FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2023

FOCUS

Guanfacine (Intuniv®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Guanfacine heeft een zeer beperkte plaats in de behandeling van ADHD. Het is nog steeds niet onderzocht bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor stimulantia (de doelgroep volgens de SKP) en heeft een ongunstig veiligheidsprofiel.

Elbasvir + grazoprevir (Zepatier®) & sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: De combinaties van directe antivirale middelen, zoals elbasvir + grazoprevir en sofosbuvir + velpatasvir, spelen een belangrijke rol bij de behandeling van chronische hepatitis C omwille van hun effectieve resultaten op vlak van viruseradicatie en de gunstige resultaten van observationeel onderzoek.

Fampridine (Fampyra®, hoofdstuk 10.8): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Het BCFI is van mening dat de plaats van fampridine (Fampyra®▼; hoofdstuk 10.8.) bij loopstoornissen als gevolg van spasmen bij patiënten met multiple sclerose onzeker blijft.

Daclizumab (Zinbryta®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

NIEUWS

Rocephine® (ceftriaxon) uit de markt genomen: welke alternatieven bij de behandeling van gonokokkeninfecties?

Rocephine® (ceftriaxon i.m.), een effectieve behandeling van SOA's door gonokokken, is niet meer op de markt. Ceftriaxon Fresenius Kabi® is beschikbaar (via derogatie), maar er zijn enkele belangrijke aandachtspunten.

Hydrea®: via derogatie opnieuw beschikbaar (update: strategische voorraad beschikbaar)

Hydrea® (hydroxycarbamide) is via derogatie opnieuw beschikbaar. Een taskforce van het FAGG gaf aanbevelingen over alternatieven voor Hydrea®. Het FAGG en RIZIV geven aanbevelingen om de geïmporteerde verpakkingen correct te gebruiken.

AUDITORIUM

Auditorium: accreditering ziekenhuisapothekers MedicatieQuiz 8 goedgekeurd

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Stopzettingen van commercialisatie

- cetirizine druppels (Zyrtec® druppels oploss.)

Vaccinatie

- wijzigingen in de vaccins van het basisvaccinatieschema

GENEESMIDDELENBEWAKING

Opioïden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?

Het FAGG (dienst Vigilantie) en het RIZIV vragen aandacht voor het goed gebruik van opioïden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook van gabapentine en pregabaline. Goed gebruik is essentieel om problemen ten gevolge van misbruik en afhankelijkheid te vermijden.

Focus

Guanfacine (Intuniv®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Intuniv® (hoofdstuk 10.4) is de enige specialiteit op basis van guanfacine (verlengde afgifte) die in België gecommercialiseerd is voor ADHD (situatie op 01/07/2023). De SKP vermeldt als indicatie de behandeling van ADHD bij **kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten bij wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed worden verdragen of niet effectief zijn**.
De voornaamste ongewenste effecten van guanfacine zijn sedatie en slaperigheid, hoofdpijn, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval en gewichtstoename[1, 2]. Rebound hypertensie is geobserveerd na plots stoppen[3].

Guanfacine was bij commercialisatie enkel kortdurend vergeleken met placebo. Een open-label, industriegesponsorde studie gepubliceerd na commercialisatie onderzocht de veiligheid (primair eindpunt) en werkzaamheid (secundair eindpunt) op lange termijn (2 jaar)[4]. Slaperigheid, hoofdpijn en vermoeidheid waren de vaakst gemelde ongewenste effecten in deze studie. De ADHD-symptomen verbeterden met guanfacine, maar de grote uitval en het gebrek aan een controlegroep bemoeilijken interpretatie van deze bevinding.

Onderzoek specifiek bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor stimulantia (de doelgroep volgens de SKP) ontbreekt nog steeds. Ook vergelijkend onderzoek met andere ADHD-medicatie ontbreekt[5].

Meldingen van suïcidegerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag na het in de handel brengen van guanfacine hebben geleid tot een aanpassing van de SKP[6].

De Hoge Gezondheidsraad vermeldt guanfacine (en atomoxetine) als middel van derde keuze voor de medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar, na methylfenidaat en dexamfetamine.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Guanfacine heeft een zeer beperkte plaats in de behandeling van ADHD. Het is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor stimulantia (de doelgroep volgens de SKP). Ook vergelijkend onderzoek met andere ADHD-medicatie ontbreekt. Bovendien heeft guanfacine een ongunstig veiligheidsprofiel (o.a. sedatie, gewichtstoename, cardiovasculaire ongewenste effecten, suïcidale ideaties en agressie). Guanfacine kost maandelijks tussen 80 en 100 euro en wordt niet terugbetaald (situatie op 01/07/2023).

In onze bronnen (zie Inl. 2.1.1) is slechts één nieuwe industrie-gesponsorde **open-label studie** vermeld die verschenen is na commercialisatie in België. De studie onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van guanfacine op langere termijn[4].

