FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Toevoegen van een antipsychoticum aan een antidepressivum bij depressie: vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico

COVID-19: studie toont geen extra risico bij NSAID-gebruikers

COVID-19: bemoedigende resultaten uit real-life studies over bescherming tegen COVID-19 met het Pfizer- en het AstraZeneca-vaccin: met voorzichtigheid te interpreteren

FOCUS

Afbouw van opioïden bij chronische pijn

Dit artikel bespreekt waar men op moet letten bij het afbouwen van opioïden. Er worden praktische afbouwschema's voor morfine, oxycodon, tramadol en fentanyl gegeven.

Semaglutide oraal: eerste orale GLP-1-analoog

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Hoe lees je een RCT? Deel 2: interpretatie van studieresultaten

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- misoprostol (Angusta®)

Nieuwigheden in de oncologie

- gilteritinib (Xospata®▼)
- mogamulizumab (Poteligeo®▼)

Terug op de markt

- ulipristal (Esmya®)

Nieuwe indicaties

- dapagliflozine (Forxiga®)

Nieuwe toedieningsweg

- infliximab s.c. (Remsima® inj. oploss. s.c.)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- salicylzuur (Duofilm®)

- 5-aminolevulinezuur (Effala®)
- beclomethason inhalatiepoeder (Beclophar®)
- magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool (Carbobel®)
- estradiol + progesteron (Duogestan®)
- mesterolon (Proviron®)
- ribavirine (Copegus®)

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications
- Medische noodprogramma's

Nieuws

Deze maand in de Folia

In dit Folia-nummer gaan we uitgebreid in op het afbouwen van opioïden bij chronische (niet-kanker) pijn. Het gebruik van opioïden is in veel landen sterk toegenomen en vormt in de Verenigde Staten, maar ook in Europa, een groot probleem voor de volksgezondheid. Het gaat om verschillende opioïden (morfine, oxycodon, buprenorfine, fentanyl, tramadol,...), die allemaal afhankelijkheid en heel wat ongewenste effecten kunnen veroorzaken. In dit artikel leggen we uit hoe men opioïden kan afbouwen in de praktijk.

Semaglutide is de eerste GLP1-analoog die oraal kan worden toegediend voor de behandeling van type 2-diabetes. De eigenschappen van semaglutide oraal lijken vergelijkbaar met die van injecteerbaar semaglutide en andere GLP1-analogen, met name winst op vlak van glykemiecontrole en gewicht, zonder het risico op hypoglykemie te verergeren, maar ten koste van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. Deze orale vorm bevat een specifieke hulpstof die maakt dat dat de toedieningswijze strikt moet worden nageleefd.

Focus

Afbouw van opioïden bij chronische pijn

Het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn neemt sterk toe, hoewel er weinig wetenschappelijk bewijs is dat ze voordeel bieden bij langdurig gebruik. Er is daarentegen toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn hun analgetisch effect verliezen door tolerantie. Ze kunnen psychische en fysieke afhankelijkheid en potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken. Als men na het overwegen van voor- en nadelen beslist te starten met opioïden, zou men de afbouw al meteen moeten voorzien. Toch blijven sommige patiënten opioïden gebruiken om de onttrekkingsverschijnselen van het stoppen te vermijden. Hoe moet het dan verder?

Dit artikel heeft als doel de huisarts en apotheker enkele **concrete afbouwschema's** (Eng. *tapering schemes*) **voor de meest gebruikte opioïden** aan te reiken **voor patiënten met chronische niet-kankerpijn**, rekening houdend met de Belgische context.

Er wordt een antwoord geformuleerd op de volgende vragen:

1. Waarom opioïden afbouwen?
2. Hoe bouwt men opioïden af bij chronische niet-kankerpijn?
   - Zijn er richtlijnen?
   - Wanneer en bij wie afbouwen?
   - Wat zijn de basisregels voor het afbouwen van opioïden?
   - Hoe snel kan men afbouwen?
   - Wat gebruikt men best bij het afbouwen: een immediate of modified release preparaat?
   - Wat met fentanyl en buprenorfine transdermale pleisters?
   - Wat als men verschillende opioïden naast elkaar gebruikt?
   - Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?
3. Wat zijn praktische afbouwschema's, aangepast aan de Belgische context?
   - Morfine (modified release)
   - Oxycodon (modified release)
   - Tramadol
   - Fentanyl transdermale pleisters

1. Waarom opioïden afbouwen?

Over de voorbije 10 jaar is de toename in gebruik van opioïden in België enorm. Ongeveer 10% van de bevolking gebruikt minstens één van de volgende middelen voor verschillende redenen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde tendens. Gezien de vele ongewenste effecten van opioïden vormt dit een gevaar voor de volksgezondheid.

> In 2017 waren tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters en piritramide goed voor 80% van het totale verbruik van alle, in de apotheek verkochte, terugbetaalde opioïden. De totaal verbruikte hoeveelheid (berekend in miljoen DDD, *defined daily doses*) van deze 5 middelen steeg met 82% in de periode tussen 2006 en 2017. Voornamelijk het verbruik (berekend in miljoen DDD, *defined daily doses*) van tramadol (+ 114%), fentanyl (+ 81%) en oxycodon (+ 248%) kende een zeer sterke toename in die periode, terwijl het gebruik van tilidine (-17%) verminderde en dat van piritramide (+4%) nagenoeg stabiel bleef. Het aantal patiënten dat minstens één van deze middelen gebruikte steeg met 88% tot 1.104.485 verzekerden[1].

De rol van opioïden bij de behandeling van acute pijn en kankerpijn is goed gekend. Deze kennis wordt ten onrechte geëxtrapoleerd naar *chronische niet-kankerpijn*. Onder chronische niet-kankerpijn verstaat men elke pijnlijke conditie die langer dan 3 maanden duurt (persisterend of terugkerend) en niet geassocieerd is met kanker. Dit pijnsyndroom is multifactorieel: biologische, psychologische en sociale factoren spelen een rol in het ontstaan en verloop[5, 10].

Redenen om opioïden bij chronische niet-kankerpijn af te bouwen (Eng. *tapering*):

1. Uit een toenemend aantal *systematic reviews* en aanbevelingen blijkt dat er weinig wetenschappelijk bewijs is dat langdurig gebruik van opioïden (inclusief tramadol) meer voordeel biedt dan andere pijnstilling bij chronische niet-kankerpijn[8, 11, 12]. Er is meer bewijs voor niet-farmacologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, oefentherapie en "*self-management*" (het leren omgaan met pijn)[7, 11, 12].

In januari 2021 verschenen, onder impuls van de *European Pain Federation (EFIC)* en in samenwerking en ondersteuning van 9 andere Europese organisaties, aanbevelingen in verband met het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn. Deze zijn gebaseerd op de meest recente wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen (vanuit systematische reviews van RCT's of van observationele studies) en klinische richtlijnen (onderbouwd door indirecte evidentie, RCT's, case-studies, case-control studies of klinische expertise). De belangrijkste aanbevelingen zijn:
- Optimaliseer eerst de niet-opioïde behandelingen, zoals niet-farmacologische interventies (bv. oefeningen, fysiotherapie, psychologische behandeling) en niet-opioïde analgetica.
- Schrijf geen opioïden voor bij chronische primaire pijnsyndromen (i.e. nociplastische pijn, zoals: migraine, spanningshoofdpijn, prikkelbaredarmsyndroom of fibromyalgie).
- Opioïden zijn geen eerstekeuzebehandeling voor chronische secundaire pijnsyndromen (i.e. nociceptieve en/of neuropathische pijn). Niet-farmacologische behandelingen of niet-opioïde analgetica dragen de voorkeur weg.
- Een proefbehandeling met opioïden wordt aangeraden als de niet-farmacologische behandelingen en niet-opioïde analgetica niet effectief, niet verdragen, gecontra-indiceerd of niet beschikbaar zijn.

2. Er is toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn, vooral in hoge dosissen schadelijk zijn[5]:

   - Het analgetisch effect van opioïden vermindert met de tijd ten gevolge van tolerantie.
   - Dit terwijl ze aanleiding kunnen geven tot psychische en fysieke afhankelijkheid (met mogelijks overdoseringen) en opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.

     Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (*opioid-induced hyperalgesia of OIH*) is een klinisch syndroom waarbij patiënten die langdurig opioiden nemen, gevoeliger worden voor pijn als gevolg van de opioïd-inname. Klinisch wordt opioïd-geïnduceerde hyperalgesie gekarakteriseerd door:
     - een toename in pijnintensiteit over tijd;
     - de uitbreiding van de pijn naar een andere locatie dan de oorspronkelijke pijn;
     - een toename in pijnsensatie voor externe stimuli.

     Voor klinisch onderzoek werden methodes ontwikkeld om hyperalgesie te meten bij patiënten, maar er is tot nog toe geen goede sensorische manier om specifieke opioïd-geïnduceerde hyperalgesie te meten.

   - Ook het risico op andere ongewenste effecten stijgt met toenemende dosissen: slaapapnoe, hypogonadisme, seksuele dysfunctie, immunosuppressie, sedatie, euforie, verhoogd risico op vallen, fracturen, nausea en braken, obstipatie, darmobstructie, respiratoire depressie, orthostatische hypotensie en verhoogde mortaliteit. Ongeveer 80% van de personen die langdurig opioïden gebruiken voor de behandeling van chronische niet-kankerpijn ervaart op zijn minst één ongewenst effect[2].
   - Hoewel er geen exacte cut-off waarde kan bepaald worden, stellen verschillende richtlijnen dat bij een dagelijkse inname van meer dan 90 mg orale morfine (of het dosis-equivalent bij andere opioïden) het risico op ongewenste effecten en schade substantieel toeneemt, zonder dat er bijkomend voordeel is[4, 5, 9]. Dit wil niet zeggen dat er bij lage dosissen geen ongewenste effecten kunnen ontstaan. Het benadrukt eerder dat het geven van hogere dosissen morfine bij een slechte pijncontrole een onjuiste strategie is in de behandeling van chronische niet-kankerpijn.

3. Uit verschillende systematische reviews blijkt 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.[2]

4. Een belangrijk probleem is dat heel wat patiënten hun opioïden wensen verder te gebruiken om de vervelende **onttrekkingsverschijnselen** bij het afbouwen ervan te vermijden (zie meer info). Patiënten zijn ook bang voor ongecontroleerde pijn eens de opioïden gestopt zijn. Dit hoeft echter niet het geval te zijn.

   Onttrekkingsverschijnselen kunnen heel wat vormen aannemen:

De onttrekkingsverschijnselen zijn:
- Zweten
- Loopneus
- Nausea
- Diarree
- Buikkrampen
- Kippenvel
- Gedilateerde pupillen
- Agitatie, tremoren
- Tachycardie
- Angst
- Anhedonie
- Slapeloosheid
- Hunkeren naar opioïden

2. Hoe bouwt men opioïden af bij chronische niet-kankerpijn?

Zijn er richtlijnen?

Er bestaan geen richtlijnen in België en Nederland.[3] In 2016 verscheen vanuit de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) een richtlijn in de Verenigde Staten, gevolgd door een Canadese richtlijn in 2017.[4, 5] *Australian Prescriber* (2019) en *Red Whale* (2020) publiceerden een overzichtsartikel waar afbouwschema's worden voorgesteld om huisartsen te begeleiden in het succesvol afbouwen en stoppen van opioïden bij patiënten met chronische niet-kankerpijn.[2, 7] Door de heterogeniteit tussen interventies om opioïdengebruik te verminderen en de lage kwaliteit van studies hieromtrent, is het niet mogelijk om de effectiviteit van deze interventies, waaronder protocollen om opioïden af te bouwen, te vergelijken.[6] Men baseert zich meestal op de opinie van experten. De hieronder voorgestelde afbouwschema's baseren zich op de bovenvermelde richtlijnen, aangepast aan de Belgische realiteit. Zij vormen geen richtlijn, maar bieden een instrument voor de huisarts om opioïden af te bouwen.
Een afbouwschema is steeds afgestemd op de voorkeur van de patiënt en het vooropgestelde doel: gaat men de dosis verminderen of het opioïd volledig stoppen? Afbouwen vraagt tijd en het verloop is moeilijk voorspelbaar gezien de individuele verschillen tussen patiënten.

