparinux zou kunnen tegengaan, werd het bij gebrek aan gegevens niet als antidotum voor deze geneesmiddelen goedgekeurd.
Andexanet alfa werd klinisch beoordeeld in een **studie zonder controlegroep**[4], waardoor **het niet mogelijk is om de werkzaamheid ervan te bevestigen noch de plaats ervan te bepalen ten opzichte** van de gebruikelijke behandeling of **andere interventies,** zowel op vlak van werkzaamheid als van veiligheid (onder meer voor wat betreft het trombo-embolische risico).[5-8] De behandeling is **zeer duur** en niet terugbetaald (situatie op 1 oktober 2022).

Kostprijs: 13 568€ voor 4 flacons van 200 mg (een volledige behandeling vereist 5 tot 9 flacons: 16 960€ à 30 528€), niet terugbetaald op 1 oktober 2022

Stopzettingen 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.

mesterolon (Proviron®)

Mesterolon (Proviron®), een oraal toegediend androgeen gebruikt bij hypogonadisme, wordt niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2022.

folcodine

De geneesmiddelen die folcodine bevatten zijn sinds 1 oktober 2022 geschorst. Folcodine is het voorwerp van een evaluatieprocedure door het EMA wegens bezorgdheid over een risico van kruisovergevoeligheid met neuromusculaire blokkers (zie Folia augustus 2022). Uit voorzorg vraagt het FAGG de aflevering te schorsen van de specialiteiten die folcodine bevatten (Pholco-Méréprine Mono®), maar ook van de magistrale en officinale bereidingen (zie mededeling van het FAGG, 30/09/22). In geval van niet-productieve hoest is de werkzaamheid van antitussiva nauwelijks onderbouwd, en hun toediening is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 6 jaar. Er is een risico van misbruik en van overmatig gebruik (zie 4.2.1. Antitussiva).

temsirolimus (Torisel®)

Temsirolimus (Torisel®), een proteïnekinase-inhibitor gebruikt bij bepaalde gevorderde niercarcinomen en bepaalde mantelcellymfomen, is niet meer beschikbaar op de Belgische markt sinds oktober 2022.

vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®)

Het droog extract van *Vitex agnus-castus* (Donnafyta Premens ®), dat zonder veel argumenten wordt voorgesteld bij de behandeling van het premenstrueel syndroom, is sinds 1 september 2022 niet meer beschikbaar.

Andere wijzigingen

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

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

- Durvalumab (Imfinzi®▼), odevixibat (Bylvay®, nog niet gecommercialiseerd) en darolutamide (Nubeqa®) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*). Het medisch noodprogramma voor de associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Kaftrio®▼) werd gewijzigd.
- Enfortumab vedotin (Padcev®), avacopan, durvalumab (Imfinzi®) en tremelimumab (Durvalumab® 50 mg/ml en Tremelimumab® 20 mg/ml), nog niet gecommercialiseerd (behalve Imfinzi®), werden 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: durvalumab, odevixibat, darolutamide, elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor,

enfortumab vedotin, avacopan, durvalumab + tremelimumab.

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.

Specifieke bronnen

1 Nuralgan®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2 EMA EPAR-Assessment Report Vydura® :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf
3 Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. Geneesmiddelen Bulletin 2022. 8 (56) : 65-68 doi: 10.35351/gebu.nl.2022.8.15
4 Connolly S.J. et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 380:1326-1335. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051
5 Ondexxya®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
6 Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban and rivaroxaban. Technology appraisal guidance, NICE 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta697
7 Rev Presc avril 2020. 40(438): 250-253.
8 Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):99-101

Nieuwigheden in de eerste lijn (november 2022)
- ivermectine per os
- COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde (november 2022)
- cenobamaat
- odevixibat
- somatrogon

Nieuwigheden in de oncologie (november 2022)
- zanubrutinib

Nieuwe formuleringen (november 2022)
- beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar) (november 2022)
- chloorhexidine + retinol
- ertugliflozine
- flumetason
- fosamprenavir
- salbutamol per os

Andere wijzigingen **(november 2022)**
- Medische-noodprogramma's en programma's voor schrijnende gevallen

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).
🔻 : geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft

opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De nieuwe geneesmiddelen zullen in het Repertorium geïntroduceerd worden met de update van 20 november.
Het nieuws van november 2022 houdt rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 17 oktober op de hoogte gebracht werden. De veranderingen die na die datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van december.