- 214 kinderen en adolescenten (74% jongens, gemiddelde leeftijd 11,7 jaar) die voordien deelnamen aan een placebogecontroleerde studie, kregen na een *washout* periode van 30 dagen dagelijks guanfacine XR (kinderen: max. 4 mg/d; adolescenten: max. 4 à 7 mg/d) en werden 2 jaar opgevolgd. Kinderen en adolescenten met psychiatrische co-morbiditeit en cardiovasculaire risicofactoren mochten niet deelnemen.
- De studie had als belangrijkste doel te onderzoeken of guanfacine veilig was en goed verdragen werd. Werkzaamheid was een secundair eindpunt.
- Ongeveer 38% van de deelnemers staakte de studie voortijdig. De meest genoemde reden was het zich terugtrekken uit de studie van de deelnemer (17,3%, geen verdere details). Bij 8,9% werd een gebrek aan effect als reden opgegeven; bij 3,3% ongewenste effecten (met name slaperigheid, agressie, eerstegraads atrioventriculair block, duizeligheid, middelenmisbruik en gewichtstoename).
- Slaperigheid (36%), hoofdpijn (28,5%), en vermoeidheid (20,1%) werden het vaakst gemeld.
- Bij 4,7% van de deelnemers traden ernstige ongewenste effecten op. Met uitzondering van fracturen (n = 4) en hersenschuddingen (n = 2) ging het telkens over één deelnemer. Volgens de onderzoekers was er geen verband met guanfacine. Er waren geen gevallen van syncope of klinisch relevante QT-verlenging.
- Bij een meerderheid van de deelnemers (ca. 79%) bleef de BMI stabiel over de opvolgingsperiode. Aan het einde van de studie waren 14 (6,8%) deelnemers obees, versus 3 (1,4%) bij studie-aanvang. De meeste deelnemers met obesitas aan het einde van de studie hadden al overgewicht (10) of obesitas (3) bij aanvang. De onderzoekers benadrukten het belang van regelmatige gewichtsopvolging bij een behandeling met guanfacine, zeker bij kinderen met overgewicht.
- Bij 4,7% van de deelnemers werd agressie gemeld; 2,3% had suïcidale ideaties maar er werd geen suïcidaal gedrag vastgesteld.
- De symptomen, geëvalueerd op basis van verschillende ADHD-symptoomschalen, verminderden gemiddeld vanaf de eerste behandelingsweken en de verbetering bleef behouden tot het einde van de studie. De hoge uitval in combinatie met de *last observation carried forward analyse* (LOCF) en het ontbreken van een controlegroep bemoeilijken interpretatie van deze resultaten.

Bronnen

1 Anonymous. New drug: Guanfacine hydrochloride for attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2018;41:131-2.doi:10.18773/austprescr.2018.042

2 Anonymous. Guanfacine for ADHD in children and adolescents. Drug Ther Bull 2016;54:56-60.doi:10.1136/dtb.2016.5.0402

3 The Medical Letter. Drugs for ADHD. The Medical Letter 2020;62:9-16.

4 Huss M, Dirks B, Gu J, et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2018;27:1283-94.doi:10.1007/s00787-018-1113-4

5 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine. Geneesmiddelenbulletin 2018;52:90-4.

6 EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) - Active substance(s): guanfacine. EMEA/H/C/PSUSA/00010413/202103 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/intuniv-h-c-psusa-00010413-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

Focus

Elbasvir + grazoprevir (Zepatier®) & sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Uit kortlopende gerandomiseerde klinische studies is gebleken dat combinaties van DAA's ("Direct Antiviral Agents"), zoals **elbasvir + grazoprevir** (Zepatier®, hoofdstuk 11.4.5.) en **sofosbuvir + velpatasvir** (Epclusa®, hoofdstuk 11.4.5.), zeer effectief zijn (tot >90%) bij het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR) bij chronische hepatitis C, waarbij het virus niet meer detecteerbaar is in het bloed na 12 tot 24 weken (Zie folia april 2023). Observationele studies suggereren dat behandeling met combinaties van DAA's mogelijk gepaard gaat met aanzienlijke vermindering van globale sterfte, leverkanker en andere levergerelateerde problemen, maar er is meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten en veiligheid in grootschalige observationele studies. Vanwege beperkte informatie is de veiligheid van het gebruik van DAA's tijdens zwangerschap en borstvoeding nog onbekend.
Voor een meer uitgebreid artikel over wat we weten over de effectiviteit van combinaties van DAA's 10 jaar na de introductie van de eerste middelen in deze klasse zie folia april 2023.
Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Combinaties van DAA's, zoals **elbasvir + grazoprevir** en **sofosbuvir + velpatasvir**, spelen een belangrijke rol bij de behandeling van hepatitis C, met hoge effectiviteit in het bereiken van een virusvrije toestand, maar er is behoefte aan meer observationele studies om de impact op morbiditeit, veiligheid op lange termijn te bevestigen.