Wanneer en bij wie afbouwen?

Men dient afbouwen/stoppen te overwegen in volgende situaties[7]:

- Het vooropgestelde doel bij de start van een opioïdenbehandeling, i.e. vermindering van pijn én verbetering van functioneren, is niet bereikt.
- De onderliggende aandoening is niet meer aanwezig (bv. prothese na heuparthrose).
- De voordelen van opioïden wegen niet op tegen de ongewenste effecten.
- Er is een vermoeden dat de medicatie wordt verkocht of gebruikt door andere personen dan de patiënt.
- De patiënt gebruikt dagelijks meer dan 90 mg morfine (of equivalente dosis) zonder specialistische supervisie. Men mag niet vergeten alle opioïden (inclusief tramadol en codeïne) die een persoon per dag inneemt (i.e. tabletten/capsules, siroop, pleisters) op te tellen om aan een totale dagelijkse dosis te komen.[13]
- De patiënt behoort tot volgende hoog-risicogroepen of heeft volgende aandoeningen:
  - **Absolute contra-indicatie voor het gebruik van opioïden**: zwangere vrouwen, slaapapnoe-syndroom.
  - **Verhoogd risico op toxiciteit**: personen > 65 jaar, slaapapnoe-syndroom, nier- en/of leverinsufficiëntie, polyfarmacie (bv. benzodiazepines).
  - **Verhoogd risico op afhankelijkheid/overdosering**: vroegere overdoseringen, voorgeschiedenis van middelenafhankelijkheid, internering of mentale gezondheidsproblemen.

Men verwijst best door naar een gespecialiseerd centrum indien:

- De patiënt meer dan 300 mg morfine per dag (of equivalente dosissen) gebruikt.
- Bij sterke indicatie van opioïdenafhankelijkheid en misbruik.

Afhankelijkheid wordt gekenmerkt door:
- Tolerantie: men heeft hogere doseringen van een geneesmiddel nodig om hetzelfde gewenste effect te bereiken.
- Onttrekkingsverschijnselen: symptomen ontstaan bij pogingen om de medicatie te verminderen of te stoppen.

Afhankelijkheid werd bij het gebruik van oxycodon al na 1 maand aangetoond in meerdere gevallen. 50% van de patiënten die na 3 maanden nog steeds opioïden nemen, zullen dat na 1 jaar nog doen.[7]
Men dient aan opioïdenafhankelijkheid te denken in de volgende situaties:
- Langdurig gebruik bij chronische niet-kankerpijn.
- Psychiatrische aandoeningen of belangrijke emotionele traumata.
- Persoonlijke en familiale voorgeschiedenis van middelenafhankelijkheid.
- Melding van verloren voorschriften, hogere dosisinname dan afgesproken, vroeger dan verwacht een (dringend) verzoek om een nieuw voorschrift.
- Als de familie zorgen uit i.v.m. het opioïdengebruik.
- Een weigering om het opioïdengebruik te bespreken.
- Shopping voor opioïdenvoorschriften.
- Verminderd sociaal functioneren (i.e. sociale interacties, problemen op het werk).
- Weigering om te worden verwezen naar een specialist om het onderliggende probleem aan te pakken.

Wat zijn de basisregels voor het afbouwen van opioïden?

- **Check de motivatie.** Vóór de afbouw dient men voldoende tijd te nemen om de verwachtingen van de patiënten te exploreren. De beslissing om te stoppen met opioïden moet gedragen worden door de patiënt. De arts heeft een ondersteunende rol door middel van een goede opvolging en een zorgvuldig opgesteld (niet-opioïd) pijnmanagementplan.[2, 5] Als dit niet zo is, is de kans op succes gering.
- **Werk waar mogelijk multidisciplinair.** Er is aangetoond dat goed gecoördineerde multidisciplinaire samenwerking tussen patiënt, huisarts, apotheker, psycholoog, kinesist en pijnspecialist de ernst van de pijn vermindert en eventuele depressieve klachten verbetert.[2, 5]
- **Regelmatige opvolging is nodig.** Afhankelijk van de vooruitgang, het optreden van onttrekkingsverschijnselen en de individuele omstandigheden kan het nodig zijn de afbouwsnelheid te vertragen, aan te houden of de afbouw te pauzeren voor een bepaalde tijd.
- **Realistische tussendoelen stellen is van belang.** Afbouwen is succesvol zolang de patiënt vooruitgang maakt, m.a.w. het vooropgestelde tussendoel bereikt (bv. de patiënt heeft de volgende dosisvermindering in het afbouwschema goed verdragen zonder functioneel verlies of zelfs winst). Dit wordt individueel bepaald. Het is van belang te benadrukken dat het niet bereiken van het doel geen falen is, maar deel uitmaakt van het proces en noopt tot een herevaluatie van het afbouwschema. De slaagkans is groter wanneer er, naast professionele ondersteuning, ook steun is van familie en vrienden.
- **Afbouwen vraagt tijd en geduld.** Het volledig stoppen van een opioïd kan voor sommige patiënten onmogelijk zijn, maar elke dosisreductie kan voordelig zijn. Stoppen hoeft dus niet altijd het einddoel te zijn. Als de omstandigheden voor verdere afbouw niet ideaal zijn, kan men het *schema pauzeren en op een later tijdstip hervatten*. Motivatie staat hier centraal.
- **Verwacht onttrekkingsverschijnselen en bereid de patiënt hierop voor.** *Hoe trager men afbouwt, hoe minder, maar ze zijn steeds mogelijk.* Aanpassing van de afbouwsnelheid dient dan overwogen te worden. Zie ook onder "Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?".
- **Toegenomen pijn en hyperalgesie.** *Afbouw* kan leiden tot een tijdelijke toename in pijn en tot hyperalgesie. Het is van belang dat de huisarts of apotheker benadrukt dat deze symptomen in de meeste gevallen verbeteren over 1 à 2 weken. Het is voornamelijk bij personen die langdurig opioïden gebruiken en een opioïdafhankelijkheid hebben ontwikkeld, dat ze soms weken tot maanden kunnen aanhouden.
- **Bij twijfel, vraag het advies van een pijnspecialist.**
- **Gebruik duidelijke afbouwschema's en doseerdozen, in samenwerking tussen arts en apotheker.**

Welke afbouwsnelheid moet men kiezen?

Er is geen goede wetenschappelijke onderbouwing voor de optimale afbouwsnelheid.[2, 5] Bij voorkeur moet het afbouwen traag genoeg verlopen om onttrekkingsverschijnselen te minimaliseren: des te trager naarmate men het opioïd langer neemt en de gebruikte doses hoger zijn.

Verschillende richtlijnen geven uiteenlopende waarden qua afbouw in tijd en percentage van de dosis die wordt afgebouwd.[2, 4, 5, 6] Hier baseren we ons voornamelijk op *The Opioid Taper Decision Tool* die gebaseerd is op de *CDC richtlijn* (2016).[6] In het algemeen spreekt men van de "*slowest taper"*, de *"slower taper*", de "*faster taper"* en de "*rapid taper*".

Tabel: Overzicht van de verschillende mogelijke afbouwsnelheden

SLOWEST	SLOWER	FASTER	RAPID
Afbouwschema over jaren	Afbouwschema over maanden tot jaren	Afbouwschema over weken	Afbouwschema over dagen
Verminder met 2 tot 10% van de startdosis elke 4 tot 8 weken	Verminder met **5 tot 20%** van de startdosis **elke 4 weken**	Verminder met **10 tot 20%** van de startdosis **elke week**	Verminder eerst met **20 tot 50% van de startdosis**, verminder **daarna met 10 tot 20% elke dag**.
Overweeg dit schema bij patiënten die al jaren op hoge dosissen langwerkende opioïden staan.	**Dit is het meest gebruikte afbouwschema.**	Men kan dit schema toepassen **als de periode van het gebruik van opioïden korter is dan 3 maanden**, of, als het doel van een opioïden **proefbehandeling (zie + meer info)** niet wordt bereikt.	Dit schema kan nodig zijn bij het optreden van ernstige ongewenste effecten, bv. overdosering. Gezien het hoger risico op onttrekkingsverschijnselen, gebeurt dit best **onder specialistische supervisie**.

Alhoewel het niet het doel is van dit artikel, wat uitleg over de **proefbehandeling met opioïden**. 'Opioids Aware', ontwikkeld door *the Royal College of Anaesthetists* in het Verenigd Koninkrijk, stelt als **proefbehandeling** met opioïden bij pijn het volgende voor:

- Bespreek duidelijk welke duidelijke, beoordeelbare pijnreductie en functioneel doel (bv. verbeterde slaap, hervatten van werk, etc.) men wil bereiken bij het opstarten van opioïden.
- Als de pijn continu is, behandel 1 à 2 weken; is de pijn intermittent, dan moet de proefbehandeling lang genoeg zijn om 2 à 3 episodes van pijn te behandelen.
- Gebruik een kortwerkend preparaat, met vaste dosering van 5 à 10 mg morfine (of equivalent).
- Als een enkele dosis van 20 mg *immediate release* morfine geen pijnreductie geeft, dan zullen opioïden op langere termijn waarschijnlijk geen gunstig effect hebben.
- Evalueer regelmatig, met focus op ongewenste effecten, de afgesproken doelstellingen en de exacte timing van de dosisinname.
- Is er geen of minder dan 30% verbetering, dan zal een langdurige opioïdenbehandeling waarschijnlijk niet effectief zijn.
- Is er een verbetering in pijn, dan moet dit afgewogen worden ten opzichte van de vooropgestelde functionele doelstelling en de ongewenste effecten.
- Men houdt dit zorgvuldig bij in het dossier.

Wat gebruikt men best bij het afbouwen: immediate of modified release preparaten?

De CDC en Canadese richtlijnen stellen: **orale opioïden met normale *(immediate)* afgifte worden best zoveel mogelijk vervangen door (orale) preparaten met verlengde afgifte** (***modified release*, MR)** in een vast doseringsschema, omdat dit de doseringen vermindert tot 1 à 2 maal per dag, evenals de psychologische focus.[5] Patiënten kunnen hier weigerachtig tegenover staan, want kortwerkende opioïden geven een sneller effect en geven daardoor een gevoel van controle over de ervaren pijn. Het (onregelmatig) gebruik van kortwerkende opioïden geeft continue schommelingen van de plasmawaarden waardoor ze meer onttrekkingsverschijnselen geven en het afbouwproces vertragen.[5]

Preparaten met normale afgifte **kunnen wel overwogen worden op het einde van een afbouwschema** wanneer de *modified release* preparaten op hun laagst beschikbare dosis worden gebruikt, maar de stap naar volledig stoppen voor de patiënt te groot is. MR tabletten zijn immers niet deelbaar.

In de schema's die in dit Folia-artikel worden aangeboden, werd bij consensus en in overeenkomst met de CDC en Canadese richtlijnen beslist om bij de afbouw over te schakelen naar modified release (MR) preparaten omwille van de beheersbaarheid. De inname wordt op die manier beperkt tot 2 giften om de 12 uur, wat de afbouw minder complex maakt en minder fluctuaties in de plasmaspiegel geeft. De kans op een eventueel "flash" effect (een kortstondig gevoel van genot dat de patiënt soms ervaart kort na de inname van het opioïd) wordt hierdoor verminderd.
Er bestaat voorlopig weinig wetenschappelijke onderbouwing voor het wisselen van normale naar verlengde afgifte. De vermelde richtlijnen baseren zich op expert opinies, maar opinies kunnen verschillen.[5]
In de recent verschenen "Handreiking afbouw opioïden" van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) (maart 2021) worden zowel afbouwschema's aangeboden voor opioïdpreparaten met normale (IR) en verlengde afgifte (MR). De keuze tussen die twee wordt bepaald door de reden van afbouwen, de aan- of afwezigheid van pijn, de dosis en duur van het gebruik, eventuele comorbiditeit en de voorkeur van de patiënt.[14]

Wat met fentanyl en buprenorfine transdermale pleisters?

