

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2024

### FOCUS

#### Acute sinusitis bij volwassenen: beschermen antibiotica tegen ernstige complicaties?

Een retrospectieve cohortstudie uit Noorwegen bij volwassenen vond geen beschermend effect van antibiotica op het voorkomen van hospitalisatie en ernstige complicaties bij acute sinusitis.

#### Amoxicilline + clavulaanzuur of amoxicilline bij acute sinusitis bij kinderen?

Er werd geen significant verschil in therapiefalen gevonden tussen amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline bij de behandeling van acute sinusitis. Hoewel beide behandelingen gelijk zijn in werkzaamheid, was amoxicilline-clavulaanzuur geassocieerd met een iets hoger risico op ongewenste effecten zoals gastro-intestinale infecties en schimmelinfecties.

#### Virale sneltesten: verminderen ze het gebruik van antibiotica?

**De rol van virale sneltesten in de ambulante zorg:** In deze systematische review vond men dat deze testen het aantal voorschriften voor antibiotica niet vermindert.

#### Antibiotica bij acute middenoorontsteking bij kinderen: Cochrane review update

Bij **acute middenoorontsteking (AOM) bij kinderen** blijkt uit een update van een Cochrane review dat antibiotica bescheiden voordelen bieden op vlak van pijnverlichting op korte termijn. Dit voordeel is klinisch weinig relevant, en de meeste kinderen herstellen zonder antibiotica binnen 3 tot 7 dagen. Antibiotica geven iets meer voordeel bij specifieke subgroepen maar verhogen ook het risico op bijwerkingen zoals diarree en huiduitslag.

#### Zwangere vrouwen deze herfst vaccineren tegen COVID of niet?

De Hoge Gezondheidsraad beveelt niet langer systematische vaccinatie tegen COVID-19 aan bij alle zwangere vrouwen. Vaccinatie wordt wel sterk en prioritair aangeraden bij zwangere vrouwen met co-morbiditeit of met een verwachte hoog-risicozwangerschap. Bij de andere zwangere vrouwen wordt vaccinatie op individuele basis aangemoedigd, met afwegen van de voordelen en de risico's en in overleg tussen de arts en de vrouw. Welke elementen meenemen bij de beslissing om een zwangere vrouw te vaccineren tegen COVID-19?

#### Anticholinergica slecht voor het geheugen?

Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van anticholinerge geneesmiddelen geassocieerd is met verminderde cognitie. Hoe sterk zijn deze aanwijzingen? En kan verminderen of stoppen de cognitie verbeteren of behouden? Drie Cochrane reviews onderzochten deze vragen.

#### Tirzepatide: wat weten we al, wat weten we nog niet?

Tirzepatide (Mounjaro®) is werkzaam voor de glykemiecontrole bij type 2-diabetes en voor gewichtsbeheersing bij personen met en zonder diabetes. Zeldzame maar ernstige ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Een stand van zaken.

### NIUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- tirzepatide (Mounjaro®▼)
- rabiësvaccin (Verorab®)

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- iptacopan (Fabhalta®▼)
- levodopa + carbidopa oraal (Doporio®)
- linzagolix (Yselty®▼)
- maralixibat (Livmarli®▼)
- zilucoplan (Zilbrysq®▼)

**Terug op de markt**

- amitriptyline (Redomex® 10 et 25 mg) en
- nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

**Nieuwe indicaties**

- mirabegron (Betmiga®)
- nirsevimab (Beyfortus®▼)
- vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Arexvy®▼)

**Terugbetalingen**

- ustekinumab (Stelara)

**Voorschriften**

- pseudo-efedrine en fusidinezuur

**Stopzettingen van commercialisatie**

- oraal folinezuur (Rescuvolin®)
- Cynara scolymus (Cynarol®)
- ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)
- ulipristal (Esmya®)

**Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg**

- cinacalcet (Mimpara®)

**GENEESMIDDELENBEWAKING****Onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen van pregabaline**

Ook met de lage doses pregabaline binnen de aanbevolen indicaties kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden bij plots stoppen. Dit wordt bevestigd door een recente melding bij het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Denk eraan je patiënt te informeren over dit risico.

**TNF-remmers: risico op manische episodes?**

TNF-remmers lijken in zeldzame gevallen een manische episode te kunnen uitlokken bij patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis.

**Ciclosporine: verhoogd risico op fibroadenomen**

Fibroadenomen van de borst kunnen een bijwerking van ciclosporine zijn.

Focus

## Acute sinusitis bij volwassenen: beschermen antibiotica tegen ernstige complicaties?

Een retrospectieve cohortstudie uit Noorwegen bij volwassenen vond geen beschermend effect van antibiotica op het voorkomen van hospitalisatie en ernstige complicaties bij acute sinusitis.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Deze cohortstudie heeft als doel te onderzoeken hoeveel hospitalisaties er plaatsvinden na een diagnose van acute sinusitis in de eerstelijnspraktijk en de invloed van antibiotica hierop<sup>1</sup>.

De meeste episoden van sinusitis zijn van virale oorsprong, waarbij slechts 0,5 tot 2% een bacteriële oorsprong heeft. Onafhankelijk van de etiologie wijst toenemend bewijs erop dat de behandeling van ongecompliceerde sinusitis met antibiotica slechts een beperkte klinische winst oplevert. Alle richtlijnen, ook BAPCOC raden aan om antibiotica bij ongecompliceerde sinusitis te vermijden omwille van de negatieve risico-baten balans<sup>2</sup>.

Bovendien suggereren sommige studies dat het gebruik van antibiotica geen bescherming biedt tegen ernstige complicaties, vanwege de zeer korte prodromale fase tussen het begin van de symptomen en het optreden van complicaties.

### Opzet van de studie

Dit is een retrospectieve cohortstudie gebaseerd op data uit drie nationale databanken in Noorwegen uit de eerste lijn. De studie omvat volwassenen vanaf 18 jaar, gediagnosticeerd met acute sinusitis tussen 1 juli 2012 en 30 juni 2019. Risicofactoren zoals chronische sinusitis, hoofdtrauma, congenitale afwijkingen, luchtwegaandoeningen, maligniteit en immunosuppressie werden geanalyseerd. Het primair eindpunt was hospitalisatie binnen 30 dagen na huisartsconsultatie, het secundair eindpunt was het voorkomen van ernstige complicaties zoals intracraniale infectie, orbita-infectie, osteomyelitis of sepsis.

### Resultaten in het kort

- Er werden 415 781 patiënten geïncludeerd met 711 069 episodes van acute sinusitis. Van deze episodes kreeg 54,8% antibiotica, met een afname van het aantal antibiotica voorschriften van 63,3% naar 46,5% gedurende de studieverperiode. De daling in antibioticavoorschriften over de studieverperiode resulteerde niet in een toename van ernstige complicaties of hospitalisaties.
- Binnen 30 dagen na consultatie waren er in totaal 708 ziekenhuisopnames (10 per 10 000 episodes) en ernstige complicaties kwamen voor bij 3,2 per 10 000 episodes. Het aantal ziekenhuisopnames (primair eindpunt) en ernstige complicaties (secundair eindpunt) veranderde niet gedurende de studieverperiode.

### Conclusie

- In deze studie vond men een stabiel aantal hospitalisaties en ernstige complicaties gedurende de studieverperiode, ondanks een daling in het aantal voorgeschreven antibiotica.
- Het gebruik van antibiotica was in deze studie wel geassocieerd met een licht verhoogd risico op hospitalisatie, maar dit is waarschijnlijk te verklaren doordat meer zieke patiënten vaker antibiotica kregen.
- De aanbeveling van BAPCOC (11.5.2.3.2. Acute rhinosinusitis) om bij een ongecompliceerde sinusitis geen antibiotica voor te schrijven, wordt door deze studieresultaten ondersteund.

### Bronnen

1 Skow M, Fossum GH, Høye S, Straand J, Brænd AM, Emilsson L. Hospitalizations and severe complications following acute sinusitis in general practice: a registry-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(9):2217-2227. doi:10.1093/jac/dkad227

2 BMJ Best Practice > Acute Sinusitis > Management. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/14/management-approach> (laatst geraadpleegd op 09/10/2024)

Focus

## Amoxicilline + clavulaanzuur of amoxicilline bij acute sinusitis bij kinderen?

Er werd geen significant verschil in therapiefalen gevonden tussen amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline bij de behandeling van acute sinusitis. Hoewel beide behandelingen gelijk zijn in werkzaamheid, was amoxicilline-clavulaanzuur geassocieerd met een iets hoger risico op ongewenste effecten zoals gastro-intestinale infecties en schimmelinfecties.

### Waarom is deze studie belangrijk?

In Amerikaanse richtlijnen is de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline-clavulaanzuur als eerstelijnsbehandeling bij acute sinusitis die een behandeling met antibiotica vereist, niet eenduidig. In de BAPCOC richtlijnen wordt amoxicilline aangeraden als eerstelijnsbehandeling van acute sinusitis (Zie Repertorium 11.5.2.3. Acute rhinosinusitis) die een behandeling met antibiotica vereist bij zowel kinderen als volwassenen.

Deze studie had als doel om de effectiviteit en veiligheid van beide antibiotica te vergelijken<sup>1</sup>.

### Opzet van de studie

Deze Amerikaanse cohortstudie onderzocht kinderen en adolescenten tot 17 jaar met een nieuwe diagnose van acute sinusitis, behandeld met amoxicilline of amoxicilline + clavulaanzuur tussen

1 januari 2017 en 31 december 2021. Het primair eindpunt was therapiefalen, gedefinieerd als een nieuw antibioticum, een bezoek aan de spoedafdeling, of een nieuwe consultatie voor sinusitis of complicaties.

### Resultaten in het kort

- 320 141 patiënten kregen antibiotica, waarvan meer dan 90% gedurende 10 dagen of langer.
- De therapie faalde bij 1,7% van de amoxicilline + clavulaanzuurgebruikers versus 1,8% van de amoxicillinegebruikers (statistisch gezien niet verschillend). Falen van de therapie werd gedefinieerd als de nood aan een nieuw antibioticum, een bezoek aan de spoedafdeling of een nieuwe consultatie voor sinusitis of complicaties.
- Bezoeken aan de spoedafdeling na het starten van antibiotica waren frequenter bij amoxicilline + clavulaanzuurgebruikers (9,6%) dan bij amoxicillinegebruikers (5,9%).
- Ongewenste effecten kwamen vaker voor met amoxicilline + clavulaanzuur (2,3%) dan met amoxicilline (2,0%), met een hoger risico op gastro-intestinale en schimmelinfecties.