Focus

Fampridine (Fampyra®, hoofdstuk 10.8): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Fampridine (Fampyra®▼; hoofdstuk 10.8.) is geïndiceerd bij loopstoornissen als gevolg van spasmen bij patiënten met multiple sclerose (zie recente info Folia juni 2017).
Sinds de introductie in België zijn er slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid wat mobiliteit en levenskwaliteit betreft.[1,2] Op het moment van commercialisatie toonden twee placebogecontroleerde studies aan dat fampridine een statistisch significante, maar in absolute termen geringe, werkzaamheid had op de loopsnelheid bij patiënten met respons op fampridine (zie 'terugbetalingscriteria van fampyra').[2] Volgens sommige experts kan zelfs een lichte verbetering van het loopvermogen de levenskwaliteit aanzienlijk verbeteren en de zelfstandigheid van mensen met multiple sclerose verhogen.[1]
Na de commercialisering van fampridine werd de ENHANCE-studie gepubliceerd, die door de firma zelf gesponsord werd. In deze placebogecontroleerde studie werd aangetoond dat fampridine een klinisch relevant effect heeft op het door de patiënt beoordeelde loopvermogen (verbetering van minstens 8 punten, wat als klinisch relevant beschouwd wordt, op de Multiple Sclerosis Walking Scale bij 43% van de patiënten die fampridine kregen versus 34% van de patiënten die placebo kregen).[3]
Sinds de commercialisatie, is trigeminusneuralgie (de novo-symptomen of verergering van een bestaande neuralgie) toegevoegd als soms voorkomend ongewenst effect. Het meest voorkomende ongewenste effect is urineweginfectie, gevolgd door neurologische ongewenste effecten (epilepsie-aanvallen, angst, slapeloosheid, duizeligheid), gastro-intestinale ongewenste effecten (misselijkheid, braken, obstipatie, dyspepsie) en cardiale ongewenste effecten (vooral hartkloppingen).
In de NICE-aanbevelingen wordt fampridine niet genoemd als behandeling voor mobiliteitsproblemen bij mensen met multiple sclerose vanwege de negatieve beoordeling van de kosteneffectiviteit.[1]
Dit geneesmiddel wordt niet langer terugbetaald voor nieuwe patiënten omdat de Commissie voor Gezondheid en Gelijke Kansen twijfels geuit heeft over de toegevoegde waarde van deze behandeling.[4]
Er is meer onderzoek nodig om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologische verschillen tussen mensen die wel en mensen die niet op fampridine reageren.
Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering : het BCFI is van mening dat de plaats van fampridine (Fampyra®▼; hoofdstuk 10.8.) bij loopstoornissen als gevolg van spasmen bij patiënten met multiple sclerose onzeker blijft gezien de beperkte werkzaamheid ervan en de vele ongewenste effecten.

1 NICE Multiple sclerosis in adults: management [E] Evidence review for pharmacological management of mobility problems, juni 2022
https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/evidence/e-pharmacological-management-of-mobility-problems-pdf-11079169604
2 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra
3 Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine. Hobart J. and al. December 2018 (https://doi.org/10.1007/s40263-018-0586-5)
4 COMMISSION DE LA SANTE ET DE L'ÉGALITE DES CHANCES (dekamer.be)

Focus

Daclizumab (Zinbryta®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Daclizumab (Zinbryta®) werd 5 jaar geleden gecommercialiseerd met als indicatie de behandeling van *relapsing-remitting* multiple sclerose. Deze IL-2 receptor antagonist werd in 2018 door de firma van de markt gehaald nadat het Europees geneesmiddelenagentschap een dringende evaluatie had opgestart omwille van een risico van encefalitis en meningo-encefalitis.

Nieuws

Rocephine® (ceftriaxon) uit de markt genomen: welke alternatieven bij de behandeling van gonokokkeninfecties?

Rocephine® (ceftriaxon i.m.) in de verpakking van 1 flacon speelt een cruciale rol bij de behandeling van SOA's door gonokokken in de 1ste lijn. Het wordt meestal voorgeschreven in combinatie met andere antibiotica en toegediend als een eenmalige dosis met lidocaïne in het solvens (Zie Repertorium 11.1.1.2.3. Cefalosporines > Derde generatie > Ceftriaxon). **Alle vormen van Rocephine® zijn uit de markt genomen in april 2023**.

Het alternatief **Ceftriaxone Frenesius Kabi® i.m. (ceftriaxon)** is "tijdelijk onbeschikbaar" (bron: FAGG). **Er is echter belangrijk nieuws**: het FAGG heeft aan de firma een "derogatie" toegekend om Ceftriaxone Fresenius Kabi® in te voeren. **Ceftriaxone Fresenius Kabi® is dus beschikbaar, met behoud van dezelfde terugbetalingsmodaliteiten.** Op de BCFI-website zal de specialiteit echter als "tijdelijk onbeschikbaar" aangeduid blijven.