Nieuwigheden in de eerste lijn

ivermectine per os (Ivermectin Substipharm®)

Ivermectine is nu beschikbaar voor **orale** toediening (Ivermectin Substipharm®, hoofdstuk 11.3.1) met als indicatie de **behandeling van schurft** en bepaalde tropische parasitosen (microfilaremie, strongyloïdose) (samenvatting van de SKP). Het wordt niet aanbevolen voor kinderen die minder dan 15 kg wegen.
Ivermectine was al beschikbaar als crème voor de behandeling van rosacea, en werd off-label gebruikt voor de behandeling van schurft). In andere landen was de orale formulering al lang beschikbaar.
Opmerking van het BCFI
Volgens de BAPCOC (zie 11.5.3.8.), is permetrine-crème de eerstelijnsbehandeling bij schurft.
Ivermectine in de vorm van een crème of per os vormt een **alternatieve behandeling**, net als benzylbenzoaat. De beschikbaarheid van een **orale vorm** van ivermectine kan een **praktischer** alternatief zijn voor de crème, maar beide behandelingen zijn **duur en worden niet terugbetaald**.
Voor meer informatie over de topische behandelingen voor schurft, zie 15.1.6.

Werkzaamheid en aanbevelingen

- De studies naar orale toediening van ivermectine voor schurft zijn oud en hebben betrekking op een klein aantal patiënten. De conclusie ervan luidde dat ivermectine per os werkzaam is ten opzichte van een placebo. De resultaten versus topische behandelingen spreken elkaar tegen.[1]
- Men beschouwt de genezing als volledig 4 weken na de behandeling, maar de jeuk kan langer aanhouden.[2]
- De verschillende geraadpleegde bronnen en richtlijnen[1,3-7] positioneren ivermectine per os als een alternatief voor een topische behandeling met permetrine, vooral om de therapietrouw te verbeteren of als een groot aantal mensen behandeld moet worden (instellingen).

Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - Bij patiënten met schurft kan de jeuk tijdelijk verergeren.
  - Onbekende frequentie: voorbijgaande hypereosinofilie, leveraantasting, hematurie; zeldzamer toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom.
  - De patiënten die met ivermectine per os behandeld worden voor andere parasitaire aandoeningen dan schurft kunnen ernstigere ongewenste effecten vertonen, vooral in het geval van massale infestatie of infestatie met meerdere parasieten (zie SKP).[2]
- Zwangerschap en borstvoeding:
  - Zwangerschap: beperkte klinische gegevens tonen geen teratogeen risico aan. Eén enkele inname is mogelijk op elk moment tijdens de zwangerschap, maar de voorkeur moet worden gegeven aan een topische behandeling met permetrine.
  - Borstvoeding: aangezien er slechts een beperkte hoeveelheid in de moedermelk terechtkomt, is het gebruik tijdens de borstvoeding mogelijk indien noodzakelijk.[2,8-10]

Dosering voor schurft

- Eenmalige dosis van 200 µg per kg (volwassenen 51–65 kg: 12 mg; 66–79 kg: 15 mg en ≥ 80 kg: 18

mg).
- Voor kinderen jonger dan 6 jaar moeten de tabletten geplet worden.
- Vermijd de inname van voedsel 2 uur voor en na de toediening.
- Volgens de SKP is een tweede dosis binnen twee weken na de aanvangsdosis alleen nodig als er nieuwe letsels verschijnen of als het parasitologisch onderzoek op dat moment positief is.
- In geval van ernstige infectie kan een tweede dosis toegediend worden na 7 tot 14 dagen.[7,6]

Kostprijs: € 28 voor 4 tabletten van 3 mg, niet terugbetaald op 1 november 2022

COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (Comirnaty 3 µg /dose ®▼)

Er is een COVID-19-vaccin tegen de oorspronkelijke stam van het SARS-CoV-2-virus beschikbaar in een lagere dosis (**Comirnaty® 3 µg /dosis ▼**, hoofdstuk 12.1.1.15) met als indicatie de **preventie van COVID-19 bij kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar oud** (samenvatting van de SKP).
Volgens het advies van het EMA van 19 oktober 2022tonen de studiegegevens dat de **immuunreactie en veiligheid** van drie dosissen van de dosering met 3 µg per dosis bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar **vergelijkbaar zijn** met deze van twee dosissen van de hogere dosering (30 µg /dosis) bij adolescenten en jonge volwassenen.[11,12] De werkzaamheid op de preventie van ernstige vormen van COVID-19 is niet geëvalueerd in klinische studies.
Het rapport van het EMA vermeldt ook dat er binnenkort een verlaagde dosering van het vaccin Spikevax® beschikbaar zal zijn voor de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar. Dat vaccin is nog niet beschikbaar in België (situatie op 28/10/22).
In België zal de Hoge Gezondheidsraad binnenkort wellicht een advies verstrekken over de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar, waarover we zullen berichten in een van onze Folia's.