### Conclusie

Er is geen significant verschil in therapiefalen tussen amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline. Amoxicilline + clavulaanzuur geeft een iets hoger risico op ongewenste effecten. Deze bevindingen ondersteunen de BAPCOC-richtlijnen (11.5.2.3.2. Acute rhinosinusitis), waarbij amoxicilline als eerstelijnsbehandeling wordt aanbevolen wanneer bij acute sinusitis een antibioticumbehandeling vereist

### Specialiteitsnamen

- Amoxicilline + clavulaanzuur: Amoclave, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Amoxiclav, Augmentin® (zie Repertorium)
- Amoxicilline: Amoxicillin(e), Clamoxyl® (zie Repertorium)

### Bronnen

1 Savage TJ, Kronman MP, Sreedhara SK, Lee SB, Oduol T, Huybrechts KF. Treatment Failure and Adverse Events After Amoxicillin-Clavulanate vs Amoxicillin for Pediatric Acute Sinusitis [published correction appears in JAMA. 2024 Sep 10;332(10):845. doi: 10.1001/jama.2024.15865]. JAMA. 2023;330(11):1064-1073. doi:10.1001/jama.2023.15503

Focus

## Virale sneltesten: verminderen ze het gebruik van antibiotica?

**De rol van virale sneltesten in de ambulante zorg:** In deze systematische review vond men dat deze testen het aantal voorschriften voor antibiotica niet vermindert.

### Belang van de studie

Het onderscheid tussen bacteriële en virale etiologie bij acute infecties is klinisch niet makkelijk te maken. Sneltesten kunnen in theorie helpen bij het bepalen van deze etiologie in ambulante setting. Sommige richtlijnen suggereren dat sneltesten het gebruik van antibiotica kunnen verminderen. Het is onduidelijk is welke mate virale sneltesten patiëntuitkomsten beïnvloeden. Eerdere meta-analyses toonden een vermindering van antibiotica-voorschriften bij virale testen, maar deze bevindingen kwamen uit observationele studies en niet uit gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's)<sup>1</sup>.

### Opzet van de studie

Deze systematische review en meta-analyse omvatten enkel RCT's (11 studies), allemaal uitgevoerd voor de COVID-periode. De interventie was het uitvoeren van een virale sneltest bij patiënten met een vermoede acute luchtweginfectie (de "testgroep"). In 4 van de 12 studies werd enkel voor influenza getest, terwijl bij de overige studies voor meerdere respiratoire virussen werd getest. Bij de "controlegroep" werd geen virale sneltest uitgevoerd. Het primaire eindpunt was de associatie tussen het uitvoeren van een virale test en het voorschrijven van antibiotica tijdens een consultatie op de spoeddiensten.

### Resultaten in het kort

- Er was geen significant verschil in antibioticagebruik tussen de testgroep en de controlegroep (RR 0,99; 95% BI 0,93-1,05).
- Patiënten met een positief testresultaat kregen minder vaak antibiotica dan patiënten met een negatief testresultaat (RR 0,53; 95% BI 0,37-0,77).
- Er werden meer antivirale middelen geschreven na het gebruik van virale testen (RR 1,33; 95% CI 1,02-1,75).

### Beperkingen van de studie

De studies includeerden vooral kinderen, slechts 16% van de onderzochte populatie bestond uit volwassenen. Bovendien werden alle studies vóór de COVID-19-pandemie uitgevoerd, waardoor testen voor SARS-CoV-2 niet zijn meegenomen in de evaluatie.

### Commentaar van het BCFI

De voordelen van routinematig virale sneltesten bij patiënten met vermoede acute luchtweginfectie blijken beperkt, aangezien testing geen significante invloed heeft op het totaal antibioticagebruik. Systematische toepassing van virale testen lijkt dus niet nuttig.

### Bronnen

1 Schober T, Wong K, DeLisle G, et al. Clinical Outcomes of Rapid Respiratory Virus Testing in Emergency Departments: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(6):707. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1450]. JAMA Intern Med. 2024;184(5):528-536. doi:10.1001/jamainternmed.2024.0037

Focus

## Antibiotica bij acute middenoorontsteking bij kinderen: Cochrane review update

Bij **acute middenoorontsteking (AOM) bij kinderen** blijkt uit een update van een Cochrane review dat antibiotica bescheiden voordelen bieden op vlak van pijnverlichting op korte termijn. Dit voordeel is klinisch weinig relevant, en de meeste kinderen herstellen zonder antibiotica binnen 3 tot 7 dagen. Antibiotica geven iets meer voordeel bij specifieke subgroepen maar verhogen ook het risico op bijwerkingen zoals diarree en huiduitslag.

### Opzet van de studie

Deze update van een systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration beoordeelde gerandomiseerde gecontroleerde studies uit landen met hoge inkomens om het effect van antibiotica bij acute middenoorontsteking (AOM) bij kinderen te evalueren<sup>1</sup>.

### Resultaten in het kort

- De analyse toonde een bescheiden voordeel van antibiotica in termen van pijnverlichting op korte termijn: 60% van de kinderen die antibiotica ontvingen had na 2 tot 3 dagen minder pijn, vergeleken met 55% in de controlegroep. Dit verschil van 5% werd als klinisch weinig relevant beschouwd.
- De meeste kinderen herstellen zonder antibiotica binnen 3 tot 7 dagen. Ernstige complicaties zoals mastoïditis waren zeldzaam.
- Antibiotica boden iets meer voordeel voor specifieke subgroepen, meer bepaald bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale infectie of otorroe.
- Nadelen van antibiotica waren onder andere een verhoogd risico op bijwerkingen zoals diarree en huiduitslag, en mogelijk antibioticaresistentie.

### Beperkingen van de studie

De heterogeniteit van de studies, waaronder variaties in leeftijdsgroepen, diagnosecriteria en gebruikte antibiotica, bemoeilijkt de vergelijkbaarheid en generaliseerbaarheid van de resultaten. Daarnaast werden bijwerkingen zoals diarree en huiduitslag niet altijd systematisch gerapporteerd, wat de risico-batenanalyse moeilijk maakt. Tot slot waren kinderen met verhoogd risico op complicaties vaak ondervertegenwoordigd, waardoor de bevindingen mogelijk niet volledig toepasbaar zijn op deze groepen.

### Commentaar van het BCFI

De methodologie van de studies was over het algemeen sterk, maar bias en onduidelijkheid over bepaalde risicogroepen beperken de conclusies. Ondanks het beperkte voordeel van antibiotica benadrukken de auteurs het belang van restrictief gebruik om antibioticaresistentie te voorkomen. De Belgische BAPCOC-richtlijnen, die antibiotica niet standaard aanbevelen bij acute otitis media (zie 11.5.2.2. Acute Middenoorontsteking) behalve in specifieke gevallen, worden door deze bevindingen ondersteund.

### Bronnen

1 Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 11. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub5.

Focus

## Zwangere vrouwen deze herfst vaccineren tegen COVID of niet?

De **Hoge Gezondheidsraad** (HGR) [Advies 9833 (oktober 2024)<sup>1</sup>] beveelt niet langer systematische vaccinatie tegen COVID-19 aan bij alle zwangere vrouwen. Vaccinatie wordt wel sterk en prioritair aangeraden bij zwangere vrouwen met co-morbiditeit of met een verwachte hoog-risicozwangerschap. Bij de andere zwangere vrouwen wordt vaccinatie op individuele basis aangemoedigd, met afwegen van de voordelen en de risico's en in overleg tussen de arts en de vrouw. [NB: in Nota 1 geven we de aanbevelingen van de HGR voor de vaccinatie tegen COVID-19 in herfst-winter 2024-2025, met de doelgroepen voor systematisch een herhalingsinenting en de doelgroepen voor een herhalingsinenting op individuele basis.]

**Bij de beslissing om een zwangere vrouw te vaccineren kunnen volgende elementen meegenomen worden in het afwegen van de voordelen en de risico's.**

- Vaccinatie van de zwangere vrouw **beschermt** de vrouw tegen een ernstig beloop van COVID-19 in vergelijking met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen (zoals ook geldt buiten de zwangerschap). Ook ziet men bescherming tegen infectie van de zuigeling in de eerste levensmaanden als de moeder tijdens het 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> trimester van de zwangerschap werd gevaccineerd. Het Nederlandse geneesmiddelenbewakingscentrum Lareb stelt dat de kans op besmetting van de baby tijdens de zwangerschap klein is en dat kinderen die vlak na de geboorte positief testten over het algemeen milde of geen klachten hadden. Zie referenties 1 tot 3 voor details.
- Het **risico op een ernstig beloop door COVID-19** is op dit ogenblik **lager** dan in de pre-omicronperiode, zeker bij personen (incl. zwangere vrouwen) zonder risicofactoren.<sup>1,2,4,5</sup> Er zijn twee belangrijke redenen dat het risico op een ernstig beloop op dit ogenblik beperkt is<sup>2</sup>:
  - (1) in de huidige situatie is er een hoge mate van immuniteit onder de bevolking, als gevolg van doorgemaakte infecties en vaccinatie.
  - (2) infecties met de omikronvariant hebben een minder ernstig beloop dan infecties met eerdere varianten. Hierdoor is het risico op hospitalisatie en opname op een intensieve-zorgenafdeling nu lager dan vóór de omikronperiode. Terwijl in de eerdere fasen van COVID-19 het risico van vroeggeboorte was verhoogd, vooral bij moeders met ernstige COVID-19 of met onderliggende aandoeningen, stelt de Nederlandse Gezondheidsraad dat het risico van vroeggeboortes bij infecties met de omikronvariant niet meer is verhoogd.
- De Wereldgezondheidsorganisatie (SAGE, *Strategic Advisory Group on Immunization*)<sup>4</sup> en de Britse gezondheidsinstanties<sup>5</sup> blijven vaccinatie van alle zwangere vrouwen aanbevelen: ze stellen dat - ondanks dat het risico van ernstige ziekte in de omicronperiode lager is dan in de pre-omicronperiode -, zwangere vrouwen met COVID-19 een hoger risico blijven lopen op ernstige maternale morbiditeit en/of ongunstige zwangerschapsuitkomsten zoals vroeggeboorte. De Gezondheidsraad<sup>3</sup> in Nederland beveelt niet meer aan om alle zwangere vrouwen te vaccineren, maar stelt dat zwangere vrouwen met medische risicofactoren (dus de aanwezigheid van onderliggende aandoeningen) wel in aanmerking blijven komen voor vaccinatie.
- **De gegevens over de veiligheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap\*\*** zijn zeer talrijk en **geruststellend** (Lareb, LeCrat).
  - Er wordt geen verhoogd risico gezien op aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, doodgeboorte of andere nadelige effecten bij het kind of op de zwangerschap.
  - Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op een miskraam.
  - Zwangere vrouwen vertonen na vaccinatie dezelfde ongewenste effecten als andere gevaccineerde personen.
  - Er worden geen nadelige gevolgen van de coronavaccins op de vruchtbaarheid bij de vrouw gezien. Ook bij de man zijn er geen aanwijzingen dat de semen parameters negatief worden beïnvloed.
  - Twee grootschalige cohortstudies gepubliceerd in 2024 (een Amerikaanse studie<sup>6</sup> en een Scandinavische studie<sup>7</sup>) versterken de geruststellende gegevens: vaccinatie van zwangere vrouwen was niet geassocieerd met allerlei neonatale negatieve uitkomsten (o.a. bloedingen, trombose, inflammatie, infecties, convulsies, hartfalen, ademhalingsproblemen, mortaliteit...) ten opzichte van zwangere vrouwen die niet waren gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Vaccinatie tijdens het 1ste zwangerschapstrimester was niet geassocieerd met een toename van structurele afwijkingen bij de pasgeborene.
  - \*\* De meeste zwangere vrouwen in de studies waren gevaccineerd met het mRNA-vaccin van Pfizer of Moderna, veelal in het tweede of derde trimester.