Belangrijk!

- Ceftriaxone Fresenius Kabi® is **alleen verkrijgbaar in verpakkingen van 10 flacons**. In de dagelijkse praktijk is het vaak niet praktisch om een volledige verpakking van 10 flacons te bestellen die €55 kost, wanneer slechts één ampul nodig is.
- Ceftriaxone Frenesius Kabi® bevat, in tegenstelling tot Rocephine®, **geen lidocaïne**, wat wordt gebruikt om de pijn bij intramusculaire injecties te verminderen. De SKP van Ceftriaxone Fresenius Kabi® voorziet de mogelijkheid om ceftriaxon op te lossen in 3 ml 1% lidocaïne-oplossing. De specialiteit Xylocaïne® 1% (lidocaïne) is "tijdelijk onbeschikbaar"(bron: FAGG). Lidocaïne 1% is dus momenteel alleen verkrijgbaar in grote verpakkingen: Lidocaïne Aguettant®: 10 x 100 mg/10 ml.

Samenvattend legt het recent uit de markt nemen van Rocephine® en de tijdelijke onbeschikbaarheid van Ceftriaxone Frenesius Kabi® extra druk op de beschikbaarheid en toegankelijkheid van geschikte behandelingsmogelijkheden voor patiënten met SOA's. Deze situatie benadrukt de uitdagingen waarmee zorgverleners en patiënten worden geconfronteerd bij het verkrijgen van geschikte behandelingen. Het onderstreept de nood aan nauwgezette monitoring en het zoeken naar alternatieve oplossingen.

Nieuws

Hydrea®: via derogatie opnieuw beschikbaar (update: strategische voorraad beschikbaar)

Update 01/08/23: parallel aan de derogatie die het FAGG toekende aan de firma Chelapharm om Hydrea® in te voeren, heeft de overheid ook een **strategische voorraad** van Hydrea® aangekocht. Zie onderaan voor meer details.

Hydrea® (hydroxycarbamide 500 mg) is in België onbeschikbaar tot 2 oktober 2023 door een vertraging in de productie. Op 22 juni 2023 heeft het FAGG een **derogatie voor Hydrea®** goedgekeurd, het gaat om de invoer van 7 000 verpakkingen die 100 capsules bevatten i.p.v. 20 capsules.

Hydrea® wordt gebruikt, vooral off-label, voor de behandeling van diverse ernstige hematologische aandoeningen.

- In een mededeling (15/06/2023) gaf een taskforce van het FAGG aanbevelingen voor artsen en apothekers.
- Mogelijke alternatieve geneesmiddelen bij een aantal indicaties worden besproken (essentiële trombocytose, polycythemia vera en myelofibrose).
- Er is geen haalbaar alternatief voor sikkelcelziekte.
- De apotheker kan hydroxycarbamide 500 mg invoeren uit het buitenland op basis van een artsenverklaring maar dit wordt niet terugbetaald voor de patiënt.
- De overheid neemt stappen voor de aankoop van een strategische stock van hydroxycarbamide in het buitenland en zal hier later verder over communiceren.

In een tweede mededeling (28/06/2023) geven het FAGG en het RIZIV aanbevelingen voor het **correct voorschrijven, afleveren en tarifiëren van de geïmporteerde verpakkingen** die 100 capsules bevatten.

- Voor de arts:
  - Het voorschrift moet verplicht worden opgesteld volgens de regels voor het voorschrijven op stofnaam (VOS), met vermelding van de dagdosis van de rechthebbende. Er moet voorgeschreven worden per 100 capsules en het voorschrift mag worden opgemaakt voor maximaal 92 dagen.
- Voor de apotheker, wanneer de derogatieverpakkingen beschikbaar zullen zijn:
  - Per maand wordt de aflevering van één verpakking van 100 capsules toegestaan. Indien meer dan één verpakking nodig is, moet de apotheker dit invoeren uit het buitenland (met artsenverklaring, niet terugbetaald voor de patiënt).
  - Het voorschrift zal moeten worden getarifeerd op basis van vijf verpakkingen Hydrea 500 mg harde caps. 20, dus enkel op basis van een CNK-code, zonder het inlezen van de datamatrix.

Update 01/08/23
Parallel aan de derogatie die het FAGG toekende aan de firma Chelapharm om Hydrea® in te voeren, heeft de overheid ook een **strategische voorraad van Hydrea®** aangekocht. Deze voorraad is momenteel beschikbaar. Apothekers kunnen hydroxycarbamide bestellen via een speciale aanvraag.

De **voorwaarden** om aanspraak te kunnen maken op deze strategische stock zijn de volgende.