Fentanyl pleisters

Bij het afbouwen van fentanyl bouwt men best af tot de laagst beschikbare sterkte, zijnde 12,5 µg/uur. Er zijn in België voldoende verschillende commerciële preparaten beschikbaar om een *slower taper* methode te kunnen toepassen, waarbij men per stap tussen de 5 à 20% kan afbouwen.
Eens de laagste pleisterdosis (12,5 µg/uur) bereikt is, kan men overschakelen via een opioïdrotatie naar een oraal *modified release* opioïdenpreparaat, bv. oxycodon. Voor een concreet afbouwschema, zie fentanyl transdermale pleisters. Men kan voor opioïdrotatie gebruik maken van de equivalentielijst (**Tabellen 8a en 8b in het Repertorium**), eventueel met advies van een pijnspecialist.

Buprenorfine pleisters

Voor de afbouw van buprenorfine pleisters ligt de situatie moeilijker. Als men de *slower taper* methode wil toepassen, zijn er geen tussenliggende commerciële combinaties voorhanden om de dosisreductie per stap tussen de 5 à 20% te houden (bv. tussen 70 en 52,5 µg/1u en tussen 52,5 en 35 µg/1u). In het buitenland zijn er pleisters met gereguleerde afgifte voor 7 dagen beschikbaar in lagere dosissen (5, 10, 15 en 20 µg/u), wat de afbouw volgens een slower taper methode wel mogelijk zou maken. **Dit is dus niet het geval in België.** Daarom **is het BCFI van oordeel dat de afbouw van buprenorfine pleisters beter gebeurt via een pijnspecialist, waar betere opvolging mogelijk is, en niet op eerste lijn.**

In de praktijk van de palliatieve zorg en in sommige pijnklinieken worden de pleisters soms *off-label* verknipt, om zo geleidelijke tussenstappen (in opbouw, maar ook in afbouw) mogelijk te maken. De SKP's en richtlijnen raden dit echter af. Zie verder onder "**+ meer info**".

Het roteren van een buprenorfinepleister naar een oraal *modified release* preparaat, is (gezien de hogere dosissen) niet zonder risico, waardoor dit beter begeleid wordt door een specialist.

De huidige buprenorfine- en fentanylpleisters zijn matrixpleisters, waardoor galenisch gezien, verknippen mogelijk is (in tegenstelling tot pleisters van het reservoir-type).[14]
In de "Handreiking afbouw opioïden" van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM maart 2021) wordt vermeld dat buprenorfine- en fentanylpleisters kunnen verknipt worden om geleidelijk af te bouwen. Ook het IVM meldt dat wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt. In Nederland zijn echter lager gedoseerde preparaten beschikbaar met tussenliggende concentraties. Men zou in België pleisters in 4 of in 8 moeten verknippen om geleidelijke afbouw mogelijk te maken, waarbij exacte dosering niet meer kan gegarandeerd worden. Er is bovendien onduidelijkheid over wat men moet doen met de resterende delen van de pleister. Mag men die bewaren om opnieuw te gebruiken (en zo ja, waar en hoe lang) of moeten ze weggegooid worden?
Als het verknippen toch gebeurt zit men in een grijze zone, zowel medico-legaal (off-label) als medisch (risico's, garantie van correcte dosering?).

Omwille van de verschillende onduidelijkheden en het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing werd daarom bij consensus beslist om het verknippen van de pleisters niet aan te bevelen, en voor de afbouw van buprenorfinepleisters te verwijzen naar een pijnspecialist. Voor de afbouw van fentanyl wordt een schema aangereikt, waar men bij de lagere dosissen een opioïdrotatie uitvoert (zie Fentanyl transdermale pleisters).

Wat als men verschillende opioïden naast elkaar gebruikt?

Als de patiënt **verschillende opioïden** naast elkaar neemt, kan men **elk opioïd apart afbouwen of** kan men **switchen naar één oraal *modified release* preparaat**. Het is in dit laatste geval van belang de totale dagelijkse morfine-equivalente dosis te berekenen, gebruik makend van de opioïdrotatietabellen (bv. zie Repertorium: **Tabellen 8a en 8b**). Het voordeel is dat de doseringsschema's vereenvoudigd worden. Wat men kiest, wordt bepaald door de ervaring en voorkeur van de patiënt: zo kan men eerst dat opioïd afbouwen waar de patiënt het minst voordeel bij ervaart. Dit kan gemakkelijker afgebouwd worden en een angstigere patiënt vertrouwen geven in de goede afloop ervan.[5]

Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?

Gedurende de afbouw kunnen onttrekkingsverschijnselen ontstaan of een tijdelijke toename van de pijn. Meestal verdwijnen de onttrekkingsverschijnselen binnen 1 tot 2 weken, maar bij langdurig (meerdere maanden tot jaren) gebruik kunnen ze soms weken tot maanden aanhouden.[2] Eventueel kan paracetamol of een NSAID kortstondig toegevoegd (of de dosis ervan verhoogd) worden als niet-opioïd. Indien een afbouwstap niet wordt verdragen, pauzeert men best op de vorige dosis van het afbouwschema tot de patiënt weer klaar is om af te bouwen. Eventueel aan een trager tempo. **Men mag zeker niet de opioïden terug opbouwen boven de vorige stap.**
Het gebruik van bijkomende medicatie voor het optreden van ernstigere onttrekkingsverschijnselen kan in sommige gevallen nodig zijn.

> Clonidine (Catapressan®, zie Repertorium 1.1.2.), 0,15 tot 0,60 mg/dag in 2 à 3 doses peroraal, vermindert de onttrekkingsverschijnselen door de sympathische activiteit te verminderen (*off-label*). Het heeft ook een analgetische werking.[2] De voornaamste bijwerkingen zijn sedatie, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie en *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling. Is dit niet voldoende, dan dient het advies van een pijnspecialist te worden gevraagd. In een gespecialiseerde setting worden soms ook tijdelijk laag-gedoseerde anxiolytica of antipsychotica gebruikt in de laatste afbouwstap.

3. Wat zijn praktische afbouwschema's, aangepast aan de Belgische context?

Als men bovenstaande afbouwschema's probeert toe te passen binnen de Belgische context (situatie maart 2021), wordt men snel geconfronteerd met het feit dat niet voor elke doseringsstap in de schema's een commercieel *modified release* preparaat in België beschikbaar is, wat het afbouwen volgens de beschikbare richtlijnen bemoeilijkt.

Om toch een concreet werkinstrument voor de arts en apotheker aan te bieden, worden hier enkele vereenvoudigde schema's voorgesteld die deze richtlijnen zo veel mogelijk benaderen, i.e. voor morfine MR, oxycodon MR, tramadol MR en fentanyl TD. Ze werden gereviseerd door verschillende pijnexperten in België. Zij vormen een houvast, maar zijn geen richtlijn.

Gebruiksaanwijzing bij de tabellen:

- Zoek in de derde kolom de dagelijkse dosis die de patiënt momenteel neemt; dit is het startpunt van zijn/haar afbouwschema.
- In de tussenstappen is ernaar gestreefd de **dosisreducties zoveel mogelijk binnen de grens van 5 tot 20%** te houden, zoals in het *slower taper* systeem.
- Er is gekozen om **enkel *modified release*** preparaten te gebruiken tijdens de afbouw. Zoals hoger vermeld, kan dit ook anders, maar het maakt de afbouw complexer.
- Er werd voor de orale vormen **gewerkt** met **een dosering in 2 giften per dag**, zodat de dosis over 24 uur zo gelijk mogelijk is en er minder fluctuaties in de plasmaspiegel zijn. Uitzondering hierop is tramadol: er bestaat een preparaat dat 1 maal per 24 uur kan ingenomen worden (Tramium®). Om de dosisreductie binnen de 5 à 20% te houden, kan dit preparaat gebruikt worden of dient men bij sommige tussenstappen een verschillende dosis te geven 's ochtends en 's avonds. Er wordt dan geopteerd om de hoogste dosering 's avonds te gebruiken, om een optimale nachtrust te kunnen garanderen.
- **Elke situatie dient individueel beoordeeld te worden.** Tussenstappen kunnen al dan niet overgeslagen worden, maar de dosisreductie wordt dan wel meer dan 20%. Er kan gepauzeerd worden. Het is belangrijk elke stap grondig met de patiënt door te nemen. Het combineren van een *modified release* preparaat en een *immediate release* preparaat is af te raden.
- Gezien de complexiteit wordt aangeraden dat de arts en de apotheker overleggen en **weekmedicatiedozen** gebruiken. Dit laat ook toe het aantal beschikbare tabletten zo efficiënt mogelijk te gebruiken en de kostprijs te drukken.
- **Bij de *modified release* preparaten van morfine** zijn er geen preparaten van 5 mg beschikbaar. Dit maakt geleidelijke reductie bij lagere doseringen moeilijker. Er is daarom gekozen om **vanaf 80 mg morfine een opioïdrotatie door te voeren naar oxycodon MR**, omdat daarbij meerdere *modified release* doseringen mogelijk zijn, waardoor de 5 à 20 % reductie kan aangehouden worden.
- **Fentanyl transdermale pleisters** worden geroteerd **naar oxycodon MR, eens de laagste dosering in pleistervorm bereikt is** (zie

hoger).

- Om de stap van 2x 5 mg naar 5 mg oxycodon MR mogelijk te maken, **wordt het doseringsinterval van 12 u naar 24 u vergroot. Eventueel zijn hier tussenstappen mogelijk**: 5 mg oxycodon MR om de 14 uur, 16 uur, 18 uur, 20 uur, 22 uur. De duur van deze tussenstappen kan met de patiënt besproken worden. **Eens men naar minder dan 5 mg oxycodon MR over 24 uur zou afbouwen, kan gestopt worden met het preparaat.** Voldoende opvolging is hier nodig, want de stap naar het volledig stoppen kan psychologisch moeilijk zijn.