Dosering: primovaccinatie: twee injecties met een interval van drie weken, gevolgd door een derde dosis minimaal acht weken na de tweede.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cenobamaat (Ontozry®▼)

Cenobamaat (Ontozry®▼ hoofdstuk 10.7.2.8., orale toediening) is geïndiceerd voor de **combinatiebehandeling van focale epilepsie** met of zonder generalisatie bij **volwassenen** die niet gereageerd hebben op minstens twee andere geneesmiddelen (samenvatting van de SKP).
Volgens gegevens op korte termijn lijkt toevoegen van cenobamaat aan de bestaande behandeling **werkzaam om de frequentie van de epilepsieaanvallen te verlagen** bij patiënten die voordien onvoldoende onder controle waren met andere behandelingen. Het is **niet met andere behandelingen vergeleken en niet onderzocht voor behandelingen van meer dan 12 weken**. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere anti-epileptica. Het wordt volledig terugbetaald maar is **duurder** dan de meeste andere behandelingen die beschikbaar zijn.[13,15]

odevixibat (Bylvay®▼)

Odevixibat (Bylvay®▼ hoofdstuk 20.3., weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een reversibele remmer van de galzuurtransporter in het ileum die de plasmaconcentratie van galzuren verlaagt. Het is geïndiceerd voor de **behandeling van progressieve familiale intrahepatische cholestase** vanaf de leeftijd van 6 maanden (samenvatting van de SKP).
Uit **beperkte gegevens** blijkt dat odevixibat **werkzamer** is dan placebo **op de afname van de jeuk en de concentratie van galzuren**. Het is niet vergeleken met andere behandelingen (zoals ursodeoxycholzuur, colestyramine). De werkzaamheid op langere termijn op de ziekte-evolutie is niet bekend. Het veroorzaakt vooral gastro-intestinale ongewenste effecten, en minder frequent

leverstoornissen en tekorten aan vetoplosbare vitamines.[16,17]

Kostprijs: € 3.925 tot 23.552 afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

somatrogon (Ngenla®▼)

Somatrogon (**Ngenla®▼**, hoofdstuk 5.5.3, weesgeneesmiddel, wekelijkse subcutane toediening) is een **somatropine-analoog met een lange werkingsduur** dat geïndiceerd is voor de **behandeling van groeistoornissen** bij kinderen en adolescenten van drie jaar en ouder met een groeihormoondeficiëntie (samenvatting van de SKP).
Volgens een non-inferioriteitsstudie is somatrogon niet minder werkzaam dan somatotropine. Het heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel, hoewel reacties en pijn op de injectieplaats vaker voorkomen. De wekelijkse toediening, in plaats van dagelijks met somatotropine, kan een voordeel zijn.[18,19]

Dosering: een subcutane injectie per week, afhankelijk van het gewicht.

Kostprijs: 188 tot 455€ voor een voorgevulde pen, afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Zanubrutinib (**Brukinsa®▼**, hoofdstuk 13.2.2.4., toegediend in het ziekenhuis) is een inhibitor van het tyrosinekinase van Bruton (BTK) die geïndiceerd is voor de **behandeling van macroglobulinemie van Waldenström** bij volwassenen die minstens één voorafgaande behandeling gekregen hebben of die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie (samenvatting van de SKP).
De voornaamste en vaakst voorkomende ongewenste effecten houden verband met neutropenie en trombocytopenie, waaronder fatale infecties en bloedingen.

Dosering: 320 mg (vier capsules van 80 mg) per dag in een of twee innamen.

Kostprijs: € 6.085 voor een behandeling van een maand (120 capsules), terugbetaald in a!

Nieuwe formuleringen

beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

De associatie **beclomethason + formoterol + glycopyrronium** (Trimbow®, hoofdstuk 4.1.6) bestaat nu met een **hogere dosis van het inhalatiecorticosteroïd** (ICS): 172/5/9 µg in een oplossing voor inhalatie. Het bestond al in de dosering van 87/5/9 µg. De nieuwe dosering van deze combinatiebehandeling is alleen geïndiceerd voor de **behandeling van astma bij volwassenen** die onvoldoende onder controle is met een hoge dosis inhalatiecorticosteroïden en een langwerkend β_2-mimeticum. Deze dosering is geëvalueerd in de TRIGGER-studie, die besproken werd in de Folia van september 2020 en waarin geen statistisch significant verschil werd aangetoond voor het risico van exacerbatie ten opzichte van de combinatie beclomethason 200 µg + formoterol. Ongeacht de ernst van het astma wordt het grootste deel van het therapeutisch nut behaald met lage dosissen van het ICS.[23]