- Aflevering is beperkt tot **één maand per patiënt**.
- De **verpakkingsgroottes** van de verschillende specialiteiten hydroxycarbamide 500 mg die aanwezig (zullen) zijn in de strategische stock, **kunnen verschillen**. *Op dit moment zijn er alleen doosjes van 100 tabletten verkrijgbaar, maar dit kan verschillen naargelang de levering.*
- We raden aan om **duidelijk het totaal aantal benodigde tabletten, uitgedrukt in aantal verpakkingen van 20 capsulen zoals gebruikelijk afgeleverd (Hydrea® 500 mg 20 caps) in te vullen op het bestelformulier**.
- Bestellingen kunnen door de apotheker worden geplaatst per e-mail aan fod.strategicstock.be@movianto.com met een ingevuld bestelformulier.
  Via het bestelformulier verklaart de apotheker op erewoord dat :
  - er eerst contact werd opgenomen met de gebruikelijke groothandelaar maar het geneesmiddel daar niet beschikbaar is ;
  - de aandoening van de patiënt niet adequaat kan worden behandeld met geneesmiddelen die op dit ogenblik beschikbaar zijn in België en dat voor de behandeling van dit type patiënt dit geneesmiddel noodzakelijk is ;
  - de bestelde hoeveelheid overeenkomt met de hoeveelheid die nodig is om aan dringende medische voorschriften te voldoen.

De apotheker dient de aflevering van verpakkingen uit de strategische voorraad niet te tarifiëren. Er is inderdaad geen honorarium

voor de aflevering voorzien.
Van zodra de derogatieverpakkingen van Hydrea® 500 mg (100 caps.) kunnen worden verdeeld via het normale distributiecircuit, krijgen deze voorrang op de verdeling van de strategische voorraad.

Nota: op onze website blijft de specialiteit Hydrea® aangeduid als “tijdelijk onbeschikbaar” wegens technische redenen (symbool ter hoogte van de verpakking).

Bronnen :
- APB. Hydrea 500 mg beperkt beschikbaar in strategische stock. Geraadpleegd op 24/07/2023.
- FAGG. Onbeschikbaarheid van Hydrea 500 mg harde caps. 20: derogatie en strategische stock. Bericht van 13/07/2023. Geraadpleegd op 24/07/2023.

Auditorium

Auditorium: accreditering ziekenhuisapothekers MedicatieQuiz 8 goedgekeurd

De accreditering voor ziekenhuisapothekers voor de e-learning 'MedicatieQuiz 8 - voorjaar 2023 (1 punt) is goedgekeurd. Het certificaat kan vanaf nu gedownload worden onderaan in de e-learning.

Heb je deze e-learning nog niet vervolledigd? Werk ze dan hier snel af om je certificaat te behalen, of kijk hier welke andere e-learnings je kan volgen.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen juli 2023

Stopzettingen van commercialisatie
- cetirizine druppels (Zyrtec® druppels. oploss.)

Vaccinatie
- wijzigingen in de vaccins van het basisvaccinatieschema

▼: 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.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van juni houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 30 juni op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van augustus.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 28 juli aangepast.

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.
De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG-FarmaStatus.

cetirizine druppels (Zyrtec® druppels oploss.)

Cetirizine is niet meer beschikbaar onder vorm van druppels. De siroop met cetirizine is « tijdelijk onbeschikbaar » tot 15 juli. Indien een H_1-antihistaminicum in vloeibare vorm gewenst is, zijn andere moleculen beschikbaar onder vorm van druppels of siroop, bijvoorbeeld levocetirizine. Controleer bij gebruik van levocetirizine in plaats van cetirizine goed de dosering.

Vaccinatie

wijzigingen in de vaccins van het basisvaccinatieschema

Er zijn enkele **wijzigingen in de vaccins die gratis worden aangeboden** door de Gemeenschappen.

- **In Vlaanderen (vanaf 01/07/23) en in de Federatie Wallonië-Brussel (vanaf 01/09/2023)**
  - **Nimenrix® (geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY) vervangt Neisvac-C® (geconjugeerd vaccin tegen meningokok C)** voor de vaccinatie van kinderen van 15 maanden oud. De kinderen worden dus niet alleen gevaccineerd tegen meningokokken van serogroep C, maar ook tegen meningokokken van serogroepen A, W en Y. Vooral bijkomende bescherming tegen serogroepen W en Y wordt beoogd, wat werd aanbevolen in het Advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) 9485 van 2019, met discussie in Folia oktober 2019.