Morfine MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Morfine MR (PO)	200	08:00 20:00	100 100	
4 weken		180	08:00 20:00	60 + 30 60 + 30	
4 weken		160	08:00 20:00	60 + 10 + 10 60 + 10 + 10	
4 weken		140	08:00 20:00	60 + 10 60 + 10	
4 weken		120	08:00 20:00	60 60	
4 weken		100	08:00 20:00	30 + 10 + 10 30 + 10 + 10	
4 weken		80	08:00 20:00	30 + 10 30 + 10	
4 weken	**Oxycodon MR (PO)***	50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	50 mg/d oxycodon komt overeen met 75 mg/d morfine
4 weken		40	08:00 20:00	20 20	
4 weken		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 weken		20	08:00 20:00	10 10	
4 weken		10	08:00 20:00	5 5	
4 weken		5	08:00	5	

*** Er wordt geroteerd naar oxycodon omdat er bij dit preparaat meer commercieel beschikbare preparaten zijn die kleinere tussenstappen mogelijk maken. Men kan evenwel verder met morfine MR preparaten afbouwen, maar de 5-20% dosisreductie zal niet kunnen gehandhaafd worden, bv. bij de overgang van 80 naar 60 mg morfine MR.**

Oxycodon MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Oxycodon MR (PO)	**100**	08:00 20:00	40 + 10 40 + 10	
4 weken		**90**	08:00 20:00	40 + 5 40 + 5	
4 weken		**80**	08:00 20:00	40 40	
4 weken		**70**	08:00 20:00	20 + 10 + 5 20 + 10 + 5	
4 weken		**60**	08:00 20:00	20 + 10 20 + 10	
4 weken		**50**	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	

4 weken		**40**	08:00 20:00	20 20	
4 weken		**30**	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 weken		**20**	08:00 20:00	10 10	
4 weken		**10**	08:00 20:00	5 5	
4 weken		**5**	08:00	5	

Tramadol MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Tramadol MR (PO)	400	08:00 20:00	200 200	Alternatief: Tramium® capsules 2x200 mg 1x/dag
4 weken		350	08:00 20:00	150 200	Alternatief: Tramium® 150+200 mg capsules 1x/dag
4 weken		300	08:00 20:00	150 150	Alternatief: Tramium® capsules 2x150 mg 1x/dag
4 weken		250	08:00 20:00	100 150	Alternatief : Tramium® capsules 100+150mg 1x/d
4 weken		200	08:00 20:00	100 100	Alternatief: Tramium® capsules 200 mg 1x/dag
4 weken		150	08:00 20:00	50 100	Alternatief : Tramium® capsules 150 mg 1x/d
4 weken		100	08:00 20:00	50 50	Alternatief: Tramium® capsules 100 mg 1x/dag
4 weken		50	20:00	50	

Fentanyl transdermale pleisters

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/72 uur)	Tijdstip inname (TD om de 72u, PO 2x/d)	Commercieel beschikbare preparaten (µg/u)	Opmerkingen
4 weken	**Fentanyl (TD)**	100	08:00	100	
4 weken		87.5	08:00	75 + 12,5	
4 weken		75	08:00	75	
4 weken		62.5	08:00	50 + 12,5	
4 weken		50	08:00	50	
4 weken		37.5	08:00	25 + 12,5	
4 weken		25	08:00	25	
4 weken		12.5	08:00	12,5	

4 weken	**Oxycodon MR (PO)**	20	08:00 20.00	10 10	Fentanyl 12,5 µg/u komt overeen met 20 mg Oxycodon MR
4 weken		10	08:00 20.00	5 5	
4 weken		5	08:00	5	

Bronnen

1 RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. Bron: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf

2 NPS Medicinewise. 5 steps to tapering opioids for patients with chronic non-cancer pain. January 2020. Bronhttps://www.nps.org.au/news/5-steps-to-tapering-opioids

3 Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Opioïden – voorschrijvers en apothekers. E-learning. Laatst geraadpleegd: 27 oktober 2020.

4 Dowell D et al. CDC Guideline for Prescribing opioids for chronic pain – United States 2016. JAMA 2016; 315(15): 1624-1645. DOI: 10.1001/jama.2016.1464

5 Murphy L et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: evidence, practical advice and frequently asked questions. CPJ/RCP March/april 2018, vol 151, no. 2. DOI: 10.1177/1715163518754918

6 Frank JW et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy, a systematic review. Ann Intern Med 2017; 167:181-191. DOI: 10.7326/M17-0598

7 Red Whale. Chronic pain: opiates. Bron:www.gpcpd.com (laatst geraadpleegd op 4 januari 2021)

8 Stannard C. Where now for opioids in chronic pain. Drugs and Therapeutics bulletin 2018; 56 (10): 118-22

9 Busse JW et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017; 189: E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363

10 World Health Organisation. ICD-11. Bron:https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053 (laatst geraadpleegd op 31 maart 2021).

11 Häuser W et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain 2021; 00: 1-20. DOI: 10.1002/ejp.1736

12 Krcevski-Škvarc N et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 2: special situations. Eur J Pain. 2021;00:1-17. DOI: 10.1002/ejp.1744 DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8

13 Darnall BD et al. International Stakeholder Community of Pain Experts and Leaders Call for an Urgent Action on Forced Opioid Tapering. Pain Med 2019;20 (3): 429-433. DOI: 10.1093/pm/pny228.

14 Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Handreiking afbouw opioïden. IVM, maart 2021. Bronhttps://www.medicijngebruik.nl/over-ivm/nieuws/4650/handreiking-zorgverleners-voor-afbouw-opioiden-beschikbaar (laatst geraadpleegd op 03 juni 2021)

Focus

Semaglutide oraal: eerste orale GLP-1-analoog

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is de eerste GLP-1-analoog die via orale weg wordt toegediend. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van type 2-diabetes, als aanvulling op levensstijlaanpassingen, wanneer metformine in monotherapie ontoereikend is.

- Semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo **voor de glykemiecontrole** bij type 2-diabetespatiënten, ongeacht de duur van de diabetes, de aanwezigheid van complicaties en de combinatie of niet met andere diabetesbehandelingen. De glykemiecontrole met semaglutide oraal is vergelijkbaar met de glykemiecontrole met injecteerbaar semaglutide of met injecteerbaar liraglutide, een andere GLP-1-analoog. Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn op vlak van glykemiecontrole tussen semaglutide oraal en andere hypoglykemiërende geneesmiddelen (behalve misschien een licht superieur effect van semaglutide oraal ten opzichte van sitagliptine, een DPP-4-inhibitor).
- Semaglutide oraal geeft significante winst op het **gewicht**, zowel ten opzichte van placebo als vergeleken met sitagliptine en zelfs liraglutide.
- De **cardiovasculaire veiligheid** van semaglutide oraal is aangetoond, maar men ziet geen vermindering van de cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, in tegenstelling tot sommige andere injecteerbare GLP-1-analogen.
- De **ongewenste effecten** van semaglutide oraal zijn vergelijkbaar met deze van de andere (injecteerbare) GLP-1-analogen en grotendeels van gastro-intestinale aard. Het bij injecteerbaar semaglutide opgemerkte risico van diabetische retinopathie, lijkt zich ook te bevestigen voor semaglutide oraal. Door de aanwezigheid van natriumsalcaprozaat (de hulpstof die de orale toediening mogelijk maakt) is een nauwgezette naleving van de wijze van inname van de orale vorm vereist om een vermindering van de hypoglykemiërende werkzaamheid en/of bijkomende risico's te vermijden. De patiënt moet het geneesmiddel op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml), en minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen.

Het BCFI is van mening dat de informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname essentieel zijn om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid van semaglutide oraal te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is recent beschikbaar gekomen op de Belgische markt (maar momenteel uitsluitend verkrijgbaar via parallelle distributie en voor ziekenhuisgebruik): het is het eerste geneesmiddel uit de klasse van de GLP-1-analogen dat oraal wordt toegediend. Volgens de SKP is semaglutide oraal geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes, als monotherapie, wanneer metformine ongeschikt wordt geacht, of in combinatie met andere hypoglykemiërende geneesmiddelen. Het is beschikbaar in de vorm van tabletten van 3, 7 en 14 mg. De aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 3 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen, gevolgd door 7 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen. Indien nodig kan de dosering verhoogd worden naar maximum 14 mg eenmaal daags.[1]

- De GLP-1-analogen waren tot dusver uitsluitend beschikbaar voor subcutane injectie, met een toedieningsfrequentie variërend van 1 tot 2 injecties dagelijks tot 1 injectie wekelijks, naargelang de molecule.
- Ten opzichte van placebo geven zij winst op de glykemiecontrole en op het gewicht, zonder risico van hypoglykemie, maar met een verhoogd risico van gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Sommige GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide en, minder uitgesproken, injecteerbaar semaglutide) hebben, ten opzichte van placebo, een gunstig effect getoond op een gecombineerd eindpunt van al dan niet fatale cardiovasculaire events in een populatie van diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico (zie Folia van mei 2019 en december 2019). De oorzaak van deze verschillen tussen moleculen uit dezelfde klasse op deze klinische eindpunten zijn niet duidelijk. Het zou kunnen gaan om specifieke eigenschappen van de verschillende geneesmiddelen, van de geïncludeerde patiënten in de klinische studies die deze eindpunten onderzochten, of van het design van de verschillende studies[2].

Natriumsalcaprozaat, een nieuwe hulpstof

Semaglutide bestaat al in injecteerbare vorm (specialiteit Ozempic®), die 1x/week wordt toegediend. De toediening van semaglutide via orale weg wordt mogelijk gemaakt door de toevoeging van natriumsalcaprozaat (of SNAC voor *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*), dat de proteolytische afbraak van de molecule in de maag voorkomt en de passage doorheen het maagslijmvlies

bevordert[3]. Semaglutide oraal is het eerste in de Europese Unie goedgekeurde geneesmiddel waarin deze hulpstof gebruikt wordt[4]. Bepaalde eigenschappen van natriumsalcaprozaat kunnen mogelijk het veilige gebruik ervan beperken[5] (zie verder, Veiligheid). Elke tablet, ongeacht de dosering van semaglutide, bevat dezelfde dosis van de hulpstof. Wegens de mogelijke risico's te wijten aan de hulpstof wordt aanbevolen een dosis van 14 mg niet in te nemen als 2 tabletten van 7 mg[5]. De aanwezigheid van voedsel en/of een te grote hoeveelheid water in de maag vermindert de absorptie van semaglutide oraal. Daarom moet de patiënt semaglutide oraal op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml) en hierna minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen[3]. Het niet naleven van deze strikte wijze van inname kan mogelijk invloed hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide oraal.[5]

Winst op de glykemiecontrole en op het gewicht, maar geen bewijs van winst op klinische eindpunten

Het PIONEER-programma

Semaglutide oraal werd onderzocht in een reeks klinische studies (PIONEER-programma), in verschillende klinische settings, maar grotendeels met een intermediair primair eindpunt: de glykemiecontrole[3]. Het effect op het gewicht wordt als secundair eindpunt beoordeeld. Slechts één studie, PIONEER 6 [6], onderzocht semaglutide oraal op klinische eindpunten, ten opzichte van placebo, bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. Het gaat om een cardiovasculaire veiligheidsstudie. Er loopt nog een studie, die semaglutide oraal met placebo vergelijkt voor de preventie van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (SOUL trial), maar de resultaten ervan worden niet vóór 2024 verwacht[3]. De studies die semaglutide oraal met placebo (PIONEER 1, 5 en 8 + cardiovasculaire veiligheidsstudie PIONEER 6)[3], met sitagliptine (PIONEER 3)[3,7] en met liraglutide (PIONEER 4)[3,8] vergelijken, zijn dubbelblinde RCT's. De andere studies van het PIONEER-programma zijn "open-label" RCT's, wat een verhoogd risico op bias met zich meebrengt.

- De studieduur bedroeg meestal 26 weken, met uitzondering van de cardiovasculaire veiligheidsstudie (PIONEER 6), met een duur van 16 maanden, en de PIONEER 7-studie, met een duur van 1 jaar. In het PIONEER-programma werden in totaal iets minder dan 10 000 patiënten geïncludeerd[3].
- Semaglutide oraal, in verschillende sterktes (3, 7 en 14 mg), werd in dubbelblinde RCT's vergeleken met:
  - placebo, in monotherapie (PIONEER 1) of als "add-on" behandeling (PIONEER 5, 6 en 8) bij patiënten met lang bestaande diabetes (in PIONEER 8 gebruikten alle patiënten insuline, in PIONEER 5 hadden de patiënten matige chronische nierinsufficiëntie en in PIONEER 6 [3] hadden de patiënten een bestaande cardiovasculaire aandoening, chronische nierinsufficiëntie of cardiovasculaire risicofactoren).
  - de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 3) als "add-on" behandeling (1 of 2 orale antidiabetica (OAD's))[7]
  - de GLP-1-analoog liraglutide (PIONEER 4) als "add-on" behandeling (1 of 2 OAD's)[8]
- Semaglutide oraal werd eveneens vergeleken in "open-label" RCT's (de patiënt weet dus welk geneesmiddel hij neemt) met[3]:
  - de SGLT2-inhibitor empagliflozine (PIONEER 2) als "add-on" behandeling (1 of 2 OAD's)
  - de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 7) als « add-on » behandeling (flexibele doses van semaglutide oraal naargelang de glykemiecontrole en de tolerantie)
- Semaglutide oraal werd, uitsluitend in Japanse populaties, in "open-label" RCT's, ook vergeleken met 2 GLP-1-analogen liraglutide (PIONEER 9) en dulaglutide (PIONEER 10)[3]
- Semaglutide oraal werd, buiten het PIONEER-programma, vergeleken met injecteerbaar semaglutide in een "open-label" fase-2 studie ("dose-finding")[9].