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar)

Worden vermeld in deze rubriek
- stopzettingen van het in de handel brengen
- onderbrekingen van het in de handel brengen (voorziene duur van meer dan een jaar)

Tijdelijke onderbrekingen worden hier niet vermeld maar worden in het repertorium aangeduid met het

volgende teken :
De lijst van niet-beschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG: FarmaStatus.

chlorhexidine + retinol (Neo-Cutigenol®)

De combinatie chloorhexidine + retinol voor cutaan gebruik (Neo-Cutigenol®, hoofdstuk 15.10) wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze werd gebruikt om de huid te beschermen tegen irritaties. Er zijn andere specialiteiten beschikbaar met andere bestanddelen (zie Beschermende preparaten). Het nut van dergelijke producten is niet duidelijk.

ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)

De specialiteiten op basis van ertugliflozine worden niet meer gecommercialiseerd. Het gaat om Steglatro® (hoofdstuk 5.1.8), de combinatie van ertugliflozine + sitagliptine en de combinatie ertugliflozine + metformine (respectievelijk Steglujan® en Segluromet®, hoofdstuk 5.1.10). Er zijn andere gliflozines beschikbaar, in monotherapie of in combinatie met metformine.

flumetason (Locacortène®)

Flumetason (Locacortène®, hoofdstuk 15.2.3) wordt niet meer gecommercialiseerd. Er zijn andere matig werkzame corticosteroïden voor cutaan gebruik beschikbaar.

fosamprenavir (Telzir®)

Fosamprenavir (Telzir®, hoofdstuk 11.4.3.2) wordt niet meer gecommercialiseerd. Er zijn andere proteaseremmers beschikbaar voor de behandeling van patiënten die drager zijn van HIV.

salbutamol per os (Ventolin® comprimés)

Salbutamol voor orale toediening (Ventolin® tabletten, hoofdstuk 4.1.1.1) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het gebruik ervan was obsoleet geworden nadat er formuleringen voor inhalatie beschikbaar werden, waarmee snel resultaten behaald werden met lagere dosissen en veel minder ongewenste effecten.

Andere wijzigingen

Programma's voor schrijnende gevallen en medische-noodprogramma's

Meer informatie over die programma's is te vinden in de Folia van december 2019.

- Dupilumab (Dupixent®▼) en pitolisant (Ozawade®) en difelifekalin (Kapruvia®), nog niet gecommercialiseerd, zijn door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van een medische-noodprogramma (*medical need)*.
- Documenten voor patiënteninformatie en een geïnformeerde toestemming zijn beschikbaar op de website van het FAGG: pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen

geraadpleegd voor het opstellen van het Goed om te weten-bericht 'Recente informatie': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Algemene bronnen (voor het laatst geraadpleegd op 24 oktober 2022)

- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).
- CRAT. https://www.lecrat.fr/

Specifieke bronnen

1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014**www.nice.org.uk/guidance/esuom29**
2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014.https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies
4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
5 Lapeere H, Mertens F, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020.https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf
7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi.*Rev Prescrire* 2018 ; 38 (412) : 106-107
9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
10 CRAT. https://www.lecrat.fr/
11 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age
12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753
16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
19 Somatrogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
22 Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833
23 Trimbow®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Recente informatie november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn
- ivermectine per os
- COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- cenobamaat
- odevixibat
- somatrogon

Nieuwigheden in de oncologie
- zanubrutinib

Nieuwe formuleringen
- beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar)
- chloorhexidine + retinol
- ertugliflozine
- flumetason
- fosamprenavir
- salbutamol per os

Andere wijzigingen
- Medische-noodprogramma's en programma's voor schrijnende gevallen

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).
🔻 : geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De nieuwe geneesmiddelen zullen in het Repertorium geïntroduceerd worden met de update van 20 november.
Het nieuws van november 2022 houdt rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 17 oktober op de hoogte gebracht werden. De veranderingen die na die datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van december.

Nieuwigheden in de eerste lijn

ivermectine per os (Ivermectin Substipharm®)

Ivermectine is nu beschikbaar voor **orale** toediening (Ivermectin Substipharm®, hoofdstuk 11.3.1) met als indicatie de **behandeling van schurft** en bepaalde tropische parasitosen (microfilaremie, strongyloïdose) (samenvatting van de SKP). Het wordt niet aanbevolen voor kinderen die minder dan 15 kg wegen.
Ivermectine was al beschikbaar als crème voor de behandeling van rosacea, en werd off-label gebruikt voor de behandeling van schurft). In andere landen was de orale formulering al lang beschikbaar.
Opmerking van het BCFI
Volgens de BAPCOC (zie 11.5.3.8.), is permetrine-crème de eerstelijnsbehandeling bij schurft. **Ivermectine in de vorm van een crème of per os** vormt een **alternatieve behandeling**, net als benzylbenzoaat. De beschikbaarheid van een **orale vorm** van ivermectine kan een **praktischer** alternatief zijn voor de crème, maar beide behandelingen zijn **duur en worden niet terugbetaald**. Voor meer informatie over de topische behandelingen voor schurft, zie 15.1.6.