    - De laatste cijfers van **Sciensano** tonen dat **serogroep W** in 2021 verantwoordelijk was voor 7 gevallen van invasieve meningokokkeninfecties in België (waarvan 2 fatale gevallen bij kinderen tussen 0 en 4 jaar), **serogroep C** en **serogroep Y** voor telkens 1 geval.
    - **Nota**: de HGR beveelt ook één dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY aan op de leeftijd van 15 à 16 jaar: deze dosis wordt niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen (situatie op 01/07/2023)

  - **Infanrix-IPV® vervangt Tetravac®** voor de boostervaccinatie tegen tetanus, difterie, kinkhoest en polio op de leeftijd van 6 jaar (1ste leerjaar in de Vlaamse Gemeenschap ; 3de kleuterklas in de Federatie Wallonië-Brussel).
- **Specifiek voor Vlaanderen (vanaf schooljaar 2023-2024)**
  - **De 2de dosis M.M.R. VaxPro® (vaccin tegen bof-mazelen-rubella) zal worden toegediend in het 4de leerjaar in plaats van het 5de leerjaar**. Dit betekent dat gedurende 1 schooljaar (2023-2024) beide groepen een dosis zullen aangeboden krijgen. Het vervroegen van het vaccinatiemoment voor de 2de dosis volgt op het advies van de HGR, in het kader van de doelstelling om mazelen te elimineren [zie ook Advies 9606 - Basisvaccinatieschema, 2021]. In de Federatie Wallonië-Brussel wordt sinds het schooljaar 2020-2021 de 2de dosis toegediend op de leeftijd van 7 à 8 jaar (2de leerjaar) [zie Tabel 12a in het Repertorium].
- **Specifiek voor de Federatie Brussel-Wallonië (vanaf 01/09/2023)**
  - **Vaxelis® vervangt Hexyon®** voor de primovaccinatie van zuigelingen tegen polio-difterie-tetanus-kinkhoest-Hib-hepatitis B (in totaal 4 doses: op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 13 à 15 maanden). In Vlaanderen blijft Hexyon® gebruikt worden.
  - **Boostrix® vervangt Triaxis®** voor de herhalingsinenting tegen difterie, tetanus en kinkhoest. In Vlaanderen werd reeds Boostrix® gebruikt.
  - **Imovax Polio® (vaccin tegen polio alleen) wordt niet meer gratis aangeboden** voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen vaccin gevaccineerd kunnen worden. In Vlaanderen blijft het aanbod behouden.

Meer informatie via vaccinnet.be (Vlaamse Gemeenschap) en e-vax.be (Federatie Wallonië-Brussel).

Geneesmiddelenbewaking

Opioïden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?

De **dienst Vigilantie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)** vraagt aandacht voor **het goed gebruik van een aantal psychotrope middelen zoals opioïden, benzodiazepines en Z-drugs (zolpidem, zopiclon), pregabaline en gabapentine**. De farmacologische eigenschappen van deze middelen werken misbruik en afhankelijkheid in de hand, in het bijzonder bij een voorgeschiedenis van drugs- of geneesmiddelenmisbruik.

Daarenboven vraagt het **RIZIV** aan de voorschrijvers om bijzondere aandacht te schenken aan het voorschrijven van benzodiazepines, opioïden en gabapentine/pregabaline: zie bericht RIZIV "Doeltreffend gebruik van geneesmiddelen: onze maatregelen voor 2022-2023" (20/12/2022).[1] Met deze oproep wenst het RIZIV te komen tot een vermindering van het misbruik van deze geneesmiddelen, en zo ook tot een besparing van 4 miljoen euro op jaarbasis voor de gemeenschap. Het RIZIV verwijst naar een inventaris van bronnen over goed gebruik van deze geneesmiddelen (situatie september 2022). De e-learnings van het BCFI, de betrokken hoofdstukken in het Formularium Ouderenzorg en de betrokken Folia-artikels behoren tot de vermelde bronnen.

In dit artikel besteden we aandacht aan het goed gebruik van opioïden, benzodiazepines en Z-drugs, en pregabaline en gabapentine, aan de hand van artikels uit Folia en teksten uit het Repertorium, met verwijzing naar relevante e-learnings.

Opioïden

Het verbruik van opioïden in België is de laatste jaren **toegenomen** [zie **Folia juni 2021** en omzendbrief van het RIZIV (8/12/2022)[1]].

- In de Folia van juni 2021 meldden we dat ongeveer 10% van de bevolking punctueel of regelmatig minstens één van de volgende middelen gebruikt, voor verschillende redenen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde tendens.
- Volgens de cijfers in de omzendbrief van het RIZIV (8/12/2022) is het verbruik van opioïden in België tussen 2017 en 2021 toegenomen in de leeftijdsklasse 60-74 jaar; het verbruik stabiliseerde in de andere leeftijdsklassen.