Werkzaamheid van semaglutide oraal

Glykemiecontrole

- Ten opzichte van placebo (PIONEER 1, 5, 6 en 8): semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo en leidt tot een bijkomende reductie van HbA1c met ongeveer 1%[3].
- Ten opzichte van de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 3 en 7):
  - In de dubbelblinde RCT PIONEER 3 bedraagt het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal (14 mg/d) 0,5%. Wanneer men op het vlak van glykemiecontrole een voordeel van een behandeling ten opzichte van een andere behandeling wenst aan te tonen, beschouwt men het verschil in HbA1c als klinisch relevant vanaf 0,5%[7].
  - In de RCT PIONEER 7, een "open-label" studie, varieerde de dosis van semaglutide oraal (op het einde van de studie nam ongeveer 60% van de patiënten 14 mg/d en 30% 7 mg/d). De studie toont statistisch significante winst aan in het voordeel van semaglutide oraal (hoger percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c < 7% bereikt)[3]. Door het open-label karakter van deze studie zijn de resultaten minder betrouwbaar.

- Ten opzichte van de GLP-1-analoog liraglutide (PIONEER 4): er is geen verschil tussen semaglutide oraal 14 mg per dag en de GLP-1-analoog liraglutide 1,8 mg/d subcutaan[8].
- Ten opzichte van de SGLT2-inhibitor empagliflozine (PIONEER 2): de hypoglykemiërende werkzaamheid van semaglutide oraal is niet duidelijk superieur ten opzichte van deze van empagliflozine. Het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal 14 mg/d ten opzichte van empagliflozine 25 mg/d is kleiner dan 0,5% en het "open-label" karakter van deze studie rechtvaardigt enig voorbehoud bij de interpretatie ervan[3].
- Ten opzichte van injecteerbaar semaglutide: dose-finding fase-2-studie ("open-label" RCT): er is geen verschil in glykemiecontrole tussen injecteerbaar semaglutide 1 mg/week en semaglutide oraal 20 en 40 mg/d. Er is geen vergelijking beschikbaar met semaglutide oraal 14 mg/d .

- Ten opzichte van placebo geeft semaglutide oraal statistisch significante en klinisch relevante winst op de glykemiecontrole, zowel in monotherapie bij patiënten met pas ontdekte diabetes (PIONEER 1) als in « add-on » behandeling bij patiënten met lang bestaande diabetes (+/- 15 jaar) en met complicaties (cardiovasculaire aandoeningen, chronische nierinsufficiëntie) of met hoog cardiovasculair risico (PIONEER 5, 6 en 8). Het voordeel is evenredig met de onderzochte dosis en het meest uitgesproken voor de dosis van 14 mg/d: reductie in HbA1c van ongeveer 1%. In de cardiovasculaire veiligheidsstudie (PIONEER 6) was de glykemiecontrole niet het primaire eindpunt.
- In de dubbelblinde RCT PIONEER 3 zag men na 26 weken enkel voor de doses van 7 en 14 mg/d een statistisch significant voordeel van semaglutide oraal ten opzichte van de DPP-4-inhibitor sitagliptine 100 mg/d (verschil in HbA1c van respectievelijk 0,2 en 0,5 %; een verschil van 0,2% wordt niet als klinisch relevant beschouwd). Ook in de « open-label » studie PIONEER 7 werd semaglutide oraal vergeleken met sitagliptine 100 mg/d. De dosis van semaglutide oraal varieerde afhankelijk van de glykemische respons van de patiënt en de klinische tolerantie. Op het einde van de studie (52 weken) nam ongeveer 60% van de patiënten 14 mg/d en 30% 7 mg/d. Het primaire eindpunt was niet het verschil in HbA1c, maar het percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c < 7% bereikte na 52 weken. Semaglutide oraal was significant doeltreffender dan sitagliptine voor dit eindpunt (OR = 4,4; 95% BI: 2,89 tot 6,70; p < 0,0001).
- Ten opzichte van de GLP-1-analoog liraglutide 1,8 mg/d in subcutane injectie (PIONEER 4) was er geen significant verschil met semaglutide 14 mg/d (estimated treatment difference [ETD]: −0,1%; 95% BI −0,3 tot 0,0; p < 0,0001).
- Ten opzichte van empagliflozine 25 mg/d (« open-label » RCT PIONEER 2) is het verschil in HbA1c statistisch significant, in het voordeel van semaglutide oraal 14 mg/d (estimated treatment difference [ETD]: -0,4%; 95%BI: -0,6% tot -0,3%; p < 0,0001). Wanneer men op het vlak van glykemiecontrole een voordeel van een behandeling ten opzichte van een andere behandeling wenst aan te tonen, beschouwt men het verschil in HbA1c als klinisch relevant vanaf 0,5%.
- In de dose-finding fase 2-studie werd semaglutide oraal (doses van 2,5 - 5 - 10 - 20 en 40 mg/d) vergeleken met placebo en met injecteerbaar semaglutide 1 mg/week. Er was geen significant verschil tussen injecteerbaar semaglutide en de hoogste doses van semaglutide oraal (20 en 40 mg/d).
- We houden geen rekening met de resultaten van de studies PIONEER 9 en 10 die bij een uitsluitend Japanse populatie werden uitgevoerd.

Effect op het gewicht

Semaglutide oraal ging meestal gepaard met gewichtsverlies, zowel ten opzichte van placebo (daling van 2,5 tot 3,5 kg), als vergeleken met sitagliptine (daling van ongeveer 2 kg), en zelfs vergeleken met liraglutide, dat tot dezelfde geneesmiddelenklasse behoort (daling van ongeveer 1,2 kg). Er was geen verschil in gewicht in de studie die semaglutide oraal met empagliflozine vergeleek[3].

Effect op klinische eindpunten?

In de PIONEER 6-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie) werd het optreden van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA) in de groep behandeld met semaglutide oraal (82% van de patiënten nam 14 mg/d semaglutide oraal op het einde van de studie) vergeleken ten opzichte van de placebogroep[6]. De patiënten in deze studie hadden een hoog cardiovasculair risico (85% had ofwel cardiovasculaire antecedenten ofwel chronische nierinsufficiëntie en de overige 15% was 60 jaar of ouder en had cardiovasculaire risicofactoren).
Er was geen significant verschil tussen de 2 groepen. De cardiovasculaire veiligheid van semaglutide oraal is hiermee aangetoond. De werkzaamheid van semaglutide oraal ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire complicaties van diabetes wordt verder onderzocht in de nog lopende SOUL-studie.

- De studie vergeleek semaglutide oraal (streefdosis van 14 mg/d, met een dosisopbouwend programma om de gastro-intestinale ongewenste effecten te beperken) ten opzichte van placebo bij patiënten met type 2-diabetes die reeds met andere antidiabetica behandeld werden (« standard-of-care treatment » genoemd) en met hoog cardiovasculair risico (ofwel 50 jaar of ouder met cardiovasculaire antecedenten of chronische nierinsufficiëntie, ofwel 60 jaar of ouder met minstens één cardiovasculaire risicofactor).
- De studieduur bedroeg 16 maanden, wat relatief kort is vergeleken met de veiligheidsstudies met de andere GLP-1-analogen (in het bijzonder de REWIND-studie, die dulaglutide evalueerde met een follow-up van 5,4 jaar, en de LEADER-studie, die liraglutide evalueerde met een follow-up van 3,8 jaar). Zie Folia van mei 2019 en december 2019.
- Er werden ook minder patiënten geïncludeerd (ongeveer 3 000 patiënten, ten opzichte van 10 000 patiënten in REWIND en ongeveer 9 000 patiënten in LEADER). Zie Folia van mei 2019 en december 2019.
- Net als voor de andere veiligheidsstudies (behalve REWIND) ging het om een non-inferioriteitsstudie. Zie Folia vandecember 2019.
- Deze studie had tot doel een verhoogd risico van cardiovasculaire events met semaglutide oraal uit te sluiten, en had niet tot doel een gunstig effect op de complicaties van diabetes aan te tonen. Het primaire eindpunt was identiek aan dat in de andere veiligheidsstudies: combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.
- Het resultaat toont de non-inferioriteit aan: het gebruik van semaglutide oraal houdt geen hoger risico in dan placebo. De superioriteit is daarentegen niet aangetoond (HR = 0,79, met 95% BI van 0,57 tot 1,11).
- Bij de afzonderlijke analyse van de onderdelen van het primaire eindpunt blijken de cardiovasculaire mortaliteit en de totale mortaliteit significant gedaald met semaglutide oraal (cardiovasculaire mortaliteit: HR = 0,49; 95% BI: 0,27 tot 0,92 en totale mortaliteit: HR = 0,51; 95% BI: 0,31 tot 0,84). Het gaat hier om secundaire eindpunten zodat men niet met zekerheid kan concluderen dat er een voordeel is.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten met semaglutide oraal zijn gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en obstipatie), net zoals met de andere injecteerbare GLP-1-analogen. Zij zijn meestal mild tot matig, van voorbijgaande aard en treden vooral op tijdens de fase van dosisopbouw[3].
- In de klinische studies van het PIONEER-programma werd de behandeling in de groepen behandeld met semaglutide oraal over het algemeen vaker stopgezet wegens ongewenste effecten[3].
- Sommige risico's vastgesteld bij het gebruik van de injecteerbare GLP-1-analogen werden met semaglutide oraal aan specifieke monitoring onderworpen:
  - De incidentie van acute pancreatitis was over het algemeen laag, met vergelijkbare percentages tussen de groepen.
  - Het risico van diabetische retinopathie, vastgesteld in de SUSTAIN 6-studie[10] met injecteerbaar semaglutide, heeft tot een striktere selectie van de patiënten in het PIONEER-programma geleid[3]. Proliferatieve retinopathie of maculopathie waarvoor behandeling noodzakelijk was, waren exclusiecriteria. Ondanks deze voorzorgsmaatregel vermeldt het Europees beoordelingsrapport van het geneesmiddel (EPAR) dat het aandeel patiënten met events gelinkt aan diabetische retinopathie hoger was in de groepen die semaglutide oraal kregen dan in de comparator-groepen en dat diabetische retinopathie als een ongewenst effect van semaglutide oraal beschouwd moet worden[4].
- De aanwezigheid van de hulpstof natriumsalcaprozaat houdt specifieke risico's in.
  - Het werkingsmechanisme ervan zou de absorptie van andere, gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen kunnen verstoren. Dit houdt een risico van geneesmiddeleninteracties in en daarom moet het geneesmiddel strikt afzonderlijk worden ingenomen (minstens 30 minuten vóór de inname van andere geneesmiddelen)[5]. Dit risico is des te hoger omdat de GLP-1-analogen al bekend staan om hun vertragend effect op de maaglediging. Patiënten met gastroparese lopen het grootste risico.
  - Een risico van melkzuuracidose werd beschreven (met deze hulpstof) in vitro en bij dieren. Er werden enkele gevallen van melkzuuracidose beschreven (vooral in PIONEER 6) in klinische situaties die melkzuuracidose in de hand kunnen werken, zoals pneumonie, sepsis en acute nierinsufficiëntiee[4].
  - De fabrikant beveelt aan om semaglutide oraal niet tijdens de borstvoeding te gebruiken aangezien natriumsalcaprozaat in de moedermelk terechtkomt, met het risico van ernstige ongewenste effecten van deze absorptieverhoger bij de zuigeling[11].