Werkzaamheid en aanbevelingen

- De studies naar orale toediening van ivermectine voor schurft zijn oud en hebben betrekking op een klein aantal patiënten. De conclusie ervan luidde dat ivermectine per os werkzaam is ten opzichte van een placebo. De resultaten versus topische behandelingen spreken elkaar tegen.[1]
- Men beschouwt de genezing als volledig 4 weken na de behandeling, maar de jeuk kan langer aanhouden.[2]
- De verschillende geraadpleegde bronnen en richtlijnen[1,3-7] positioneren ivermectine per os als een alternatief voor een topische behandeling met permetrine, vooral om de therapietrouw te verbeteren of als een groot aantal mensen behandeld moet worden (instellingen).

Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - Bij patiënten met schurft kan de jeuk tijdelijk verergeren.
  - Onbekende frequentie: voorbijgaande hypereosinofilie, leveraantasting, hematurie; zeldzamer toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom.
  - De patiënten die met ivermectine per os behandeld worden voor andere parasitaire aandoeningen dan schurft kunnen ernstigere ongewenste effecten vertonen, vooral in het geval van massale infestatie of infestatie met meerdere parasieten (zie SKP).[2]
- Zwangerschap en borstvoeding:
  - Zwangerschap: beperkte klinische gegevens tonen geen teratogeen risico aan. Eén enkele inname is mogelijk op elk moment tijdens de zwangerschap, maar de voorkeur moet worden gegeven aan een topische behandeling met permetrine.
  - Borstvoeding: aangezien er slechts een beperkte hoeveelheid in de moedermelk terechtkomt, is het gebruik tijdens de borstvoeding mogelijk indien noodzakelijk.[2,8-10]

Dosering voor schurft

- Eenmalige dosis van 200 µg per kg (volwassenen 51–65 kg: 12 mg; 66–79 kg: 15 mg en ≥ 80 kg: 18 mg).
- Voor kinderen jonger dan 6 jaar moeten de tabletten geplet worden.
- Vermijd de inname van voedsel 2 uur voor en na de toediening.
- Volgens de SKP is een tweede dosis binnen twee weken na de aanvangsdosis alleen nodig als er nieuwe letsels verschijnen of als het parasitologisch onderzoek op dat moment positief is.
- In geval van ernstige infectie kan een tweede dosis toegediend worden na 7 tot 14 dagen[2,6].

Kostprijs: € 28 voor 4 tabletten van 3 mg, niet terugbetaald op 1 november 2022

COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (Comirnaty 3 µg /dose ®▼)

Er is een COVID-19-vaccin tegen de oorspronkelijke stam van het SARS-CoV-2-virus beschikbaar in een lagere dosis (**Comirnaty® 3 µg /dosis ▼**, hoofdstuk 12.1.1.15) met als indicatie de **preventie van COVID-19 bij kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar oud** (samenvatting van de SKP).
Volgens het advies van het EMA van 19 oktober 2022tonen de studiegegevens dat de **immuunreactie en veiligheid** van drie dosissen van de dosering met 3 µg per dosis bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar **vergelijkbaar zijn** met deze van twee dosissen van de hogere dosering (30 µg /dosis) bij adolescenten en jonge volwassenen.[11,12] De werkzaamheid op de preventie van ernstige vormen van COVID-19 is niet geëvalueerd in klinische studies.
Het rapport van het EMA vermeldt ook dat er binnenkort een verlaagde dosering van het vaccin Spikevax® beschikbaar zal zijn voor de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar. Dat vaccin is nog niet beschikbaar in België (situatie op 28/10/22).
In België zal de Hoge Gezondheidsraad binnenkort wellicht een advies verstrekken over de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar, waarover we zullen berichten in een van onze Folia's.