### Nota 1: de aanbevelingen van de HGR over vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2024-2025 <sup>1</sup>

- **Aanbevelingen voor systematisch een herhalingsinenting:**
  - **Groep 1:** personen met verhoogd risico van ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden):

- personen vanaf 65 jaar;
  - personen die in een instelling verblijven;
  - zwangere vrouwen met comorbiditeit of een verwachte hoog-risicozwangerschap, ongeacht de fase van de zwangerschap;
  - personen met BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
  - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met minstens één comorbiditeit (chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd):
    - longaandoeningen (inclusief ernstig astma)
    - hartaandoeningen (met inbegrip van hypertensie met cardiale complicaties)
    - leveraandoeningen
    - nieraandoeningen
    - metabole aandoening (inclusief diabetes)
    - neurologische of mentale aandoening (bv. dementie, ernstige depressie)
    - bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immunologische stoornissen)
  - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met immuuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
- Voor kinderen en adolescenten < 18 jaar moet een specifieke focus gelegd worden op immuungedeprimeerde patiënten en kinderen/adolescenten met ernstige chronische ziekten of met bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immuundepressie).

- **Groep 2:** personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.
- **Groep 3:** personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungedeprimeerde personen.
- **Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis:** bij personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken, en bij gezonde zwangere vrouwen **zonder** comorbiditeit of verwachte hoogrisicozwangerschap wordt aanbevolen om te vaccineren op individuele basis, na overleg met de arts.
- **Geen systematische herhalingsinenting:** bij gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen) wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 niet aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

## Nota 2: de beschikbare vaccins

Voor de herfst-winter 2024-2025 is een mRNA-vaccin beschikbaar gericht tegen de Omicron JN.1-subvariant van het SARS-CoV-2-virus: Comirnaty JN.1® (JN.1-Pfizer-vaccin) (situatie op 28/10/2024).

## Specifieke bronnen

- 1 Hoge Gezondheidsraad. COVID-19 Belgische vaccinatiestrategie: seizoen 2024-2025. Advies 9833, gepubliceerd op 23/10/2024
- 2 Gezondheidsraad Nederland. Advies COVID-19-vaccinatie in 2024, gepubliceerd op 27/3/2024
- 3 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Laatst bijgewerkt op 08-12-2023.
- 4 Wereldgezondheidsorganisatie. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. English version last updated on 8 October 2024. Zie ook document van de *Strategic Advisory Group on Immunization (SAGE): WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines (10/11/2023)*
- 5 UK Health Security Agency. Guidance. COVID-19: the green book, chapter 14a. Last updated 16 september 2024
- 6 Kharbanda EO, DeSilva MB, Lipkind HS et al. COVID-19 Vaccination in the First Trimester and Major Structural Birth Defects Among Live Births. *JAMA Pediatr.* 2024;178:823-829 (doi:10.1001/jamapediatrics.2024.1917), met bespreking in *JAMA* (doi:10.1001/jama.2024.13389)
- 7 Norman M, Magnus MC, Söderling J, et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy. *JAMA.* 2024;331:396-407 (doi:10.1001/jama.2023.26945), met bespreking in *ACP Journal Club* (doi:10.7326/ANNALS-24-00621-JC)

## Specialiteitsnamen

- COVID-19-vaccin: Comirnaty JN.1 (zie Repertorium)

Focus

## Anticholinergica slecht voor het geheugen?

Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van anticholinerge geneesmiddelen geassocieerd is met verminderde cognitie. Hoe sterk zijn deze aanwijzingen? En kan verminderen of stoppen de cognitie verbeteren of behouden? Drie Cochrane reviews onderzochten deze vragen.

### Kernboodschappen

- Er zijn aanwijzingen dat een langdurige anticholinerge behandeling bij cognitief gezonde ouderen het risico van cognitieve achteruitgang of dementie meer dan verdubbelt ; de graad van zekerheid van het bewijs is laag. Over het effect van een langdurige anticholinerge behandeling bij oudere personen met bestaande verminderde cognitie zijn geen conclusies te trekken.
- Het is niet bewezen dat verminderen of stoppen (*deprescribing*) van anticholinerge medicatie de cognitie bij oudere personen kan verbeteren of behouden.
- Ondanks de talrijke onzekerheden raden de geconsulteerde bronnen aan om het gebruik van anticholinerge medicatie bij oudere personen te beperken, om transparant te communiceren over de voor- en nadelen bij de start van anticholinerge medicatie, en om regelmatig medicatienazicht uit te voeren, zeker wanneer er bezorgdheid is over de cognitieve functies. Niet-noodzakelijke anticholinerge geneesmiddelen kunnen op proef worden gestaakt, bij voorkeur traag om onttrekkingsverschijnselen te vermijden.

### Anticholinerge ongewenste effecten, en de link tussen het cholinerge systeem en cognitieve achteruitgang

Anticholinerge geneesmiddelen inhiberen de werking van de neurotransmitter acetylcholine. Ze doen dit door te binden aan de cholinerge receptoren, ook muscarinereceptoren genoemd. Dit kan leiden tot een aantal gewenste effecten (zie Tabel 1 voor geneesmiddelen die gebruikt worden omwille van hun anticholinerg effect), maar ook tot ongewenste anticholinerge effecten, en dit ter hoogte van verschillende orgaansystemen.

- **Acute perifere ongewenste effecten:**
  - monddroogte (met op lange termijn verhoogd risico van tandcariës)
  - droge ogen, mydriase, accommodatiestoornissen
  - verminderde zweetsecretie
  - nausea en braken, obstipatie
  - tachycardie
  - urineretentie
  - zelden tachycardie en ritmestoornissen
- **Acute centrale ongewenste effecten:**
  - concentratieproblemen, sedatie
  - agitatie, hallucinaties
  - delier.

Deze effecten zijn dosis-afhankelijk en meestal reversibel bij stoppen van de behandeling.

**Dit artikel gaat dieper in op de ongewenste effecten op het geheugen en de cognitie bij een langdurige behandeling met anticholinergica.**

**Een verband tussen het cholinerge systeem en ziekte van Alzheimer is reeds lang vastgesteld.**

- Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is er een gedaalde hoeveelheid acetylcholine in de hersenen, wat beschouwd wordt als een gevolg van de ziekte.

Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer ziet men onder andere letsels van de cholinerge neuronen ter hoogte van de basale nucleus van Meynert en de hippocampus, een afname van de hoeveelheid acetyltransferase (een enzym dat tussenkomt in de aanmaak van acetylcholine), en een verminderde choline-uptake (eveneens belangrijk bij de aanmaak van acetylcholine).

- Bij sommige patiënten met de ziekte van Alzheimer worden cholinesterase-inhibitoren gebruikt: donepezil, galantamine, rivastigmine. Deze geneesmiddelen inhiberen de afbraak van acetylcholine en verhogen zo de hoeveelheid acetylcholine in de hersenen. Hun gunstig effect op de cognitie is bescheiden en tijdelijk, en het is niet te voorspellen welke patiënten een voordeel zullen ondervinden (zie Repertorium 10.11.1.).

## Waarom de focus op oudere personen?

- Oudere personen zijn **gevoeliger** voor anticholinerge effecten dan jongere personen.

Geneesmiddelen worden trager uitgescheiden door de verminderde nierfunctie (en leverfunctie), met hogere plasmaconcentraties tot gevolg. Geneesmiddelen bereiken sneller de hersenen omdat de permeabiliteit van de bloed-hersensbarrière is verhoogd. Ook is de cholinerge neurotransmissie in de hersenen bij ouderen verminderd.

- Meerdere vaak gebruikte geneesmiddelen bij oudere personen hebben anticholinerge eigenschappen.
- Polyfarmacie, multimorbiditeit en kwetsbaarheid (frailty) zijn vooral een probleem bij oudere personen.
- Ook is de achtergrondincidentie van milde cognitieve stoornissen en dementie groter bij oudere personen.

## Sterke anticholinerge geneesmiddelen

- In Tabel 1 tonen we een selectie van **geneesmiddelen(groepen) met sterk anticholinerg effect die de bloed-hersensbarrière passeren en zo centrale anticholinerge effecten kunnen veroorzaken**. Sommige geneesmiddelen worden specifiek gebruikt omwille van hun anticholinerge eigenschappen, andere worden niet gebruikt omwille van deze eigenschappen maar hebben wel anticholinerge ongewenste effecten.
- **Hoe maakten we deze selectie?** We selecteerden de *high potency* geneesmiddelen in het artikel van Duran et al (2013)<sup>1</sup> en toetsten verder af aan Martindale<sup>2</sup>, de GheOP<sup>3</sup>S-tool (versie 2; tabel A)<sup>3</sup> en de *Anticholinergic Cognitive Burden*(ACB)-schaal<sup>4</sup>. De ACB-schaal is een risicoschaal waarin anticholinergica worden opgelijst. Er wordt een score toegekend aan het geneesmiddel: 1 (mild anticholinerg), 2 (matig anticholinerg) of 3 (sterk anticholinerg). In de praktijk worden dergelijke risicoschalen weinig gebruikt, maar ze worden wel toegepast in de klinische studies over het risico van anticholinergica op het geheugen. Ze laten toe om de zogenaamde “**anticholinerge belasting**” te meten, dit is de cumulatieve blootstelling aan anticholinergica bij een bepaalde patiënt.
- **Nota bene:**
  - **Butylhyoscine (butylscopolamine)** is een anticholinergicum met perifere anticholinerge effecten, maar heel zelden centrale effecten omdat het de bloed-hersensbarrière nauwelijks passeert (SKP, Kompas, Martindale).
  - De **anticholinergica via inhalatie** geven weinig systemische ongewenste effecten en de typische centrale ongewenste effecten van anticholinergica worden voor deze middelen niet vermeld (SKP, Kompas, Martindale).

**Tabel 1: geneesmiddelen met sterk anticholinerg effect die centrale effecten kunnen veroorzaken**

Geneesmiddelen waarvan hun effect berust op hun anticholinerge eigenschappen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen: darifenacine, fesoterodine, oxybutinine (vooral per os), solifenacine, tolterodine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticholinergica bij de ziekte van Parkinson: biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl</li> </ul>
Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, maar niet gebruikt omwille van deze eigenschappen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepressiva: tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, nortriptyline) en het SSRI paroxetine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotica: vooral de fenothiazines levomepromazine en prothipendyl; de atypische antipsychotica clozapine, olanzapine, quetiapine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H<sub>1</sub>-antihistaminica: chloorfenamine, difenhydramine, dimenhydrinaat, doxylamine, hydroxyzine, meclozine</li> </ul>

## De evidentie over het effect van anticholinerge medicatie op cognitie: drie Cochrane-reviews

### 1. Beïnvloeden anticholinergica de cognitie bij cognitief gezonde ouderen?

- **Conclusie van de Cochrane review (2021)**<sup>5</sup>: bij cognitief gezonde ouderen met een hoge anticholinerge belasting gedurende een lange periode is **het risico van cognitieve achteruitgang of dementie mogelijk meer dan verdubbeld** ten opzichte van cognitief gezonde ouderen zonder anticholinerge belasting: OR van 2,63 (95%-BI van 1,09 tot 6,29).