Conclusie

Het BCFI is van mening dat de eigenschappen van semaglutide oraal vergelijkbaar lijken met die van injecteerbaar semaglutide en andere GLP-1-analogen, met name winst op vlak van glykemiecontrole en gewicht, zonder het risico op hypoglykemie te verergeren, maar ten koste van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. De winst van semaglutide oraal op de complicaties van

diabetes is in dit stadium niet aangetoond. De redenen waarom slechts met bepaalde moleculen uit de klasse van de GLP-1-analogen winst op klinische eindpunten is aangetoond, zijn niet duidelijk.
De toedieningswijze van een geneesmiddel beïnvloedt de therapietrouw van de patiënten en de ontwikkeling van een orale vorm in deze geneesmiddelenklasse, die tot dusver uitsluitend via injectie beschikbaar was, is een voordeel. De strikte innamevereisten, gerelateerd aan de eigenschappen van de gebruikte hulpstof om de orale weg mogelijk te maken, en ook de risico's eigen aan deze hulpstof zijn daarentegen nadelen. De informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname zijn essentieel om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Bronnen

1 Rybelsus ®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

2 Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists – Editorial. JAMA 2019; 321(15):1457-8. doi:10.1001/jama.2019.2941.

3 Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes Obes Metab. 2020; 22:1263-77. DOI: 10.1111/dom.14054.

4 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf

5 Rédaction Prescrire. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus°) – moins d'incertitudes avec le liraglutide par voie sous-cutanée. La Revue Prescrire 2021 ; 41(449) : 173-6.

6 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). N Engl J Med 2019 ; 381 :841-51. DOI : 10.1056/NEJMoa1901118.

7 Rosenstock J, Dale A, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019 ; 321 (15) : 1466-80.

8 Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 2019; 394 (10192): 39-50.

9 Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 ;318(15) :1460-1470. Doi :10.1001/jama.2017.14752.

10 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

11 Oral Semaglutide (Rybelsus) for Type 2 Diabetes, The Medical Letter, 2019; 43(1583): 118-20.

Nieuws

Toevoegen van een antipsychoticum aan een antidepressivum bij depressie: vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico

- **Kernboodschap.**
  Een grootschalige retrospectieve cohortstudie in de V.S. vindt een hoger risico van overlijden bij patiënten met depressie die bijkomend aan het reeds gebruikte antidepressivum een antipsychoticum krijgen, dan bij patiënten die bijkomend een tweede antidepressivum krijgen[1,2]. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of er sprake is van een oorzakelijk verband.

- **Waarom is deze studie belangrijk?**
  - Gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat gebruik van atypische antipsychotica in het kader van dementie met gedragsstoornissen het risico op overlijden verhoogt. Dit heeft onder andere in de V.S. en Europa geleid tot het toevoegen van waarschuwingen over het gebruik van antipsychotica bij dementie in de bijsluiters van alle antipsychotica.
  - De hier besproken studie wou nagaan of volwassenen van 25 tot 64 jaar met depressie meer kans hebben om te overlijden wanneer een atypisch antipsychoticum toegevoegd wordt aan hun behandeling met een antidepressivum. De analyse was gebaseerd op gegevens verzameld tussen 2001 en 2010. Destijds beveelde de Amerikaanse FDA aan om een “nieuwer” (atypisch) antipsychoticum toe te voegen wanneer een depressie onvoldoende reageerde op een antidepressivum. Toevoeging van een tweede antidepressivum aan de basisbehandeling werd destijds niet aanbevolen, maar was wel een courante praktijk.

- **Opzet van de studie**
  - Retrospectieve cohortstudie op basis van registratiegegevens verzameld bij ca. 40.000 volwassenen (leeftijd 25-64 jaar) met een diagnose depressie, die minstens drie maanden antidepressiva voorgeschreven kregen en vervolgens een aanvullende behandeling kregen met een atypisch antipsychoticum of met een tweede antidepressivum.
  - Primaire uitkomst van de studie was de mortaliteit.

> - Medicaid-gegevens verzameld bij 39.582 patiënten (leeftijd 25-64 jaar, 78% vrouwen) met een diagnose depressie in de periode 2001-2010, die gelinkt werden aan mortaliteitsgegevens van de *National Death Index*.
> - Patiënten met schizofrenie, psychotische depressie of bipolaire stoornis en patiënten die clozapine kregen, werden uitgesloten uit de analyse.
> - De patiënten werden reeds gedurende drie maanden of langer behandeld met een antidepressivum. Toevoeging van een atypisch antipsychoticum aan de antidepressieve behandeling (n = 22.410) werd vergeleken met toevoeging van een tweede antidepressivum (n = 17.172).
> - Opvolging vanaf de start van de combinatietherapie tot één van volgende eindpunten bereikt werd: overlijden, verlies van Medicaid-statuut, stopzetten van de combinatietherapie, combinatietherapie gedurende één jaar.
> - Correctie voor volgende *confounders* in de analyse: sociodemografische factoren, diagnose en medicatiehistoriek, gebruik van gezondheidszorg.

- **Resultaten in het kort**
  - Patiënten bij wie het antidepressivum gecombineerd werd met een atypisch antipsychoticum (quetiapine, risperidon, aripiprazol en olanzapine werden het meest voorgeschreven) hadden meer kans op overlijden in het jaar na de opstart van het atypisch antipsychoticum dan patiënten die een tweede antidepressivum kregen (adjusted hazard ratio 1,45; 95% BI 1,02 tot 2,06).
  - Een analyse volgens doodsoorzaak toonde een statistisch significant verhoogd risico voor natuurlijk overlijden en voor niet-kankergerelateerd overlijden, maar niet voor onnatuurlijk overlijden (o.a. suïcide, ongevallen). Een oversterfte door een onnatuurlijke oorzaak had kunnen wijzen op een ‘bias’, namelijk het sneller geven van antipsychotica aan geagiteerde, suïcidale patiënten.

> Incidentie: 138,1 overlijdens per 10.000 persoonsjaren na toevoeging van een antipsychoticum vs. 83,8 overlijdens per 10.000 persoonsjaren na toevoeging van een tweede antidepressivum.
> Subgroepanalyse volgens oorzaak van overlijden:
> - natuurlijk overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,58 (95% BI 1,02 tot 2,45)
> - niet-kankergerelateerd overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,65 (95% BI 1,05 tot 2,60)
> - onnatuurlijk overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,21 (95% BI 0,63 tot 2,34).

- **Beperkingen van de studie**
  - De studie is niet gerandomiseerd en bovendien gebaseerd op retroactief verworven dossiergegevens, die niet in functie van de onderzoeksvraag werden verzameld.

  - Doordat er maar weinig overlijdens waren in de onderzochte populatie, was er geen gedetailleerde analyse volgens doodsoorzaak mogelijk. Bijgevolg biedt deze studie geen inzicht in de biologische mechanismen die mogelijk aan de grondslag liggen van het verhoogd mortaliteitsrisico.

- **Commentaar van het BCFI**
  - Zowel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium Hoofdstuk 10.3 als in de Belgische richtlijn "Depressie bij volwassenen"[3] worden antipsychotica (klassieke en atypische) in de eerste lijn afgeraden voor de behandeling van depressie.
  - Bij patiënten met dementie is er ook na gebruik van klassieke antipsychotica een geringe toename van het risico van mortaliteit gezien[4,5]. Over de veiligheid van klassieke antipsychotica bij patiënten met depressie zijn er geen gegevens.

Bronnen

1 Yager J. Risk for death when augmenting antidepressants with antipsychotics. NEJM Journal Watch Psychiatry 2020, October 9.

2 Gerhard T, Stroup TS, Correll CU, etal. Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. PLoS One 2020, September 30. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239206

3 Declercq T, Habraken H, van den Ameele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Depressie bij volwassenen. Antwerpen: Domus Medica 2017.

4 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia_en.pdf

Nieuws

COVID-19: studie toont geen extra risico bij NSAID-gebruikers

- **Kernboodschap**
  - Een observationele studie bij patiënten die gehospitaliseerd werden met COVID-19 vond **geen ernstiger verloop van de aandoening** (in-hospitaal-mortaliteit en -morbiditeit) bij patiënten die in de **2 weken vóór de hospitalisatie een NSAID innamen** dan bij patiënten die geen NSAID innamen [*Lancet Rheumatology*, 7 mei 2021, early online].[1]
  - Deze studie voegt zich bij enkele andere, kleinschaligere studies hieromtrent. Volgens de onderzoekers en de auteurs van het bijhorend editoriaal is er nu voldoende evidentie (ook al worden de beperkingen van de beschikbare studies erkend) om te besluiten dat NSAID's niet moeten vermeden worden of niet moeten gestopt worden bij patiënten met COVID-19 wanneer behandeling met een NSAID noodzakelijk wordt geacht.[1,2]
- **Waarom is deze studie belangrijk?**
  - In 2020, bij het begin van de COVID-19 pandemie, verschenen berichten dat NSAID's (in het bijzonder ibuprofen) een risicofactor zouden kunnen zijn voor verergering van COVID-19. In de Folia van april 2020 was de conclusie van het BCFI: *"Er is op dit moment geen hard bewijs dat NSAID's extra risico's geven. Ook voor geruststelling ontbreken echter voldoende gegevens. Vanuit een voorzichtigheidsbeginsel en omdat ibuprofen geen voordelen biedt t.o.v. paracetamol voor de behandeling van koorts, blijft het BCFI bij het advies om paracetamol te verkiezen boven NSAID's bij patiënten met COVID-19. Dit in afwachting van meer gegevens."* Het Europese (EMA, 18/03/20) en het Amerikaanse (FDA, 19/03/20) geneesmiddelenagentschap en de Wereldgezondheidsorganisatie (19/04/20) stelden in 2020 dat het signaal niet sterk genoeg was om NSAID's af te raden, al werd het gebrek aan gegevens benadrukt.
  - De hier besproken studie in *Lancet Rheumatology* levert bijkomende gegevens over de veiligheid van NSAID's bij COVID-19-patiënten.
- **Opzet van de studie**
  - Prospectief cohortonderzoek (periode 01/2020 – 08/2020) in 255 ziekenhuizen in Engeland, Schotland en Wales bij 72 179 patiënten (gemiddelde leeftijd: 70 jaar) die werden gehospitaliseerd met COVID-19 (SARS-CoV-2-infectie bevestigd of sterk vermoed). Patiënten die in de 2 weken vóór de hospitalisatie een systemisch NSAID namen werden vergeleken met een gematchte groep van patiënten die geen NSAID hadden genomen (n = 4205 in beide groepen).
- **Resultaten in het kort**
  - Er was tussen de twee groepen geen verschil in in-hospitaal-mortaliteit (primair eindpunt), noch in COVID-gerelateerde morbiditeit (ziekte-ernst op ogenblik van de hospitalisatie, opname in een intensieve zorgen-afdeling, nood aan zuurstoftoediening: secundaire eindpunten) en acute nierschade (secundair eindpunt). Subanalyse voor ibuprofen (het meest gebruikte NSAID) toonde dezelfde resultaten.
- **Beperkingen van de studie**
  - Het gaat om observationeel onderzoek met de gekende beperkingen van bias en verstorende variabelen. Een sterkte is wel dat de gegevens prospectief zijn verzameld.
  - Gegevens over de dosering, de behandelingsduur en de indicatie van het NSAID ontbreken, noch is geweten of het NSAID op het ogenblik van de ziekenhuisopname werd gestopt.

Nota. Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. Drake TM, Fairfield CJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. The Lancet Rheumatology, online 07/05/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1

2. Kragholm K, Torp-Pedersen Ch et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. Comment. The Lancet Rheumatology, online 07/05/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00144-2

Auditorium

Nieuwe e-learning: Hoe lees je een RCT? Deel 2: interpretatie van studieresultaten

Je krijgt een studie in handen. Wat nu? Wat betekenen de getallen onder de titel “Resultaten” écht? Wat mag je er uit concluderen en wat niet?