Goed gebruik van opioïden bij niet-kankerpijn

Uit het **Repertorium hoofdstuk 8.1. > Plaatsbepaling** en **Repertorium hoofdstuk 8.3. > Plaatsbepaling**:
Opioïde analgetica zijn bij **acute nociceptieve somatische pijn** slechts geïndiceerd als de pijn onvoldoende reageert op de niet-opioïde analgetica. Ze mogen slechts kortdurend worden gebruikt. Men voegt eerst een zwakwerkend opioïd toe, zoals codeïne of tramadol, ofwel vervangt men het niet-opioïd door het zwak opioïd. Slechts in laatste instantie gebruikt men een sterkwerkend opioïd.

Bij **chronische niet-kankerpijn** is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [zie **Folia september 2016** en **Folia februari 2018**]. Zeker hier dient men vooraf een grondig psychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk. Wanneer de chronische niet-kankerpijn niet onder controle is met een opioïd, moet nagegaan worden of het opioïd moet worden voortgezet en moet afbouwen van het opioïd overwogen worden. Indien er toch met een opioïd behandeld wordt, geven de richtlijnen het advies **om de duur van de behandeling ervan te beperken tot 3 maanden, de dosis te beperken tot < 50 mg morfine-equivalent per dag, en een dosisverhoging tot ≥ 90 mg te vermijden**.

Volgens het artikel in de **Folia van juni 2021** rapporteert men toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn, vooral in hoge dosissen **schadelijk** zijn:

- Het analgetisch effect van opioïden vermindert met de tijd ten gevolge van het progressief optreden van tolerantie.
- Dit terwijl ze aanleiding kunnen geven tot psychische en fysieke afhankelijkheid (met mogelijks overdoseringen) en opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.
- Ook het risico op andere ongewenste effecten stijgt met toenemende dosissen. We verwijzen naar het **Repertorium hoofdstuk 8.3. > rubriek "Ongewenste effecten"**. Ongeveer 80% van de personen die langdurig opioïden gebruiken voor de behandeling van chronische niet-kankerpijn ervaart op zijn minst één ongewenst effect.

Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden **opioïden best geleidelijk aan afgebouwd** via afbouwschema's. Zoals vermeld in de **Folia van juni 2021** blijkt uit verschillende systematische reviews dat een patiënt **na de afbouw van het opioïd niet meer of zelfs minder pijn heeft dan tijdens de behandeling**. Het afbouwen verbetert bovendien het algemeen functioneren en de levenskwaliteit.

We verwijzen ook naar de BCFI-e-learnings: "**Opioïdgebruik en chronische pijn**", "**Afbouwen van opioïden**", en "**Communiceren over opioïden**".

Benzodiazepines en Z-drugs

Het FAGG publiceerde in 2022 de resultaten van een **bevraging** over het gebruik van benzodiazepines en Z-drugs (zolpidem, zopiclon) bij slaapstoornissen.[2] De resultaten tonen dat **de meeste patiënten hun slaapmiddel te lang gebruiken**. **Meer dan één patiënt op drie** vertoonde tekenen van **psychische afhankelijkheid**.

Belangrijkste resultaten van de bevraging:
- Zolpidem was het meest gemelde slaapmiddel dat door de patiënten werd gebruikt, gevolgd door lormetazepam.
- Er werd een hoge mate van verkeerd gebruik gemeld, met name wat de gebruiksduur betreft. De meeste patiënten gebruiken hun slaapmiddelen namelijk langer dan een jaar. Een minderheid van de patiënten neemt meer dan de aanbevolen dosis.
- Meer dan één patiënt op drie vertoonde tekenen van psychische afhankelijkheid (score ≥ 7 op de licht gewijzigde versie van de *Severity of Dependence* (SDS)-schaal), met bv. angst voor het mogelijk missen van een dosis, het (erg) moeilijk vinden van het idee om te stoppen.
- De meeste patiënten hebben in het verleden geprobeerd om hun behandeling te stoppen. Bovendien wenste de meerderheid van de respondenten hun behandeling te kunnen stoppen en zou bijna de helft het zeer moeilijk of onmogelijk vinden om te stoppen.

Goed gebruik van benzodiazepines en Z-drugs

Zoals vermeld in het **Repertorium hoofdstuk 10.1. > Plaatsbepaling**, moet men vanwege de ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken) en het risico van misbruik de indicaties van de benzodiazepines en van de Z-drugs strikt stellen, **de dosis zo laag mogelijk houden en de duur van de behandeling beperken**.

We verwijzen in het Repertorium voor **slapeloosheid** naar de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn en naar de Folia van juni 2019 voor meer details over de vermelde adviezen in de Belgische richtlijn.
De stoffen verwant aan de benzodiazepines, de zogenaamde "Z-drugs", hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze kunnen eveneens aanleiding geven tot residuele effecten ('hangover'), afhankelijkheid en misbruik.
Indien bij slapeloosheid een hypnoticum voorgeschreven wordt, gebruikt men het zo kort mogelijk (maximaal 1 week). Het is belangrijk reeds bij de aanvang van de behandeling een tentatieve stopdatum te voorzien.