- De Cochrane review includeerde 25 observationele studies (waarvan 24 retrospectief) (n=968 428) met een **follow-up van 1 tot 11 jaar**. De gemiddelde of mediane leeftijd varieerde van 52 tot 82 jaar aan de start van de studie.
- **Een meta-analyse was mogelijk op 4 van de 25 studies** (n=125 359). Bij cognitief gezonde ouderen mét anticholinerge belasting (minimaal 2 of 3 op de ACB-schaal, zie hoger voor uitleg van de ACB-schaal) was er ten opzichte van deze zonder anticholinerge belasting een toename met factor 2,6 van het risico van 'cognitieve achteruitgang of dementie' [odds-ratio = 2,63 (95%-BI van 1,09 tot 6,29)], onafhankelijk van leeftijd, geslacht of comorbiditeit.
- **Beschrijvende analyse van de 25 studies:**
  - 23 van de 25 studies toonden een associatie tussen gebruik van anticholinergica en verhoogd risico van cognitieve achteruitgang (eender welk type). De twee studies die geen associatie vonden, werden uitgevoerd in specifieke populaties (patiënten met ziekte van Parkinson, patiënten met overactieve blaas), terwijl alle andere studies in een meer "algemene" oudere bevolking werden uitgevoerd.
  - Voor de specifieke eindpunten waren de resultaten heterogeen.
    - "Dementie": 9 van de 11 studies die dit eindpunt onderzochten, vonden een verband.
    - "Dementie en milde cognitieve stoornis": alle drie de studies die dit eindpunt onderzochten, vonden een verband.
    - "Milde cognitieve stoornis": één van de 4 studies die dit eindpunt onderzochten, vond een verband.
    - "Cognitieve achteruitgang": 12 van de 14 studies die dit eindpunt onderzochten, vonden een verhoogd risico van een verminderde score op cognitieve testen. Maar de onderzochte domeinen van cognitie waren zeer divers en de rapportering was inconsistent.

### • Hoe hoger de "anticholinerge belasting" was, hoe hoger het risico.

- Lage "anticholinerge belasting" (ACB-schaal=1; 2 studies): OR van 2,18 (95%-BI van 1,11 tot 4,29)
- Matige "anticholinerge belasting" (ACB-schaal = 2; 2 studies): OR van 2,71 (95%-BI van 2,01 tot 3,56)
- Hoge "anticholinerge belasting" (ACB-schaal = minimum 3; 3 studies): OR van 3,27 (95%-BI van 1,41 tot 7,61)

- De **graad van zekerheid van het bewijs** is "laag", en het is dus onduidelijk of het verband causaal is. Zie verder voor de belangrijkste beperkingen van de studies.

## 2. Beïnvloeden anticholinergica de cognitie bij oudere personen met reeds milde cognitieve stoornissen of dementie?

- **Conclusie van de Cochrane review (2022)**<sup>7</sup>: er zijn op dit ogenblik geen conclusies te trekken over een eventuele associatie tussen "anticholinerge belasting" en verdere cognitieve achteruitgang bij oudere personen met reeds verminderde cognitie. Op tien studies vonden vier studies een verhoogd risico van cognitieve achteruitgang op lange termijn bij personen met hoge anticholinerge belasting ten opzichte van personen zonder of met slechts minimale anticholinerge belasting. Slechts één van de 5 studies bij personen met matige tot ernstige dementie vond een verband tussen anticholinerge belasting en verminderde cognitie op lange termijn. Een hypothese is dat wanneer er reeds een significante aantasting van het cholinerge systeem aanwezig is – zoals bij personen met gevorderde dementie - de nefaste impact van anticholinerge geneesmiddelen op de cognitie niet te meten is. Deze hypothese vereist verder onderzoek.

- De Cochrane review includeerde 17 observationele studies (allemaal retrospectief) + 1 studie die gegevens van deelnemers aan een RCT gebruikte. In totaal 102 684 ouderen. De gemiddelde of mediane leeftijd varieerde van 72 tot 88 jaar aan de start van de studie. **Follow-up duur varieerde van 1 tot 8 jaar**.
- Het effect van hoge anticholinerge belasting op verdere cognitieve achteruitgang was zeer heterogeen.
  - **Studies bij personen met dementie:**
    - Drie van de 9 studies bij **personen met dementie** vonden een verhoogd risico van cognitieve achteruitgang op lange termijn. Vijf van de 9 studies toonden geen verband. Eén studie toonde dat de cognitie significant verbeterde bij de personen met de hoogste "anticholinerge belasting" in de eerste 6 maanden na de diagnose van dementie, waarna de cognitie even snel achteruitging dan bij deze zonder of met lage "anticholinerge belasting" (3 jaar follow-up).
    - Twee van de 3 studies bij **personen met milde dementie** vonden een verband tussen anticholinerge belasting en verminderde cognitie op lange termijn.
    - Één van de 5 studies bij **personen met matige tot ernstige dementie** vond een verband tussen anticholinerge belasting en verminderde cognitie op lange termijn.
  - **Studies bij personen met lichte cognitieve stoornis:** er is 1 studie, deze toonde een verhoogd risico van progressie naar dementie bij deze met anticholinerge belasting ten opzichte van geen anticholinerge belasting.

- Wel is er in deze populatie een mogelijk verband tussen een hoge "anticholinerge belasting" en verhoogde mortaliteit (toename met mogelijk 15%).

Zes van de 10 studies die dit onderzochten, vonden een verhoogde mortaliteit. Meta-analyse van 4 studies (n=48 663) toont een toename van de mortaliteit met ongeveer 15% bij de patiënten met een hoge "anticholinerge belasting" (ACB-schaal) ten opzichte van geen of "lage anticholinerge belasting" (ACB-schaal): HR = 1,15 (95%-BI van 1,03 tot 1,29).

- De **graad van zekerheid van het bewijs** is "laag" of "zeer laag". Zie verder voor de belangrijkste beperkingen van de studies.

### 3. Kan deprescribing van anticholinergica de cognitie behouden of verbeteren bij oudere personen?

- **Conclusie van de Cochrane review (2023)**<sup>8</sup>: de evidentie laat niet toe om een antwoord te geven op de vraag of verminderen of stoppen (*deprescribing*) van anticholinerge medicatie de cognitie bij ouderen kan verbeteren of stabiliseren.
- De **graad van zekerheid van de evidentie** was "zeer laag". Er waren slechts 3 studies. Het aantal patiënten in elke studie was klein, de populatie in de studies gemengd (met én zonder cognitieve stoornissen), de studieresultaten uiteenlopend, en in 1 studie werden zowel sedatieve als anticholinerge geneesmiddelen verminderd/gestopt.

### Wat zijn de belangrijkste beperkingen in de studies naar anticholinerge belasting en cognitie?

- De graad van zekerheid van de evidentie werd in de Cochrane-reviews gescoord als "laag" of "zeer laag". Het gaat om observationele studies, met de mogelijkheid van bias en niet-gecontroleerde *confounding factors*. Hun bewijskracht is veel lager dan die van RCT's. Twee belangrijke pijnpunten: de mogelijkheid van **publicatiebias** en van **confounding by indication**.

- De mogelijkheid van **publicatiebias** wordt zeker in de Cochrane review bij cognitief gezonde ouderen geopperd. Van de 25 studies toonden 23 studies een verband. Maar het zou kunnen dat studies die geen verband toonden moeilijker gepubliceerd geraakten of niet ter publicatie werden ingediend.
- Er is de mogelijkheid van "**confounding by indication**". Daarmee wordt bedoeld dat sommige anticholinerge geneesmiddelen (en dan met name TCA's en antipsychotica) misschien werden voorgeschreven omwille van prodromale symptomen van dementie (depressie, gedrags- en stemmingsstoornissen) die op dat moment niet werden gelinkt aan een beginnende dementie. De symptomen van dementie kunnen dan onterecht worden gelinkt aan het geneesmiddel.

- Ook weet men niet of er specifieke anticholinerge geneesmiddelen zijn die een hoger risico geven dan andere.

- In vele studies werd niet gerapporteerd welke anticholinerge geneesmiddelen de patiënten namen. Alle studies over anticholinergica en risico van dementie en cognitieve achteruitgang beoordeelden de "anticholinerge belasting" van de patiënt met risicoschalen. De ACB-schaal werd meest frequent gebruikt. Maar er zijn er nog andere, en we weten dat er onderlinge verschillen bestaan in de geneesmiddelen die worden vermeld in die schalen en/of in de score die aan het geneesmiddel wordt toegekend.
- In de Cochrane review over anticholinergica bij cognitief gezonde ouderen (2021) was het type geneesmiddel een risicofactor die in vijf studies werd onderzocht. Drie van de vijf studies vonden dat het type geneesmiddel het risico beïnvloedde: o.a. antidepressiva, antipsychotica, anti-Parkinsonmiddelen en urologische middelen verhoogden het risico van cognitieve achteruitgang, terwijl bv. antihistaminica het risico niet verhoogden. Twee van de vijf studies daarentegen vonden dat het risico van dementie bij de personen met de hoogste anticholinerge belasting onafhankelijk was van het type geneesmiddel.

### Zijn er onttrekkingsverschijnselen te verwachten bij plots stoppen van anticholinergica?

- Bij plots stoppen van anticholinergica kunnen symptomen optreden die worden omschreven als het *anticholinergic discontinuation syndrome* (syn. cholinergic rebound): nausea, braken, diarree, tranenvloed, duizeligheid, angst, zweten, urinaire drang, slapeeloesheid, tachycardie, orthostatische hypotensie. Het zijn typische "cholinerge" effecten.
- Deze onttrekkingsverschijnselen kunnen variëren in ernst, kunnen optreden binnen de dagen na stoppen en kunnen 6 tot 8 weken aanhouden.
- Meerdere bronnen raden aan om anticholinergica traag af te bouwen, maar het is onmogelijk om onderbouwde adviezen te geven voor de verschillende anticholinergica.<sup>9-14</sup> Een referentie<sup>10</sup> geeft als algemeen advies om de dosis met 25 tot 50% te verminderen elke 1 tot 4 weken. Als algemene regel geldt: hoe langduriger de behandeling, hou langer de aanbevolen afbouwperiode. Voor de antidepressiva met anticholinerge eigenschappen kunnen we verwijzen naar het artikel over afbouw van antidepressiva in de Folia van januari 2024.

### Wat zeggen de NHG- en NICE-richtlijnen "Dementie" over gebruik van anticholinergica?

- De auteurs van de NICE-aanbeveling *Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers*

**(NG97; 20 juni 2018)** bevelen aan om:

- de anticholinerge belasting tot een minimum te beperken, en indien mogelijk naar alternatieven te zoeken in volgende gevallen:
  - wanneer wordt beoordeeld of een persoon met vermoede dementie moet worden doorverwezen voor diagnosestelling,
  - tijdens medicatienazicht bij mensen met dementie.