In deze nieuwe e-learning ga je zelf aan de slag met verschillende studies.

We herhalen kort de sterktes en de zwaktes van een studie door je kritisch te laten nadenken.

Daarna doorloop je stap voor stap een checklist om de resultaten te interpreteren. Hierdoor leer je snel herkennen of de resultaten van een studie relevant en belangrijk zijn voor jouw patiënt. Aan de hand van verschillende studievoorbeelden ontdek je welke elementen je aan een kritische blik zou moeten onderwerpen.

Dit is het tweede deel in de reeks ‘Hoe lees je een RCT’. Het eerste deel (sterktes, zwaktes en aandachtspunten) is nog steeds beschikbaar.

Totale duur: 60 minuten.
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.
Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie mei 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde
- misoprostol

Nieuwigheden in de oncologie
- gilteritinib
- mogamulizumab

Terug op de markt
- ulipristal

Nieuwe indicatie
- dapagliflozine

Nieuwe toedieningsweg
- infliximab

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- salicylzuur
- 5-aminolevulinezuur
- beclomethason inhalatiepoeder
- magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool
- estradiol + progesteron
- mesterolon
- ribavirine

Andere wijzigingen
- DHPC
- Medische noodprogramma's

▼: 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).

De recente informatie van de maand mei 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 4 mei. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van juni opgenomen.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

misoprostol (Angusta®)

Misoprostol 25 µg oraal (Angusta® , hoofdstuk 6.4.1., hospitaalgebruik) heeft als indicatie het inleiden van de arbeid (synthese van de SKP). De relatief lange eliminatietijd ten opzichte van andere oxytocica kan een probleem geven in geval van ongewenste effecten. Aangezien deze frequent optreden en/of potentieel ernstig zijn, mag misoprostol alleen in een ziekenhuisomgeving worden toegediend zodat continue monitoring van de moeder en de foetus gegarandeerd is.

Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E_1 dat nu gecommercialiseerd wordt als oraal oxytocicum. Er bestond vroeger een vaginale vorm die niet langer beschikbaar is in België. Een andere orale vorm, met een hogere dosering, is beschikbaar voor de behandeling van maag- en duodenumulcera (Cytotec® en, in associatie met diclofenac, Arthrotec®). Cytotec® wordt soms « *off-label* » gebruikt voor het inleiden van de arbeid of in het kader van vrijwillige zwangerschapsafbreking.

Veiligheid

- Contra-indicaties: risicosituaties voor vaginale bevalling, foetaal lijden, onverklaarbare vaginale bloeding na 24 weken zwangerschap.
- Ongewenste effecten
  - 1-10%: gastro-intestinale stoornissen, koude rillingen en koorts, overstimulatie van de baarmoeder, postpartumbloeding, foetaal lijden.
  - Er zijn gevallen beschreven van voortijdige placentaloslating, baarmoederruptuur en foetaal lijden, zoals convulsies en asfyxie.
  - Misoprostol heeft een eliminatietijd van ongeveer 4 uur, wat langer is dan voor andere oxytocica (enkele minuten voor

dinoproston vaginaal), en een probleem kan geven in geval van een potentieel ernstig ongewenst effect.
- Zwangerschap: misoprostol is teratogeen tijdens het eerste trimester.
- Interacties: misoprostol mag niet gelijktijdig met andere oxytocica worden toegediend wegens het risico van overstimulatie van de baarmoeder.
- Bijzondere voorzorgen: een lagere dosis en/of verlengd doseringsinterval is aanbevolen in geval van nier- of leverinsufficiëntie.[1,2]

Kostprijs 86 € voor 8 tabletten, niet terugbetaald op 1 mei 2021.

Nieuwigheden in de oncologie

gilteritinib (Xospata®▼)

Gilteritinib (**Xospata®▼ ,** hoofdstuk 13.2.2.8., weesgeneesmiddel voor hospitaalgebruik) is een oraal toegediende proteïne-kinase-inhibitor, geïndiceerd als monotherapie bij volwassenen die een gerecidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (AML) met een FLT3-mutatie hebben (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).

Veiligheid
- De meest voorkomende ongewenste effecten (≥10%) met gilteritinib zijn: musculoskeletale aandoeningen, lever- en galaandoeningen en gastro-intestinale aandoeningen, vermoeidheid, asthenie, duizeligheid, hoesten, dyspneu, perifeer oedeem en hypotensie. Gilteritinib werd ook geassocieerd met een verlengd QT-interval (8,8%) (zie Inleiding.6.2.2.), met een leukocytendifferentiatiesyndroom (3,4%) en met een posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (0,6%). Het leukocytendifferentiatiesyndroom kan levensbedreigend zijn, door snelle proliferatie en differentiatie van de myeloïde cellen, en kan zich uiten door koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, perifeer oedeem, rash (huiduitslag) en nierfunctiestoornis.
- Interacties: gilteritinib is een substraat van CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren of -inductoren, kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Ie. in Inleiding 6.3.). Gilteritinib kan zich aan de serotonine (5HT2B)-receptoren binden en het effect van serotoninerge geneesmiddelen verminderen (met name talrijke antidepressiva).[3,4]
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs 16 629 € voor 84 tabletten, terugbetaald in op 1 mei 2021.

mogamulizumab (Poteligeo®▼)

Mogamulizumab, concentraat voor oplossing voor i.v. infusie (**Poteligeo®▼**, **hoofdstuk 13.2.1.**, weesgeneesmiddel voor hospitaalgebruik) is een monoklonaal antilichaam gericht op een receptor voor de CC-chemokines. Het is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mycosis fungoides of Sézary-syndroom die ten minste één eerdere systemische behandeling hebben gekregen (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).[5]

Veiligheid
De ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale geneesmiddelen (hoofdstuk 13. Antitumorale geneesmiddelen); de meest frequent gemelde ongewenste effecten zijn infusiegerelateerde reacties en rash, waarvan enkele ernstige gevallen. Wanneer mogamulizumab werd toegediend aan patiënten met andere T-cellymfomen dan mycosis fungoides of Sézary-syndroom, werden ernstige huidreacties gemeld, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Ernstige infecties, waaronder sepsis, pneumonie en huidinfecties, traden op bij 14,3 % van de patiënten die mogamulizumab kregen.

Kostprijs: 1552 €/flacon, terugbetaald in op 1 mei 2021.

Terug op de markt

ulipristal (Esmya®)

Ulipristalacetaat (**Esmya®** , hoofdstuk 5.3.8.) is terug op de markt na een tijdelijke terugtrekking in april 2020 wegens meldingen

van ernstige leverschade, waarvoor in sommige gevallen een levertransplantatie vereist was. De risicofactoren voor deze leverschade konden niet bepaald worden.
Na een herziening van de risico-batenverhouding en tegen het advies van het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beslist om Esmya® terug op de markt toe te laten. De indicatie is nu als volgt beperkt: intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen premenopauzale vrouwen bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben (synthese van de SKP).
De gezondheidszorgbeoefenaars hebben een « Direct Healthcare Professional Communication » (DHPC) gekregen die hen informeert over het risico van leverschade en de te nemen voorzorgen om dit risico te beperken [DHPC Esmya®]. Er is ook Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars en de patiëntes.
De aanbevelingen over de opvolging van de dikte van het endometrium blijven van kracht.[6-8]

Commentaar van het BCFI: In 2019, 5 jaar na de commercialisatie, concludeerde het BCFI dat ulipristalacetaat een ongunstige risico-batenverhouding had en dat er veiliger alternatieven bestonden [zie Folia januari 2019]. Nu het risico van ernstige leverschade bevestigd is, raadt het BCFI het gebruik van ulipristalacetaat (Esmya®) af voor de behandeling van baarmoederfibromen. Dit heeft geen betrekking op ulipristalacetaat (EllaOne®) gebruikt als noodanticonceptie.

Kostprijs 368,51 € voor 84 dagen behandeling, terugbetaald in op 1 mei 2021.

Nieuwe indicaties

dapagliflozine (Forxiga®)

Er werd een nieuwe indicatie goedgekeurd voor **dapagliflozine (Forxiga® , hoofdstuk 5.1.8.)** : de behandeling van chronisch symptomatisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al dan niet in aanwezigheid van diabetes (synthese van de SKP).[9-10]
Commentaar van het BCFI: De plaats van dapagliflozine in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden. Het veiligheidsprofiel in deze nieuwe indicatie, onder meer op lange termijn, staat nog niet volledig vast (zie Folia Februari 2021). Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar bij patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie.

- De DAPA-HF-studie[11] toont een significant voordeel van het toevoegen van dapagliflozine aan de klassieke behandelingen van hartfalen, op een samengesteld eindpunt van verergering van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Dit voordeel werd bereikt bij patiënten met en zonder diabetes, en met hartfalen met gedaalde ejectiefractie (≤ 40 %), na een studieduur van ongeveer anderhalf jaar.
- De DAPA-HF-studie stelde geen verschil vast in frequentie van ongewenste effecten door volumedepletie, nierfunctiestoornis en hypoglykemie ten opzichte van placebo. Bij de uitbreiding van de indicaties van de gliflozinen naar patiënten zonder diabetes moet zeker rekening worden gehouden met de zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met deze geneesmiddelen (amputaties, diabetische ketoacidose, gangreen van Fournier).[10]
- Meer informatie over de cardiovasculaire gegevens en bijgaande commentaar zijn te vinden in Folia Februari 2021.
- De aanbevelen dosering bij hartfalen in de SKP bedraagt 10 mg dapagliflozine eenmaal daags. We merken op dat in de klinische studies over de voordelen dapagliflozine steeds werd toegevoegd aan een bestaande behandeling van hartfalen in overeenstemming met de richtlijnen.
- Deze nieuwe indicatie maakt momenteel (situatie in mei 2021) nog geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van dapagliflozine (categorie).

Nieuwe toedieningsweg

infliximab s.c. (Remsima® inj. oploss. s.c.)

Infliximab (**Remsima® inj. oploss. s.c., hoofdstuk 12.3.2.1.**) is nu ook op de Belgische markt beschikbaar als **oplossing voor subcutane injectie**. Het was tot dusver enkel beschikbaar als poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, bestemd voor hospitaalgebruik. Het is geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica en psoriasis, in overeenstemming met de indicaties van de intraveneuze formulering bij volwassenen (synthese van de SKP)[12,13].
Commentaar van het BCFI: Infliximab subcutaan is enkel geschikt als onderhoudsbehandeling voor verschillende inflammatoire aandoeningen, na het opstarten van de behandeling via intraveneuze infusie. Subcutane injecties hebben het voordeel dat ze door de patiënt zelf en thuis kunnen worden uitgevoerd, maar dit moet wel frequenter gebeuren dan intraveneuze infusies. Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met de intraveneuze vorm, maar er traden meer plaatselijke reacties ter

hoogte van de injectieplaats op.

Werkzaamheid

- In twee studies versus infliximab i.v. bij volwassenen is de subcutane formulering niet minder werkzaam dan de intraveneuze formulering voor reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.[13]
- Er zijn geen klinische gegevens bij patiënten met spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica of psoriasis, behandeld met infliximab subcutaan. De vergunning voor deze indicaties werd toegekend door extrapolatie uitgaande van de bovenvermelde studies en farmacokinetische gegevens.
- De veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van de subcutane behandeling bij kinderen zijn nog niet onderzocht, in tegenstelling tot de intraveneuze behandeling die ook bij kinderen geïndiceerd is.

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn vergelijkbaar met die van infliximab intraveneus (zie hoofdstuk 12.3.2.1.). De subcutane formulering veroorzaakt wel meer reacties ter hoogte van de injectieplaats ten opzichte van de intraveneuze formulering (22,7% versus 4,6%.).[13,14]
- Infliximab werd geassocieerd met systemische injectiereacties, anafylactische shock en vertraagde overgevoeligheidsreacties. De behandeling moet worden opgestart onder supervisie van artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor ze geïndiceerd zijn, en de eerste intraveneuze toedieningen moeten plaatsvinden op een plaats waar noodmiddelen meteen bij de hand zijn.