Hoewel benzodiazepines bij **angststoornissen** sneller inwerken op de angstsymptomen dan antidepressiva, geven richtlijnen in toenemende mate de voorkeur aan antidepressiva bij angststoornissen. Dit vanwege het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines. Indien toch voorgeschreven, moeten benzodiazepines aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven worden, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken).

Benzodiazepines en Z-drugs veroorzaken niet alleen **tolerantie en afhankelijkheid**, maar verhogen ook het risico van **vallen, geheugenproblemen, slaperigheid overdag en ongevallen**.

Aan bepaalde personen die chronisch een benzodiazepine of Z-drug nemen, kan sinds
1 februari 2023 **een afbouwprogramma** worden aangeboden, onder begeleiding van een arts en apotheker. Het programma wordt vergoed door het RIZIV als de patiënt aan een aantal voorwaarden voldoet, onder andere: leeftijd > 18 jaar, chronisch gebruik (≥ 3 maanden) van één enkel benzodiazepine of Z-drug, waarvan de dosis één keer per dag wordt ingenomen en niet hoger is dan 3 keer de DDD (Defined Daily Dose). De afbouw is niet volledig gratis voor de patiënt. Voor meer informatie, zie **Folia februari 2023**.

Pregabaline en gabapentine

In de **Folia van december 2021** meldden we dat de inspectiediensten van het FAGG **een toename vaststelden van het aantal meldingen van misbruik met pregabaline** (Lyrica® en generieken); de meldingen komen van mensen in de praktijk (voornamelijk apothekers).
De meldingen betreffen vooral patiënten die het product proberen te verkrijgen via valse voorschriften of door verschillende artsen te bezoeken om zo aan voorschriften te komen (medical shopping). Het misbruik van pregabaline gaat dikwijls gepaard met misbruik van andere sederende geneesmiddelen. De Flash VIG-news van 30/11/2022 wijst eveneens op de zorgwekkende toename van het

misbruik van pregbaline in Europese landen, en somt een aantal voorzorgsmaatregelen op alvorens pregabaline voor te schrijven of af te leveren.
Ook voor **gabapentine** is er trouwens groeiende bezorgdheid over **misbruik**: zie **Folia februari 2020**.

Goed gebruik van pregabaline en gabapentine

Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **off-label** gebruikt bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is [zie ook **Folia februari 2018** en **februari 2020**].

Volgend op de signalen van misbruik met pregabaline, ook in België, werden in de **Folia van december 2021** enkele maatregelen opgesomd om misbruik tegen te gaan. Deze maatregelen zijn ook van toepassing voor gabapentine.

- **Artsen** moeten bijzonder voorzichtig zijn alvorens een behandeling met pregabaline te starten of alvorens een voorschrift te hernieuwen bij een patiënt die niet regelmatig door de arts wordt gevolgd.
- **Voorzichtigheid** is ook geboden bij patiënten met een **voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik en bij patiënten die ook andere geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel onderdrukken**, zoals opioïden, nemen.
- **Apothekers** moeten, in het kader van de farmaceutische zorg, goed nagaan of het voorschrift conform is en in geval van twijfel contact opnemen met de voorschrijver.
- Artsen en apothekers moeten aangifte doen bij de politie als ze valse voorschriften ontdekken.

Voor de belangrijkste ongewenste effecten verwijzen we naar het Repertorium > **gabapentine (10.7.2.2.)** en **pregabaline (10.7.2.3.)**.
Zowel met pregabaline als gabapentine zijn ademhalingsdepressie en voorkamerfibrilleren gesignaleerd. In combinatie met opioïden en andere middelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel onderdrukken, is het risico van ademhalingsdepressie verder verhoogd.
Een observationele studie, besproken in de **Folia van februari 2020**, suggereert dat pregabaline, maar niet gabapentine, gepaard gaat met een verhoogd risico van suïcide en ander risicogedrag, vooral bij adolescenten en jongvolwassenen. Verschillen tussen pregabaline en gabapentine op het vlak van suïcide en andere risicogedrag zijn mogelijk te verklaren door verschillen in farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen. Bijkomend onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Specifieke bronnen

1 RIZIV. Doeltreffend gebruik van geneesmiddelen: onze maatregelen voor 2022-2023 (laatst aangepast op 20/12/2022).Website RIZIV. Met Omzendbrief – Goed gebruik van de geneesmiddelen – Besparingsmaatregelen geneesmiddelen 2022-2023 (8/12/2022) en Geneesmiddelen – Naar een gezond België (gezondbelgie.be).
2 FAGG. Slaapmiddelen: bevraging van het FAGG toont aan dat meer dan een derde van patiënten tekenen van afhankelijkheid vertoont en meerderheid gebruikt de slaapmiddelen te lang. Bericht van 21/06/2022.

Specialiteitsnamen

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin® (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.