• **De auteurs van de NHG-standaard *Dementie* (M21, april 2020)** bevelen aan om:

- bij de anamnese te informeren of de cognitieve klachten zijn begonnen na het starten of wijzigen van geneesmiddelen met anticholinerge effecten;
- bij symptomen van cognitieve achteruitgang de anticholinerge medicatie op proef te staken of over te schakelen op een alternatief.

## Conclusie en adviezen voor de praktijk

De algemeen aanvaarde negatieve invloed van anticholinergica op het geheugen is niet zo goed gedocumenteerd en het is niet bewezen dat afbouwen en stoppen (*deprescribing*) gunstig is voor de cognitie. Een mogelijke associatie tussen langdurige hoge anticholinerge belasting en verminderde cognitie en dementie kan echter niet genegeerd worden en ondanks de talrijke onzekerheden kunnen volgende adviezen worden gegeven.<sup>5-14</sup>

- De *safety-first*-approach (zo weinig mogelijk anticholinerge medicatie) is waarschijnlijk de beste optie.
- Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*), met transparante en duidelijke communicatie van de voordelen en de potentiële nadelen bij de start van de anticholinerge medicatie is belangrijk.
- Regelmatig medicatienazicht bij ouderen die anticholinerge geneesmiddelen nemen, zeker wanneer er bezorgdheid is over de cognitieve functies, en regelmatige herevaluatie van hun risico-batenverhouding zijn aangewezen.
- Niet-noodzakelijke anticholinerge geneesmiddelen kunnen op proef worden gestaakt, bij voorkeur traag om onttrekkingsverschijnselen te vermijden.

## Specifieke bronnen

- 1 Duran CE and Vander Stichele RH, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485–96 (DOI 10.1007/s00228-013-1499-3)
- 2 Brayfield A, Cadart C (eds), Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) (geraadpleegd op 15/10/2024)
- 3 GheOP<sup>3</sup>S-tool, versie 2 > Tabel A
- 4 Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf (ACB): <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf> en <https://www.acbcalc.com/>
- 5 Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, McCleery J, Myint PK, Soiza R, Stewart C, Loke YK, Quinn TJ. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD013540. DOI:10.1002/14651858.CD013540.pub2.
- 6 Henry J Woodford, Jennifer M Stevenson. Editorial. Anticholinergic drugs and dementia: time for transparency in the face of uncertainty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;(9):ED000154 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.ED000154/full>)
- 7 Taylor-Rowan M, Kraia O, Koliopoulou C, Noel-Storr AH, Alharthi AA, Cross AJ, Stewart C, Myint PK, McCleery J, Quinn TJ. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 8. Art. No.: CD015196. DOI: 10.1002/14651858.CD015196.pub2.
- 8 Taylor-Rowan M, Alharthi AA, Noel-Storr AH, Myint PK, Stewart C, McCleery J, Quinn TJ. Anticholinergic deprescribing interventions for reducing risk of cognitive decline or dementia in older adults with and without prior cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD015405. DOI: 10.1002/14651858.CD015405.pub2.
- 9 Bishara D. Managing drugs with anticholinergic activity. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2023;61:135-9
- 10 Anticholinergic burden in older people. <https://bpac.org.nz/2024/anticholinergic.aspx>, march 2024
- 11 NPS Medecinewise. Anticholinergic burden: the unintended consequences for older people. For health professionals (October 2022) + Focus on anticholinergic burden. (October 2021)
- 12 O'Donnell LK, Gnjidic D et al. Anticholinergic burden: considerations for older adults. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2017;47:67–77(oi: 10.1002/jppr.1303)
- 13 Smith H en Fligelstone H. Reducing patient and planetary harms from high anticholinergic burden medication. *BMJ* 2024;384:e075708 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-075708>)
- 14 Hilmer SN en Gnjidic D. The anticholinergic burden: from research to practice. *Aust Prescr* 2022;45:118–20(<https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.031>)

Focus

## Tirzepatide: wat weten we al, wat weten we nog niet?

### tirzepatide (Mounjaro®▼)

Tirzepatide (Mounjaro®▼, hoofdstuk 5.1.9, subcutaan) is het eerste geneesmiddel dat een "dubbele agonist" is van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*). Het wordt op de markt gebracht met als indicaties (1) type 2-diabetes en (2) gewichtsbeheersing bij personen met obesitas, of met overgewicht (BMI  $\geq 27$ ) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit (synthese van de SKP).

#### Standpunt van het BCFI

Tirzepatide is werkzaam voor de glykemiecontrole bij type 2-diabetes en voor gewichtsbeheersing bij zowel diabetespatiënten als mensen zonder diabetes. Tirzepatide lijkt minstens even werkzaam als de GLP-1-analogen. Het effect op de langetermijncomplicaties van diabetes, obesitas en overgewicht is nog niet bekend en het veiligheidsprofiel is niet zonder risico.

Gezien de zeer ruime indicaties kan tirzepatide mogelijk gebruikt worden bij een zeer groot aantal mensen. Een zorgvuldige beoordeling van de risico-batenverhouding is belangrijk. Er worden nog een aantal publicaties afgewacht en de ongewenste effecten worden van nabij opgevolgd.

Tirzepatide wordt voor geen enkele indicatie terugbetaald (situatie op 1 november 2024).

- Tirzepatide is het eerste geneesmiddel dat een "dubbele agonist" is van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*).
- Het verhoogt de door voedsel gestimuleerde insulinesecretie en de insulinegevoeligheid. Het vermindert de glucagonsecretie, de eetlust en de voedselinname en vertraagt de maaglediging.
- De indicaties bij volwassenen zijn:
  - type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is ondanks aanpassingen van de leefstijl
    - als monotherapie wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet getolereerd wordt
    - als aanvulling op andere behandelingen van diabetes;
  - gewichtsbeheersing, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij
    - obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
    - overgewicht (BMI tussen 27 en 30 kg/m<sup>2</sup>) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit.<sup>1</sup>
- Tirzepatide wordt toegediend als subcutane injecties (in buik, bovenbeen of bovenarm). De startdosis is 2,5 mg per week, te verhogen in stappen van 2,5 mg om de 4 weken tot een onderhoudsdosis van 5 tot 15 mg per week.
- Momenteel zijn enkel 2,5 en 5 mg als sterktes op de markt (situatie op 19 november 2024). De sterktes 10 mg, 12,5 mg en 15 mg werden goedgekeurd, maar zijn in België nog niet te verkrijgen.

## Werkzaamheid

### Controle van type 2-diabetes

- De werkzaamheid van tirzepatide op de controle van type 2-diabetes hebben we uitgebreid besproken in de Folia van september 2023 (SURPASS-programma). De conclusie van het BCFI in dat artikel was dat de resultaten veelbelovend waren: tirzepatide was werkzamer dan placebo en dan insuline voor de glykemiecontrole (een extra verlaging van het HbA1c met respectievelijk meer dan 1,5% en 1%). Gegevens over de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes ontbraken echter.

Sinds ons Folia- artikel over tirzepatide bij diabetes verschenen twee nieuwe studies:

- De SURPASS 6-studie toonde een betere werkzaamheid van tirzepatide ten opzichte van insuline als *add-on*-behandeling voor de glykemiecontrole en het gewicht.
  - Populatie: 1428 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle was met basale insuline glargine.
  - Open-label interventie: als aanvulling op basale insuline glargine: ofwel tirzepatide 5, 10 of 15 mg 1x/week ofwel prandiale insuline lispro 3x/dag gedurende 52 weken.
  - Resultaat op het primaire eindpunt: patiënten die tirzepatide gebruikten, behaalden gemiddeld een extra verlaging van 1% van het HbA1c, vergeleken met patiënten die insuline lispro gebruikten (gepoolde resultaten voor de 3 doseringen van tirzepatide). Deze resultaten voldeden aan de criteria van non-inferioriteit en statistische superioriteit.
  - In deze studie was tirzepatide in elke dosering werkzamer voor gewichtsverlies dan insuline (gepooled verschil van 12 kg na 52 weken).<sup>2</sup>
- Een netwerkmeta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies (Yao 2023) concludeert dat van de GLP-1-analogen die op de markt zijn, tirzepatide het meest werkzaam is versus placebo voor de controle van het HbA1c en van de glykemie bij patiënten

met type 2-diabetes.

- Ongeveer 2/3 van de geïnccludeerde studies was versus placebo, het resterende 1/3 bestond uit direct vergelijkende studies.
- Ten opzichte van placebo verlaagde tirzepatide het HbA1c met 2,1%. Met semaglutide bedroeg het verschil 1,4% ten opzichte van placebo. Die verschillen waren statistisch significant en klinisch relevant.
- De bestudeerde doseringen waren voornamelijk de doseringen die worden aanbevolen in de SKP's.
- De duur van de studies varieerde van 10 weken tot 2 jaar.<sup>3</sup>