Dosering Subcutane injectie (120 mg) éénmaal om de twee weken, uitsluitend als onderhoudsbehandeling (zie de SKP voor meer uitleg en overstapmodaliteiten na infusie).

Kostprijs ongeveer 345 €/injectie, terugbetaald in op 1 mei 2021.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

salicylzuur (Duofilm®)

Salicylzuur als monopreparaat voor dermatologisch gebruik (Duofilm®,hoofdstuk 15.8) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van wratten kan salicylzuur in magistrale bereiding gebruikt worden («salicylzuur hydrofobe zalf TMF»); een associatie is eveneens beschikbaar.

5-aminolevulinezuur (Effala®)

5-aminolevulinezuur voor dermatologisch gebruik als pleister (Effala®,hoofdstuk 15.12) is langdurig onbeschikbaar. Er bestaan verschillende opties voor de behandeling van actinische keratose en basaalcelcarcinomen, waaronder een andere specialiteit als crème op basis van een 5-aminolevulinezuurderivaat. De orale specialiteit, gebruikt als diagnosticum bij gliomen, blijft beschikbaar (Gliolan®).

beclomethason inhalatiepoeder (Beclophar®)

Beclomethason inhalatiepoeder (Beclophar®, hoofdstuk 4.1.4.1) is uit de markt genomen. Voor de onderhoudsbehandeling van astma bestaat beclomethason nog onder de vorm van dosisaerosol, en er zijn tal van andere inhalatiecorticosteroïden (ICS) onder de vorm van inhalatiepoeder. Voor meer informatie over de plaats van de ICS in de onderhoudsbehandeling van astma en de keuze van de toedieningsweg, zie 4.1. Astma en COPD.

magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool (Carbobel®)

De associatie van magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool (Carbobel®,hoofdstuk 3.6.1.2) is uit de markt genomen. Deze associatie werd, zonder onderbouwing, gebruikt als adstringens, adsorbens en antidiarreïcum. Voor de behandeling van intoxicaties bestaat geactiveerde kool nog als monopreparaat. Voor de aanpak van diarree, zie hoofdstuk 3.6.

estradiol + progesteron (Duogestan®)

Nu de associatie estradiol + progesteron (Duogestan®, hoofdstuk 6.3.2.1) langdurig onbeschikbaar is, bestaat er geen vaste associatie met progesteron meer als substitutiebehandeling in de menopauze. Er zijn andere oestroprogestagene associaties beschikbaar.

mesterolon (Proviron®)

Mesterolon (Proviron®, hoofdstuk 5.3.4.1) is langdurig onbeschikbaar. Voor de aandoeningen die een behandeling met androgenen vereisen, bestaan er geen orale androgenen meer, maar testosteron voor intramusculaire injectie of transdermale applicatie is beschikbaar [zie hoofdstuk 5.3.4].

ribavirine (Copegus®)

Ribavirine als monopreparaat (Copegus®, hoofdstuk 11.4.5.1) is uit de markt genomen. Er bestaan andere antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C [zie hoofdstuk 11.4.5]

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications

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

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Xeljanz® (tofacitinib) : ernstige ongewenste cardiovasculaire events en maligniteiten.
- Vaxzevria/COVID-19 vaccine AstraZeneca® en COVID-19 Vaccine Janssen® : trombose in combinatie met trombocytopenie: zie ook onze artikelen in de COVID-19 update op onze website.
- Eylea 40 mg/ml® (aflibercept oplossing voor intravitreale injectie): verhoogd risico op de toename van de intraoculaire druk met de voorgevulde spuit.

Medische noodprogramma's

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

- Nivolumab en ipilimumab (Opdivo® en Yervoy® , hoofdstuk 13.3.1), evenals avatrombopag (Doptelet, nog niet gecommercialiseerd) werden door het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:Opdivo en Yervoy, Doptelet.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 04-05-21
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 06-05-21

Specifieke bronnen

1 Angusta®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2 Misoprostol (Angusta®) par voie orale et déclenchement du travail. La Revue Prescrire, mars 2019 ; 39(425) : 179
3 Xospata®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
4 Giltéritinib (Xospata®) et leucémie aiguë avec mutation du gène FLT3, La Revue Prescrire, février 2021 ; 41(448) : 95
5 Poteligeo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
6 Esmya® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product
7 Esmya-EPAR_scientific conclusions. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf

8 Ulipristal (Esmya®) : un retour sur le marché serait imprudent. La Revue Prescrire, Janvier 2021 ; 41(447) : 16.

9 Forxiga®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

10 EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/WS1737. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf

11 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa191130

12 Remsima®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

13 EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082,https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsima-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

14 Infliximab par voie sous-cutanée (Remsima®), La Revue Prescrire, mars 2021 ; 41(449) : 172

Nieuws

COVID-19: bemoedigende resultaten uit real-life studies over bescherming tegen COVID-19 met het Pfizer- en het AstraZeneca-vaccin: met voorzichtigheid te interpreteren

- **Kernboodschappen**
  - Drie recente studies in *The* Lancet (Schotland[1], Israël[2]) en BMJ (Engeland)[3] tonen bemoedigende resultaten over de **real-life bescherming tegen ernstige COVID-19** met het Pfizer-vaccin (Comirnaty®) en het AstraZeneca-vaccin (Vaxzevria®), zelfs na 1 dosis en ook bij de 80-plussers. De Israëlische studie[2] en een vierde real-life studie (SIREN, *The Lancet*, Engeland[4]) suggereren **bescherming door het Pfizer-vaccin tegen asymptomatische infectie**
  - Real-life gegevens over bescherming door vaccinatie zijn belangrijk, maar ze dienen **voorzichtig geïnterpreteerd te worden** gezien de observationele studie-opzet. Men moet ook rekening houden met het feit dat deze gegevens bekomen zijn in een bepaalde periode van de pandemie en de vaccinatiecampagne, in een bepaalde regio en met circulatie van bepaalde varianten.
  - **Bijkomende real-life studies** naar de bescherming van de COVID-19 vaccins tegen de verschillende (zorgwekkende) varianten, naar de beschermingsduur en naar de bescherming van verschillende vaccinatieschema's zijn cruciaal om de vaccinatiepolitiek te optimaliseren. De real-life gegevens **bieden hoop** dat een hoge vaccinatiegraad kan helpen om de pandemie in te dijken. Deze hoge vaccinatiegraad moet **wereldwijd** worden bekomen en best in een snel tempo, maar de obstakels hiervoor zijn nog groot.[5,6]
  - **Bescherming tegen asymptomatische infectie** kan een maatstaf zijn voor bescherming tegen infectie-transmissie. De bescherming tegen asymptomatische infectie met het Pfizer vaccin is bemoedigend en geldt volgens het editoriaal bij de SIREN-studie hoogst waarschijnlijk ook voor de andere COVID-19 vaccins. De bescherming is echter niet volledig, en in periodes van epidemische verspreiding (wanneer het virus dus sterk circuleert), blijven maatregelen zoals afstand houden en mondmaskers, aangewezen.
- **Waarom zijn deze studies belangrijk?**
  - De gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III-studies tonen voor de COVID-19 vaccins een goede bescherming tegen symptomatische COVID-19 [zie Repertorium, 12.1.1.15. en Folia januari 2021 (Pfizer-vaccin en AstraZeneca-vaccin), Folia februari 2021 (Moderna-vaccin) en Folia april 2021 (Janssen-vaccin)], maar ze leveren slechts beperkte informatie over bescherming tegen ernstige morbiditeit en mortaliteit door COVID-19, over bescherming bij specifieke subpopulaties (bv. ouderen), of over bescherming tegen asymptomatische infecties. De hierboven vermelde real-life studies kunnen hierover informatie geven.
- **Opzet van de studies**: grootschalige observationele studies uitgevoerd in Engeland[3,4], Schotland[1] en Israël[2] in de periode 12/2020 – 04/2021 (periode licht verschillend tussen de studies).
- **Resultaten in het kort**
  - **Twee studies (Engeland[3], Schotland[1])** gaan over de **bescherming na de eerste dosis dosis van het Pfizer- en AstraZeneca-vaccin bij personen van gemiddeld 65 jaar[1] of personen ≥ 70 jaar[3]** (de ouderen behoorden tot de belangrijkste doelgroepen voor vaccinatie op het ogenblik van de studies). De studies tonen voor beide vaccins een bescherming van ongeveer 90% (Schotse studie[1], eindpunt: hospitalisatie door COVID-19) en van 60 à 70% (Engelse studie[3], eindpunt: symptomatische COVID-19; met aanwijzingen van ongeveer 80% bescherming tegen hospitalisatie), gemeten vanaf 28 dagen na de vaccinatie (met maximum enkele weken follow-up). Ook bij de 80-plussers was de bescherming hoog.
  - **De Israëlische studie[2]** gaat over de **bescherming na 2 doses van het Pfizer-vaccin bij personen ≥ 16 jaar**. De studie toont een hoge bescherming (> 90%) tegen symptomatische COVID-19, asymptomatische COVID-19, en hospitalisatie, ernstige ziekte en mortaliteit door COVID-19, gemeten vanaf 7 dagen na de 2de dosis (met een follow-up van 7 weken). Ook bij de 75- en 85-plussers was de bescherming hoog.
  - **De Engelse[4] studie (SIREN)** gaat over de **bescherming door het Pfizer-vaccin in een cohort van gezondheidswerkers** (gemiddeld 46 jaar, 92% van de gevaccineerden had op het einde van de studie nog maar één dosis ontvangen) die regelmatig werden getest (om de 2 weken PCR-test, maandelijks antilichaambepaling). De studie toont een bescherming van 70% (21 dagen na de 1ste dosis) en van 85% (7 dagen na de 2de dosis) tegen infectie (symptomatisch of asymptomatisch) (met een follow-up van 2 maanden).
- **Beperkingen van de studies**
  - In observationele studies zoals deze kunnen bias en verstorende variabelen (*confounding factors*) niet worden uitgesloten, ondanks dat getracht werd hiervoor te corrigeren.
  - Real-life cijfers (percentages) van bescherming door vaccinatie zijn altijd voor interpretatie vatbaar. Ze werden bekomen in een bepaalde periode, in een bepaalde regio en met een bepaalde circulatie van bepaalde varianten (op het ogenblik van de studies was de Britse variant (B.1.1.7.) de dominante variant). Het is dan ook zeer moeilijk om vergelijkingen te maken, en om ze te extrapoleren naar andere regio's en andere tijdstippen van de pandemie met mogelijk reeds andere circulerende varianten.

Nota. Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet 2021; 397: 1646–57. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00677-2. Met Comment: Dean N. Hospital admissions due to COVID-19 in Scotland after one dose of vaccine. Lancet 2021; 397: 1601-03. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00765-0

2. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet 2021; 397: 1819–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Met Comment: Leshem E en Wilder-Smith A. COVID-19 vaccine impact in Israel and a way out of the pandemic. Lancet 2021; 397: 1783-5. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01018-7

3. Bernal JL, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2021;373:n1088. Doi: 10.1136/bmj.n1088. Met Editorial: Lisewski AM. Effectiveness of England's initial vaccine roll out. BMJ 2021;373:n1201. Doi: 10.1136/bmj.n1201

4. Hall VJ, Foulkes S, Saei A et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort Study. Lancet 2021; 397: 1725–35. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X. Met Comment: Leshem E en Lopman BA. Population immunity and vaccine protection against infection. Lancet 2021; 397: 1685-7. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00870-9

5. WHO, news release 21/05/21, klik hier

6. Osama T. et al. Covid-19 vaccine passports: access, equity, and ethics. Governments should proceed with great caution through this minefield. Editorial. BMJ 2021;373:n861. Doi: 10.1136/bmj.n861

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.