Dosering: primovaccinatie: twee injecties met een interval van drie weken, gevolgd door een derde dosis minimaal acht weken na de tweede.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cenobamaat (Ontozry®▼)

Cenobamaat (Ontozry®▼ hoofdstuk 10.7.2.8., orale toediening) is geïndiceerd voor de **combinatiebehandeling van focale epilepsie** met of zonder generalisatie bij **volwassenen** die niet gereageerd hebben op minstens twee andere geneesmiddelen (samenvatting van de SKP).
Volgens gegevens op korte termijn lijkt toevoegen van cenobamaat aan de bestaande behandeling **werkzaam om de frequentie van de epilepsieaanvallen te verlagen** bij patiënten die voordien onvoldoende onder controle waren met andere behandelingen. Het is **niet met andere behandelingen vergeleken en niet onderzocht voor behandelingen van meer dan 12 weken**. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere anti-epileptica. Het wordt volledig terugbetaald maar is **duurder** dan de meeste andere behandelingen die beschikbaar zijn.[13,15]

odevixibat (Bylvay®▼)

Odevixibat (Bylvay®▼ hoofdstuk 20.3., weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een reversibele remmer van de galzuurtransporter in het ileum die de plasmaconcentratie van galzuren verlaagt. Het is geïndiceerd voor de **behandeling van progressieve familiale intrahepatische cholestase** vanaf de leeftijd van 6 maanden (samenvatting van de SKP).
Uit **beperkte gegevens** blijkt dat odevixibat **werkzamer** is dan placebo **op de afname van de jeuk en de concentratie van galzuren**. Het is niet vergeleken met andere behandelingen (zoals ursodeoxycholzuur, colestyramine). De werkzaamheid op langere termijn op de ziekte-evolutie is niet bekend. Het veroorzaakt vooral gastro-intestinale ongewenste effecten, en minder frequent leverstoornissen en tekorten aan vetoplosbare vitamines.[16,17]

Kostprijs: € 3.925 tot 23.552 afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

somatrogon (Ngenla®▼)

Somatrogon (**Ngenla®▼**, hoofdstuk 5.5.3, weesgeneesmiddel, wekelijkse subcutane toediening) is een **somatropine-analoog met een lange werkingsduur** dat geïndiceerd is voor de **behandeling van groeistoornissen** bij kinderen en adolescenten van drie jaar en ouder met een groeihormoondeficiëntie (samenvatting van de SKP).
Volgens een non-inferioriteitsstudie is somatrogon niet minder werkzaam dan somatotropine. Het heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel, hoewel reacties en pijn op de injectieplaats vaker voorkomen. De wekelijkse toediening, in plaats van dagelijks met somatotropine, kan een voordeel zijn.[18,19]

Dosering: een subcutane injectie per week, afhankelijk van het gewicht.

Kostprijs: 188 tot 455€ voor een voorgevulde pen, afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Zanubrutinib (**Brukinsa®▼**, hoofdstuk 13.2.2.4., toegediend in het ziekenhuis) is een inhibitor van

het tyrosinekinase van Bruton (BTK) die geïndiceerd is voor de **behandeling van macroglobulinemie van Waldenström** bij volwassenen die minstens één voorafgaande behandeling gekregen hebben of die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie (samenvatting van de SKP).
De voornaamste en vaakst voorkomende Ongewenste effecten houden verband met neutropenie en trombocytopenie, waaronder fatale infecties en bloedingen.

Dosering: 320 mg (vier capsules van 80 mg) per dag in een of twee innamen.

Kostprijs: € 6.085 voor een behandeling van een maand (120 capsules), terugbetaald in a!

Nieuwe formuleringen

beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

De associatie **beclomethason + formoterol + glycopyrronium** (Trimbow®, hoofdstuk 4.1.6) bestaat nu met een **hogere dosis van het inhalatiecorticosteroïd** (ICS): 172/5/9 µg in een oplossing voor inhalatie. Het bestond al in de dosering van 87/5/9 µg. De nieuwe dosering van deze combinatiebehandeling is alleen geïndiceerd voor de **behandeling van astma bij volwassenen** die onvoldoende onder controle is met een hoge dosis inhalatiecorticosteroïden en een langwerkend β_2-mimeticum. Deze dosering is geëvalueerd in de TRIGGER-studie, die besproken werd in de Folia van september 2020 en waarin geen statistisch significant verschil werd aangetoond voor het risico van exacerbatie ten opzichte van de combinatie beclomethason 200 µg + formoterol. Ongeacht de ernst van het astma wordt het grootste deel van het therapeutisch nut behaald met lage dosissen van het ICS.[23]

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar)

Worden vermeld in deze rubriek
- stopzettingen van het in de handel brengen
- onderbrekingen van het in de handel brengen (voorziene duur van meer dan een jaar)

Tijdelijke onderbrekingen worden hier niet vermeld maar worden in het repertorium aangeduid met het volgende teken :
De lijst van niet-beschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG: FarmaStatus.

chlorhexidine + retinol (Neo-Cutigenol®)

De combinatie chloorhexidine + retinol voor cutaan gebruik (Neo-Cutigenol®,hoofdstuk 15.10) wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze werd gebruikt om de huid te beschermen tegen irritaties. Er zijn andere specialiteiten beschikbaar met andere bestanddelen (zie Beschermende preparaten). Het nut van dergelijke producten is niet duidelijk.

ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)

De specialiteiten op basis van ertugliflozine worden niet meer gecommercialiseerd. Het gaat om Steglatro® (hoofdstuk 5.1.8), de combinatie van ertugliflozine + sitagliptine en de combinatie ertugliflozine + metformine (respectievelijk Steglujan® en Segluromet®, hoofdstuk 5.1.10). Er zijn andere gliflozines beschikbaar, in monotherapie of in combinatie met metformine.

flumetason (Locacortène®)

Flumetason (Locacortène®, hoofdstuk 15.2.3) wordt niet meer gecommercialiseerd. Er zijn andere matig werkzame corticosteroïden voor cutaan gebruik beschikbaar.

fosamprenavir (Telzir®)

Fosamprenavir (Telzir®, hoofdstuk 11.4.3.2) wordt niet meer gecommercialiseerd. Er zijn andere proteaseremmers beschikbaar voor de behandeling van patiënten die drager zijn van HIV.

salbutamol per os (Ventolin® comprimés)

Salbutamol voor orale toediening (Ventolin® tabletten, hoofdstuk 4.1.1.1) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het gebruik ervan was obsoleet geworden nadat er formuleringen voor inhalatie beschikbaar werden, waarmee snel resultaten behaald werden met lagere dosissen en veel minder ongewenste effecten.

Andere wijzigingen

Programma's voor schrijnende gevallen en medische-noodprogramma's

Meer informatie over die programma's is te vinden in de Folia van december 2019.

- Dupilumab (Dupixent®▼) en pitolisant (Ozawade®) en difelifekalin (Kapruvia®), nog niet gecommercialiseerd, zijn door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van een medische-noodprogramma (*medical need)*.
- Documenten voor patiënteninformatie en een geïnformeerde toestemming zijn beschikbaar op de website van het FAGG: pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

Bronnen

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

Algemene bronnen (voor het laatst geraadpleegd op 24 oktober 2022)

- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).
- CRAT. https://www.lecrat.fr/

Specifieke bronnen

1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014**www.nice.org.uk/guidance/esuom29**
2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014.https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies
4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
5 Lapeere H, Mertens F, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020.https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf
7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi.*Rev Prescrire* 2018 ; 38 (412) : 106-107
9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
10 CRAT. https://www.lecrat.fr/
11 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-

age
12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753
16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
19 Somatrogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
22 Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833
23 Trimbow®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Risico van meningeoom en progestagenen

Sommige progestagenen werden in verband gebracht met een verhoogd risico van meningeoom, een goedaardige intracraniale of intraspinale tumor die, door compressie, symptomen kan veroorzaken zoals hoofdpijn, gewijzigd zicht en epilepsieaanvallen, of ook ruggemergcompressie (bij intraspinaal meningeoom).[1, 2] Een mogelijk verband tussen geslachtshormonen en meningeomen is al lang bekend.

Na evaluatie van het risico van meningeoom met cyproteron, chloormadinon en nomegestrol door het Europees Comité voor Geneesmiddelenbewaking (PRAC), heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een aantal risicobeperkende maatregelen genomen voor cyproteron (in 2020[5]) en voor chloormadinon en nomegestrol (in 2022[6]). Deze risicobeperkende maatregelen zijn het gevolg van de evaluatie van alle postmarketinggegevens, waaronder ook drie retrospectieve cohortstudies uitgevoerd met de gegevens van de Franse ziekteverzekering onder toezicht van het Frans Geneesmiddelenagentschap (ANSM).[3, 4, 7]

Cyproteronacetaat

Het risico van meningeoom met cyproteronacetaat is al lang bekend. Dit progestageen met anti-androgene eigenschappen wordt bij vrouwen gebruikt in geval van matig tot ernstig hyperandrogenisme (alleen of in combinatie met ethinylestradiol) en als anticonceptivum (in combinatie met ethinylestradiol) bij vrouwen met hirsutisme of acne resistent tegen behandeling met topische middelen of antibiotica. Bij mannen wordt het gebruikt in geval van prostaatkanker en bij hyperseksualiteit.
Na evaluatie van het risico van meningeoom **concludeert het EMA[5] dat** dit ongewenst effect globaal beschouwd **zeldzaam** is (tussen één en tien gevallen per 10 000) en toeneemt met de **cumulatieve dosis**. De meeste gevallen van meningeoom werden gerapporteerd na **langdurig gebruik** (meerdere jaren) **van hoge doses** cyproteron (25 mg per dag of meer).