### Gewichtsbeheersing bij personen met of zonder type 2-diabetes

- Tirzepatide werd beoordeeld voor gewichtsverlies bij patiënten met diabetes en bij patiënten met overgewicht (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) en minstens één gewichtsgelateerde comorbiditeit, of met obesitas maar zonder diabetes (SURMOUNT-programma).
- In dit programma waren de primaire eindpunten dezelfde voor alle studies: gewichtsverlies en het percentage patiënten dat minstens 5% lichaamsgewicht verloor.
- **Vergeleken met placebo:** tirzepatide resulteerde in 13 tot 21% gewichtsverlies, afhankelijk van de beoordeelde doseringen en van de aanwezigheid of niet van diabetes. Het gewichtsverlies was lager bij patiënten met type 2-diabetes.
  - SURMOUNT-1 evalueerde tirzepatide in doses van 5, 10 of 15 mg 1x/per week versus placebo gedurende 18 maanden bij 2539 patiënten met obesitas zonder diabetes, of met overgewicht en minstens één gewichtsgelateerde comorbiditeit.
    - Het gemiddelde gewichtsverlies bedroeg -15% tot -21%, afhankelijk van de dosis tirzepatide, tegenover -3% voor placebo.
    - Bij de lage dosis (5 mg 1x/week) verloor 85% van de patiënten minstens 5% lichaamsgewicht. Dat gewichtsverlies werd ook gezien bij 89% en 91% van de patiënten die respectievelijk 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week kregen, tegenover 34% in de placebogroep.<sup>4,5</sup>
    - Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 5, 10 en 15 mg respectievelijk 68,5%, 78% en 83,5%, tegenover 19% met placebo.<sup>5</sup>
  - SURMOUNT-2 evalueerde enkel tirzepatide 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week bij 1514 patiënten met type 2-diabetes en obesitas (of BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> en HbA1c tussen 7 en 10%) gedurende 72 weken.
    - Gemiddeld bedroeg het gewichtsverlies 13% met 10 mg 1x/week en 15% met 15 mg 1x/week.
    - Tussen 79% en 83% van de deelnemers behaalde de doelstelling van minstens 5% gewichtsverlies met respectievelijk tirzepatide 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week (tegenover 35% met placebo).
    - Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 10 en 15 mg respectievelijk 60,5% en 65%, tegenover 10% met placebo.<sup>6</sup>
  - SURMOUNT-3 evalueerde tirzepatide bij 600 patiënten zonder diabetes en met obesitas (of BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> en comorbiditeiten), voorafgegaan door een inloophase van 12 weken (intensief programma voor aanpassing van de leefstijl: voeding en beweging).
    - Daarna kregen de patiënten 72 weken lang ofwel tirzepatide, in de maximaal getolereerde dosis of in een dosis van 10 mg 1x/week of 15 mg 1x/week, ofwel een placebo.
    - De patiënten die tirzepatide kregen, verloren 21% lichaamsgewicht (gepoolde gegevens voor alle tirzepatidegroepen), terwijl bij de patiënten in de placebogroep een gewichtstoename van 3% werd vastgesteld.
    - Ongeveer 94% van de patiënten die tirzepatide kregen, verloren minstens 5% lichaamsgewicht (tegenover 11% van de patiënten met placebo).
    - Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 77%, tegenover 9% met placebo.<sup>7</sup>
- **Hoe duurzaam is het effect op het gewicht?** Het effect van tirzepatide blijft in de studies behouden gedurende de hele gebruiksperiode, met een fase van snel gewichtsverlies, gevolgd door een fase van stabilisatie. Bij het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw toe, zoals bij alle medicamenteuze behandelingen voor gewichtsverlies.
  - SURMOUNT-4 bij 670 patiënten zonder diabetes
    - Na een eerste fase van 36 weken met tirzepatide 1x/week in de maximaal getolereerde dosis (10 of 15 mg), werden de patiënten gerandomiseerd om ofwel de behandeling voort te zetten, ofwel een placebo te krijgen.
    - Na 52 weken bleven de patiënten die tirzepatide gebruikten, gewicht verliezen (een bijkomende -5,5%), terwijl de patiënten in de placebogroep opnieuw zwaarder werden (+5% ten opzichte van week 36).
    - In de tirzepatidegroep stabiliseerde het gewicht nadien, terwijl in de placebogroep het gewicht verder toenam.
    - Het totale gewichtsverlies (36 + 52 weken) met tirzepatide (10 of 15 mg) was -25 %, tegenover -10% met placebo.<sup>8</sup>
  - SURMOUNT-1-extensie
    - Van de patiënten die werden geïnccludeerd in SURMOUNT-1, werden de 1032 personen met prediabetes vanaf het begin gerandomiseerd om tirzepatide 5, 10 of 15 mg 1x/week of een placebo te krijgen gedurende 176 weken, gevolgd door 17 weken zonder behandeling.
    - De resultaten voor de primaire eindpunten werden eerder in dit artikel al besproken. De hier vermelde eindpunten zijn secundaire eindpunten.
    - Na 176 weken varieerde het gewichtsverlies tussen -12,3% en -20% (afhankelijk van de dosis tirzepatide), tegenover -1,3%

voor placebo.

- Wanneer de behandeling werd gestopt, nam het gewicht opnieuw toe, zodat het totale gewichtsverlies -12,3% tot -18% bedroeg na 193 weken.
- De personen die tirzepatide gebruikten, hadden een kleiner risico om type 2-diabetes te ontwikkelen dan de personen in de placebogroep (1,3% tegenover 13,3%).
- Na de 17 weken zonder behandeling steeg het risico om diabetes te ontwikkelen opnieuw in de groep die eerder tirzepatide nam (2,4%, tegenover 13,7% voor placebo).<sup>9</sup>
- **Vergeleken met semaglutide.** Voornamelijk observationele gegevens tonen dat tirzepatide een betere werkzaamheid heeft op het gewicht dan semaglutide.
  - Een RCT versus semaglutide is lopende (SURMOUNT 5).
  - Volgens de hierboven besproken netwerkmeta-analyse van gerandomiseerde studies (Yao 2023) bij patiënten met type 2-diabetes die GLP-1-analogen gebruikten, had tirzepatide de beste werkzaamheid op gewichtsverlies (vergeleken met de moleculen die momenteel op de markt zijn).<sup>3</sup>
  - Een retrospectieve cohortstudie (met groter risico van bias dan een RCT) werd uitgevoerd bij 18 386 patiënten met obesitas of overgewicht, van wie de helft type 2-diabetes had en die nieuwe gebruikers waren van tirzepatide of semaglutide.
    - Het gewichtsverlies na 3, 6 en 12 maanden was groter met tirzepatide dan met semaglutide: het verschil bedroeg respectievelijk -2,4%, -4,3% en -7% in het voordeel van tirzepatide.
    - Ten opzichte van semaglutide verloren meer patiënten die tirzepatide namen, minstens 5, 10 en 15% gewicht (HR van respectievelijk 1,76, 2,54 en 3,24).<sup>10,11</sup>

### Preventie van complicaties van type 2-diabetes

- Momenteel zijn er nog onvoldoende gegevens om het effect van tirzepatide op klinische eindpunten zoals cardiovasculaire of renale events correct te beoordelen.
- Er is een studie aan de gang om de werkzaamheid van tirzepatide versus dulaglutide op cardiovasculaire eindpunten te beoordelen (SURPASS-CVOT). Ter herinnering: dulaglutide is een van de GLP-1-analogen waarvan een cardiovasculair voordeel werd aangetoond.<sup>12</sup>
- Vooraf gespecificeerde analyses van studies uitgevoerd bij diabetespatiënten (SURPASS-programma) tonen een niet-statistisch significante vermindering van cardiovasculaire events versus placebo of een actieve comparator na 12 maanden.<sup>12</sup>
- Een post-hocanalyse van SURPASS 4 toonde een renaal voordeel vergeleken met insuline glargine. Dat voordeel wordt gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van: de tijd tot het eerste optreden van een afname van de nierfunctie (eGFR) met minstens 40%, terminale nierinsufficiëntie, renale sterfte of het optreden van macroalbuminurie.<sup>12</sup>
- Een retrospectieve observationele studie bij diabetespatiënten lijkt een betere werkzaamheid te tonen van tirzepatide in vergelijking met GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale eindpunten (waaronder overlijden door eender welke oorzaak, majeure cardiovasculaire events, acute nierinsufficiëntie en majeure renale events). Personen met ernstige chronische nierziekte of recente cardiovasculaire events werden uitgesloten.<sup>13</sup>
- Een systematische review met netwerkmeta-analyse waarin de nieuwe behandelingen voor type 2-diabetes werden vergeleken met een standaardbehandeling, toonde geen gunstig effect van tirzepatide op de totale sterfte (evenmin als van gliptines of insuline). De studie liet wél een voordeel zien van GLP-1-analogen en gliflozines.<sup>14</sup>

### Preventie van complicaties van overgewicht en obesitas

- Gegevens over het eventuele effect van tirzepatide op cardiovasculaire eindpunten ontbreken. Vergelijkende studies met GLP-1-analogen in het bijzonder zijn noodzakelijk.
- Een placebogecontroleerde studie (SURMOUNT-MMO) is lopende bij patiënten met obesitas (of overgewicht en gewichtsgelateerde comorbiditeit) met als eindpunten majeure cardiovasculaire events en hartfalen.<sup>4,15</sup>
- Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (SUMMIT) bij 731 patiënten met obesitas en hartfalen met bewaarde ejectiefraction is zopas gepubliceerd. De resultaten na 52 weken tonen voor tirzepatide (15 mg 1x/week) een daling van « de cardiovasculaire mortaliteit en van verergering van hartfalen » (samengesteld primair eindpunt) ten opzichte van placebo. Deze resultaten zijn bemoedigend maar moeten worden bevestigd.<sup>16</sup>
- Een studie beoordeelde het effect van tirzepatide op slaapapneu (apneu/hypopneu-index) bij patiënten met obesitas (SURMOUNT-OSA). Na 52 weken stelde men een gemiddelde afname met zo'n 20 tot 24 events per uur vast vergeleken met placebo bij patiënten die in het begin van de studie nog ongeveer 50 events per uur hadden (matig tot ernstig slaapapneusyndroom).<sup>17</sup>

### Veiligheid

- **Ongewenste effecten**
  - Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): gastro-intestinale stoornissen (35-60%), hypoglykemie bij associatie met andere hypoglykemiërende

middelen (inclusief ernstige hypoglykemie bij associatie met hypoglykemiërende sulfamiden of insuline).

- Vaak (1-10%): overgevoelighedsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haaruitval, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, verhoogde hartslag, toegenomen pancreasenzymen en verhoogd calcitonine.
- Er werden gevallen beschreven van pancreatitis, cholelithiasis, acute nierinsufficiëntie, gastroparese, diabetische retinopathie, angio-oedeem en anafylactische reacties.<sup>1,4,10,18</sup>
- In de Verenigde Staten wordt in de SKP (goedgekeurd door de FDA) gewaarschuwd voor een risico op schildklierkanker en is tirzepatide (net als de GLP-1-analogen) gecontra-indiceerd in geval van een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van schildklierkanker.<sup>19</sup> Die waarschuwing staat niet in de Europese SKP (goedgekeurd door het EMA)<sup>1</sup>
- **Zwangerschap en borstvoeding**
  - Wegens een gebrek aan gegevens wordt het gebruik bij zwangere vrouwen afgeraden. Tirzepatide moet minstens een maand voor een geplande zwangerschap worden stopgezet.
  - Dierstudies toonden een vertraagde groei van de foetus en structurele afwijkingen.
- **Interacties**
  - Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan zo de mate en snelheid van resorptie van andere orale geneesmiddelen verminderen, vooral in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging.
    - Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige orale toediening van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
    - Tirzepatide kan het effect vertragen van orale geneesmiddelen waarvan een snel effect wordt verwacht (bv. pijnstillers).
    - In de SKP van de Verenigde Staten (goedgekeurd door de FDA) wordt aangeraden voorzichtig te zijn bij gebruik van orale anticonceptiva en een extra barrièremethode te gebruiken in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging.<sup>4,15,18,19</sup> In de Europese SKP (goedgekeurd door het EMA) wordt die aanbeveling niet vermeld.<sup>1</sup>
  - Het risico op hypoglykemie is groter wanneer ook hypoglykemiërende sulfamiden of insuline worden gebruikt.
- **Bijzondere voorzorgen**
  - Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van
    - pancreatitis,
    - hypoglykemie,
    - dehydratie, in geval van braken of diarree door tirzepatide.
  - Voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige gastro-intestinale ziekte, diabetische retinopathie (gebrek aan gegevens), diepe sedatie of algemene anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud).<sup>1</sup>

## Commentaar van het BCFI

- Tirzepatide is werkzaam voor de glykemiecontrole bij type 2-diabetes en voor gewichtsbeheersing bij diabetespatiënten met overgewicht of obesitas. De op dit moment beschikbare gegevens suggereren dat de werkzaamheid van tirzepatide superieur is voor deze parameters, vergeleken met zowel placebo als insuline. De klinische relevantie van de superioriteit van tirzepatide ten opzichte van semaglutide is niet duidelijk en er zijn nog onvoldoende vergelijkende gegevens met de andere GLP-1-analogen.
- Tirzepatide is ook werkzaam voor gewichtsverlies bij personen zonder diabetes maar met obesitas of met overgewicht en gewichtsgelateerde comorbiditeit. Na stoppen van de behandeling verdwijnt dit effect snel en neemt het gewicht opnieuw toe.
- Het effect op het gewicht is meer uitgesproken bij personen zonder diabetes.
- De momenteel beschikbare gegevens laten niet toe te besluiten dat tirzepatide werkzamer is dan de GLP-1-analogen. Een gerandomiseerde studie is lopende.
- Ook kunnen we op dit moment uit de beschikbare gegevens niet concluderen dat tirzepatide complicaties van type 2-diabetes, overgewicht of obesitas kan voorkómen. Studies zijn lopende, meer bepaald in vergelijking met GLP-1-analogen.
- Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de GLP-1-analogen, met vooral gastro-intestinale stoornissen als ongewenste effecten. Er worden echter ook bepaalde ernstige ongewenste effecten vermeld en een risico op interacties met andere geneesmiddelen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn is niet bekend.
- Vanwege zijn indicaties, in het bijzonder overgewicht en obesitas, is tirzepatide gericht op een groot deel van de bevolking. Het zal erg belangrijk zijn om het veiligheidsprofiel op te volgen, de risico-batenverhouding individueel goed te beoordelen en de patiënten correct te informeren over de voorzorgsmaatregelen en ongewenste effecten.
- Een behandeling is duur: meer dan € 200 per maand voor een dosering van 2,5 mg of 5 mg 1x per week (enkel de 2,5 mg- en 5 mg-sterktes zijn op dit ogenblik gecommmercialiseerd, situatie op 1 november 2024). Tirzepatide wordt voor geen enkele indicatie terugbetaald (situatie op 1 november 2024).