De volgende **risicobeperkende maatregelen** werden genomen.

- **Voor de sterktes van 1 mg (in België niet gecommercialiseerd) en 2 mg cyproteron (in combinatie met ethinylestradiol):** contra-indicatie in geval van meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom. Deze contra-indicatie was reeds van toepassing voor de sterktes van 10 mg en 50 mg cyproteron.
- **Voor de sterktes van 10 mg en 50 mg cyproteron:** bij symptomen van androgenisatie bij vrouwen alleen gebruiken wanneer cyproteron in lagere dosis of andere behandelingsopties onvoldoende werkzaam zijn. Na klinische verbetering, de dosis geleidelijk afbouwen tot de laagste werkzame dosis. Bij hyperseksualiteit bij mannen alleen gebruiken wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden. De indicatie voor prostaatkanker werd niet gewijzigd.
- **Voor alle sterktes:** waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom (zoals onder meer gewijzigd zicht, gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reukzin, verergerende hoofdpijn, geheugenverlies, convulsies, verslapping in armen en benen) en de behandeling definitief stoppen als een meningeoom wordt vastgesteld.

Chloormadinon en nomegestrol

Chloormadinon (2 mg) en nomegestrol (2,5 mg) worden, respectievelijk in combinatie met ethinylestradiol en estradiol, als orale anticonceptiva gebruikt. Nomegestrol (5 mg) wordt gebruikt bij premenopauzale vrouwen in geval van menstruatiestoornissen gebonden aan onvoldoende of afwezige progesteronsecretie en bij postmenopauzale vrouwen als hormonale substitutietherapie (in combinatie met een oestrogeen bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan).
Na evaluatie van het risico van meningeoom met chloormadinon en nomegestrol, **concludeert het EMA[6]** dat dit ongewenst effect globaal beschouwd **zeer zeldzaam** is en toeneemt met de **cumulatieve dosis**. De meeste gevallen van meningeoom werden gerapporteerd na **langdurig gebruik van hoge doses**.

De volgende **risicobeperkende maatregelen** werden genomen.

- **Voor de geneesmiddelen die nomegestrol in hoge dosis (3,75 - 5 mg) of chloormadinon in hoge dosis (5 - 10 mg; in België niet beschikbaar)** bevatten: gebruik van de laagste werkzame dosis, gedurende de kortst mogelijke periode en alleen wanneer andere interventies niet geschikt zijn.
- **Voor alle geneesmiddelen op basis van nomegestrol of chloormadinon**: contra-indicatie in geval van meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom. Waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom (zie hierboven) en de behandeling definitief stoppen als een meningeoom wordt vastgesteld.

Andere progestagenen

Gegevens suggereren dat het risico van meningeoom ook bestaat met andere progestagenen, alleen of in combinatie met een oestrogeen, in geval van hormonale substitutietherapie.[8] Een nazicht in de Europese databank van geneesmiddelenbewaking (EudraVigilance) van de geneesmiddelen waarvoor het ongewenst effect "meningeoom" werd gemeld, toont dat de overgrote meerderheid van de meldingen betrekking heeft op cyproteron, chloormadinon of nomegestrol. Er werden ook enkele gevallen gerapporteerd met andere progestagenen (vooral levonorgestrel implantaat) en met oestroprogestagenen voor anticonceptie of als hormonale substitutietherapie.

Conclusie

Deze gegevens over het risico van meningeoom bevestigen het belang om een behandeling met cyproteron, nomegestrol of chloormadinon (alleen of in combinatie met een oestrogeen) regelmatig te evalueren en waakzaam te zijn voor elk teken wijzend op een meningeoom (zie hierboven). Met de andere progestagenen is het risico niet duidelijk.

Specifieke bronnen

1 Progestatifs et méningiomes intracrâniens. La Revue Prescrire 2014 ; 34 : 834

2 Progestatifs : méningiomes (suite). La Revue Prescrire 2018 ;38 :911

3 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

4 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf

5 EMA. Referrals. Cyproterone-containing medicinal products. (first published 27/03/2020; last update 20/05/2020)

6 EMA. Referrals. Nomegestrol and chlormadinone. (first published 02/09/22)

7 Weill A, Nguyen P et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ 2021;372:n37 (doi: 10.1136/bmj.n37)

8 Traitement hormonal substitutif de la ménopause et méningiomes. La Revue Prescrire 2010 ; 30 ; 118

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.