## Bronnen

1 Mounjaro®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 2 JAMA. doi:10.1001/jama.2023.20294
- 3 BMJ2024;384:e076410
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
- 5 N Engl J Med 2022;387:205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- 6 Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Garvey, W Timothy Abalos, Franklin H. et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10402, 613 – 626
- 7 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657016?tab=history&a=28#study-results-card>
- 8 JAMA. doi:10.1001/jama.2023.24945 <https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>
- 9 DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
- 10 Med Lett Drugs Ther. 2023 Dec 25;65(1692):205-7 doi:10.58347/tml.2023.1692c
- 11 JAMA Internal Medicine (2024) 184: 1056-1064
- 12 Aust Prescr 2023;46:96–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.028>
- 13 Comparing Cardiovascular and Kidney Outcomes with Tirzepatide vs. GLP-1 Agonists. NEJM J Watch. August 15, 2024. édito sur Chuang MH et al. Clinical outcomes of tirzepatide or GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. JAMA Netw Open 2024
- 14 Ann Intern Med. doi:10.7326/M23-1490
- 15 Tirzépátide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
- 16 N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
- 17 DOI: 10.1056/NEJMoa2404881
- 18 Tirzépátide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
- 19 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf)

**Nieuwigheden geneesmiddelen november 2024****Nieuwigheden in de eerste lijn**

- tirzepatide (Mounjaro<sup>®</sup>▼): type 2-diabetes, overgewicht, obesitas
- rabiësvaccin (Verorab<sup>®</sup>)

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- iptacopan (Fabhalta<sup>®</sup>▼): paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
- levodopa + carbidopa oraal (Doporio<sup>®</sup>) : ziekte van Parkinson
- linzagolix (Yselty<sup>®</sup>) : uterusfibromen
- maralixibat (Livmarli<sup>®</sup>▼) : cholestatische pruritus (syndroom van Alagille) en progressieve familiale intrahepatische cholestase
- zilucoplan (Zilbrysq<sup>®</sup>▼): gegeneraliseerde myasthenie met antilichamen

**Terug op de markt**

- amitriptyline (Redomex<sup>®</sup> 10 en 25 mg) en
- nortriptyline (Nortrilen<sup>®</sup> 25mg)

**Nieuwe indicaties**

- mirabegron (Betmiga<sup>®</sup>) : neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen
- nirsevimab (Beyfortus<sup>®</sup>▼): preventie van RSV tot de leeftijd van 24 maanden
- vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Arexvy<sup>®</sup>▼): vanaf de leeftijd van 50 jaar

**Terugbetalingen**

- ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>)

**Voorschriften**

- pseudo-efedrine en fusidinezuur

**Stopzettingen van commercialisatie**

- oraal folinezuur (RescuvoLin<sup>®</sup>)
- *Cynara scolymus* (Cynarol<sup>®</sup>)
- ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB<sup>®</sup>)
- ulipristal (Esmya<sup>®</sup>)

**Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg**

- cinacalcet (Mimpara<sup>®</sup>)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 oktober 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van december.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 22 november 2024 aangepast.

**Nieuwigheden in de eerste lijn****tirzepatide (Mounjaro<sup>®</sup>▼)**

**Tirzepatide** (Mounjaro<sup>®</sup>▼, **subcutaan**) is het eerste geneesmiddel dat een "dubbele agonist" is van zowel GLP1 als het glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*).

Het heeft bij volwassenen de volgende **indicaties** (synthese van de SKP):

- **type 2-diabetes** die onvoldoende onder controle is ondanks aanpassingen van de leefstijl:
  - als monotherapie wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet getolereerd wordt
  - als aanvulling op andere behandelingen van diabetes

- **gewichtsbeheersing**, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij:

- obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- overgewicht (BMI tussen 27 en 30 kg/m<sup>2</sup>) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbide aandoening!

Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de GLP1-agonisten, met vooral **gastro-intestinale stoornissen** en een risico op interacties met andere geneesmiddelen.<sup>1-5</sup>

In de Folia van november 2024 zullen we een artikel publiceren over het veiligheidsprofiel, inclusief studies over gewichtsverlies bij personen met overgewicht of obesitas zonder diabetes en de meest recente studies op het vlak van diabetes. Over het effect van tirzepatide op de controle van type 2-diabetes verscheen reeds een artikel in de Folia van september 2023.

**Dosering:** subcutane injectie (buik, bovenbeen of bovenarm)

- startdosis: 2,5 mg/week
- verhogen in stappen van 2,5 mg om de 4 weken tot een onderhoudsdosis van 5 tot 15 mg/week

**Kostprijs:** € 232,80 voor 4 doses van 2,5 of 5 mg, niet terugbetaald op 1 november 2024.

### rabiësvaccin (Verorab®)

Er werd een nieuw **vaccin tegen rabiës** op de markt gebracht (Verorab®, hoofdstuk 12.1.1.8, intramusculair of intradermaal). De geïncludeerde geïnactiveerde stam verschilt van die van Rabipur®, maar volgens de aanbevelingen van de WGO zijn de vaccins equivalent en kunnen ze allebei worden gebruikt als **pre- of post-expositie profylaxe** in risicogroepen (risicoberoepen, reizigers, verdachte beten).<sup>1,2</sup>

In België is het **Instituut voor Tropische Geneeskunde** het expertisecentrum voor alle vragen over rabiës (zie *Wanda for doctors-Rabies*).

### Dosering

- Pre-expositie schema: 2 doses intramusculair met een interval van minstens 7 dagen: zie <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/rabies>
- Post-expositie schema: zie <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

**Kostprijs:** € 64,88 voor een injectie, terugbetaald in b op 1 november 2024.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### iptacopan (Fabhalta®▼)

**Iptacopan** (Fabhalta®▼, hoofdstuk 12.3.2.6.3, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, oraal) is een inhibitor van factor B van het complementsysteem.

Het heeft als indicatie de behandeling van **paroxismale nachtelijke hemoglobinurie met hemolytische anemie** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Dit is de **eerste orale behandeling** voor deze indicatie.

Iptacopan toonde een betere werkzaamheid na 6 maanden dan ravulizumab of eculizumab in het verhogen van de hemoglobinespiegels zonder toepassen van een transfusie, bij patiënten die niet reageerden op één van deze behandelingen (82% versus 2%).

De belangrijkste ongewenste effecten zijn hoofdpijn, diarree en infecties van de bovenste luchtwegen (met een risico op infecties met meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type B).<sup>1,2</sup>

**Kostprijs:** € 26 712 voor 1 maand, terugbetaald in op 1 november 2024.

## levodopa + carbidopa oraal (Doporio®)

De associatie van levodopa + carbidopa (Doporio® 100/25 mg en 50/12,5 mg, hoofdstuk 10.6.1, oraal) wordt gecommmercialiseerd als oraal middel voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (synthese van de SKP). De associatie was reeds op de markt in de vorm van een gel om toe te dienen via een intestinale sonde (Duodopa®).

Een echte nieuwigheid is dit niet, aangezien de associatie vroeger reeds bestond onder de naam Sinemet®, maar niet meer gecommmercialiseerd werd in België.

Het veiligheidsprofiel is dat van levodopa.<sup>1</sup>

Orale associaties van levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor kunnen een 1<sup>e</sup> keuze zijn voor de behandeling in het beginstadium van de ziekte van Parkinson.<sup>2-5</sup>

De kostprijs is vergelijkbaar met die van Prolopa®.

**Dosering:** 1 tablet van 100/25 mg 3x/d, geleidelijk te verhogen tot maximaal 2 tabletten 4x/d.

**Kostprijs:** € 17,03 en € 20,20 (afhankelijk van de sterkte) voor 100 tabletten, terugbetaald in b op 1 november 2024.

## linzagolix (Yselty®▼ )

Linzagolix (Yselty®▼ , hoofdstuk 6.9.2., oraal) is een gonadoreline-antagonist met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd (SKP).

Linzagolix was in twee placebogecontroleerde studies werkzaam om menstruatiesbloedingen te verminderen bij vrouwen die voordien hevig bloedverlies hadden. Het werd niet vergeleken met andere medicamenteuze behandelingen van uterusfibromen. De ongewenste effecten van linzagolix zijn voornamelijk de effecten van hormoondeprivatie, met meer bepaald een risico op verlies van botmassa.

Linzagolix bestaat in sterktes van 100 en 200 mg. In een dosis van 100 mg kan het worden gebruikt zonder aanvullende hormonale behandeling, wat nuttig kan zijn voor vrouwen bij wie een aanvullende hormonale behandeling gecontra-indiceerd of niet gewenst is.<sup>1,2</sup>

Er bestaan andere gonadoreline-antagonisten in monotherapie voor prostaatkanker en in associatie met estradiol en norethisteron (Ryeqo®▼) voor de behandeling van fibromen en endometriose.

#### **Werkzaamheid**

- De werkzaamheid van linzagolix werd beoordeeld in twee studies van 52 weken met een vergelijkbaar opzet (PRIMROSE 1 en 2). De 1012 deelnemers hadden hevige menstruatiebloedingen (> 80 ml/cyclus) en werden gerandomiseerd in 5 groepen om linzagolix 100 of 200 mg met of zonder aanvullende hormonale behandeling of een placebo te krijgen.
- Het primaire eindpunt was  $\leq$  80 ml bloedverlies of een vermindering van de bloedingen met minstens 50 % na 24 weken.
- Het responspercentage varieerde van 56 tot 94 %, afhankelijk van de sterkte (hoger bij 200 mg), tegenover 30 tot 35% in de placebogroep.<sup>1,2</sup>

#### **Veiligheid**

##### Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding
- Osteoporose
- Genitale bloeding met onbekende etiologie

##### Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn voornamelijk de effecten van hormonale deprivatie.
- 1 % tot  $\geq$  10 %
  - Opliegers, transpiratie, hoofdpijn, stemmingsstoornissen en verminderd libido, artralgie, afname van de botmineraaldichtheid, vaginale bloeding en bekkenpijn, vaginale droogheid, asthenie.
  - Ook: gastro-intestinale stoornissen, verhoogde leverenzymwaarden.
- In de studies vertoonde na 12 maanden tot 38 % van de vrouwen (afhankelijk van de sterkte en van het al dan niet gelijktijdig gebruiken van een aanvullende hormonale behandeling) een afname van de botmineraaldichtheid met meer dan 3 %.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Linzagolix is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

##### Interacties

- Linzagolix is een inhibitor van CYP2C8: (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3.)

##### Bijzondere voorzorgen

- Linzagolix moet worden vermeden bij
  - ernstige leverinsufficiëntie,
  - matige en ernstige nierinsufficiëntie. In geval van lichte nierinsufficiëntie moet worden gecontroleerd op het verschijnen van ongewenste effecten.
- Voordat de behandeling wordt gestart:
  - zwangerschap uitsluiten en eventuele hormonale anticonceptie stopzetten,
  - niet-hormonale anticonceptie gebruiken,
  - een meting van de botdichtheid (DXA-scan) laten uitvoeren bij vrouwen met risicofactoren voor botverlies,
  - de patiënten informeren in verband met
    - de mogelijke vermindering of onderdrukking van de menstruaties,
    - de symptomen die kunnen wijzen op aantasting van de lever.
- Tijdens de behandeling
  - Bij alle vrouwen wordt een meting van de botdichtheid aanbevolen na één jaar, en daarna een continue controle van de botmineraaldichtheid.
  - Controle van de lipidenspiegels is nodig in geval van hyperlipidemie.
  - Voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van depressie of zelfmoordgedachten.<sup>3</sup>

**Dosering:** de behandeling starten tijdens de 1<sup>e</sup> week van de cyclus en continu innemen

- Chronische behandeling: 100 mg (indien nodig 200 mg) 1x/d, in associatie met een aanvullende hormonale behandeling (estradiol 1 mg en 0,5 mg norethisteron).
- Chronische behandeling: 100 mg 1x/d als monotherapie bij vrouwen voor wie een aanvullende hormonale behandeling niet aanbevolen of gewenst is.
- Behandeling van maximaal 6 maanden om het volume van de fibromen te verminderen: 200 mg 1x/d als monotherapie. Deze

indicatie wordt niet formeel vermeld in de rubriek "Indicaties" van de SKP.

**Kostprijs:** € 300,18 voor 3 maanden, niet terugbetaald op 1 november 2024.

### maralixibat (Livmarli®▼ )

Maralixibat (Livmarli®▼ , hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, oraal) heeft als indicaties (synthese van de SKP) de behandeling van :

- cholestatische pruritus in het kader van het syndroom van Alagille,
- progressieve familiale intrahepatische cholestase.

Na odevixibat (Bylvay®▼) is maralixibat de tweede reversibele inhibitor van de ileale galzuurtransporter. Het wordt gecommmercialiseerd in de vorm van siroop (odevixibat in de vorm van harde capsules).

Maralixibat geeft vooral een risico op gastro-intestinale stoornissen.<sup>1,2</sup>

**Kostprijs:** € 26 500 voor een flacon van 30 ml, terugbetaald in op 1 november 2024 (zie voorwaarden en formulier).

### zilucoplan (Zilbrysq®▼ )

Zilucoplan (Zilbrysq®▼, hoofdstuk 12.3.2.6.1, aflevering in het ziekenhuis, subcutaan) is een inhibitor van het C5-eiwit van het complementsysteem. Het heeft als indicatie de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis bij volwassenen met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren, als aanvulling op de standaardbehandeling (synthese van de SKP).

Dit is de 1<sup>e</sup> complementinhibitor die de patiënt zelf subcutaan kan toedienen. Eculizumab (Soliris® ) en ravulizumab (Ultomiris® ), de andere inhibitoren van het complementeiwit C5, worden intraveneus toegediend.

De werkzaamheid van zilucoplan werd geëvalueerd ten opzichte van placebo, met resultaten die maar net het minimale klinisch relevante verschil bereikten. Zilucoplan werd niet vergeleken met andere behandelingen.<sup>2-4</sup>

Als standaardbehandeling bij myasthenie worden pyridostigmine en corticosteroïden gebruikt (azathioprine en mycofenolaat worden ook "off-label" gebruikt). Voor de behandeling van myasthenie, zie ook 10.10. Middelen bij myasthenie.

Zilucoplan geeft vaak een risico van reacties op de injectieplaats en van infecties van de bovenste luchtwegen.

Wegens het risico op meningokokkeninfectie is er RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities* ) beschikbaar voor professionele zorgverleners.

**Kostprijs:** van € 3544 tot € 6667 (afhankelijk van de sterkte) voor een week, terugbetaald in op 1 november 2024 (zie voorwaarden en formulier).

## Terug op de markt

amitriptyline (Redomex® 10 et 25 mg) en

nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

**Amitriptyline 10 en 25 mg** (Redomex®) en **nortriptyline 25 mg** (Nortrilen®) zijn **opnieuw beschikbaar** zonder beperking in dezelfde sterktes als tevoren. De firma had aangekondigd dat deze middelen niet langer op de markt zouden worden gebracht deze zomer, wat problematisch was omdat ze voor sommige patiënten essentieel zijn (zie Folia juli 2024).

## Nieuwe indicaties

### mirabegron (Betmiga® )

**Mirabegron** (Betmiga® , hoofdstuk 7.1.1, oraal) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen** van 3 tot 18 jaar (synthese van de SKP). Het had reeds als indicatie overactieve blaas bij volwassenen.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op een studie die aantoonde dat mirabegron effectief is in het verhogen van de blaascapaciteit na 24 weken ten opzichte van baseline bij kinderen van 3 tot 18 jaar. Mirabegron werd niet beoordeeld in vergelijking

met een actieve comparator of placebo.

Het veiligheidsprofiel van mirabegron lijkt vergelijkbaar met dat bij volwassenen, met infecties van de urinewegen en gastro-intestinale aandoeningen als ongewenste effecten.<sup>1,2</sup>

De tabletten van 25 mg mogen worden toegediend vanaf 35 kg. Voor kinderen die minder dan 35 kg wegen zou granulaat voor orale suspensie moeten worden gebruikt, maar die vorm is niet op de markt in België (situatie op 1 november 2024).

**Dosering:** vanaf 35 kg: 1 tablet 1x/d, indien nodig te verhogen tot 50 mg 1x/d

**Kostprijs:** € 130 voor 2 maanden, niet terugbetaald op 1 november 2024

### nirsevimab (Beyfortus®▼)

**Nirsevimab** (Beyfortus®▼, hoofdstuk 11.4.2) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de preventie van RSV-infecties bij **kinderen tot 24 maanden die kwetsbaar blijven tijdens hun tweede RSV-seizoen** (synthese van de SKP). Voordien was nirsevimab geïndiceerd tot de leeftijd van 12 maanden.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de immunrespons in twee studies. De ene was een studie versus placebo om de veiligheid van nirsevimab te beoordelen bij kinderen met een hoog risico op RSV-infectie, de andere was een *open label*, niet gecontroleerde studie om de veiligheid en verdraagbaarheid van nirsevimab te beoordelen bij immuungedepimeerde kinderen jonger dan 24 maanden. Werkzaamheid was een secundair eindpunt in de studies.<sup>1,2</sup>

De **Hoge Gezondheidsraad** had zich reeds uitgesproken **voor het gebruik van nirsevimab tot de leeftijd van 24 maanden bij risicokinderen** (voor meer informatie, zie Folia augustus 2024).

Nirsevimab wordt slechts terugbetaald voor kinderen tot de leeftijd van 1 jaar (situatie op 1 november 2024).

**Dosering:** een enkelvoudige dosis van 200 mg in 2 intramusculaire injecties voor de start van het tweede RSV-seizoen

**Kostprijs:** € 1554,88 voor 200 mg, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 november 2024

### vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Arexvy®▼)

Het **vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** (Arexvy®▼, hoofdstuk 12.1.1.18) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de preventie van een aandoening van de lagere luchtwegen veroorzaakt door RSV, bij **volwassenen van 50 tot en met 59 jaar met v** **erhoogd risico van RSV-ziekte** (synthese van de SKP). Arexvy® was reeds vergund voor gebruik bij personen vanaf de leeftijd van 60 jaar.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de resultaten van een enkelblinde, placebogecontroleerde non-inferioriteits- en veiligheidsstudie waarbij de immunrespons op Arexvy® van personen ouder dan 60 jaar werd vergeleken met die van personen tussen 50 en 59 jaar (gezonde personen en personen met risico van ernstige RSV-ziekte (gedefinieerd als stabiele chronische aandoening van longen, hart, lever of nieren, of diabetes type 1 of 2)). De immunrespons bij de personen tussen 50 en 59 jaar was niet inferieur aan de immunrespons bij de personen  $\geq 60$  jaar.<sup>1,2</sup>

De Hoge Gezondheidsraad heeft nog geen advies gegeven over de vaccinatie tegen RSV bij personen van 50 tot 59 jaar met risico van ernstige RSV-ziekte (situatie op 04/11/2024).

**Dosering:** 1 dosis intramusculair

**Kostprijs:** € 206,30, niet terugbetaald op 1 november 2024

## Terugbetalingen

### ustekinumab (Stelara)

Ustekinumab (Stelara®, hoofdstuk 12.3.2.2.5, intraveneus of subcutaan) wordt nu terugbetaald in voor de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn en ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen (zie voorwaarden en formulieren).

**Kostprijs:** € 1404,71 voor een flacon, terugbetaald in op 1 november 2024.

## Voorschriften

### pseudo-efedrine en fusidinezuur

**Geneesmiddelen op basis van (pseudo-)efedrine en fusidinezuur zijn** sinds 1 november 2024 **voorschriftplichtig** vanwege een risico op ernstige ongewenste effecten en verkeerd gebruik voor (pseudo-)efedrine, en een risico op een verhoogde bacteriële resistentie voor fusidinezuur. Voor meer informatie en de lijst met de betrokken specialiteiten, zie Folia oktober 2024.

## Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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

### oraal folinezuur (Rescuvinol®)

Oraal folinezuur (Rescuvinol®, hoofdstuk 14.2.2.7.) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Zijn actieve isomeer voor oraal gebruik blijft beschikbaar (Elvorine®, levofolinezuur 7,5 mg, wat overeenstemt met 15 mg folinezuur). Het wordt gebruikt om de ongewenste effecten van methotrexaat tegen te gaan of als adjuverende therapie bij bepaalde kankers.

### Cynara scolymus (Cynarol®)

*Cynara scolymus* (Cynarol®, hoofdstuk 3.3.2.) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd gebruikt als cholagogum en cholericum op basis van "traditioneel gebruik".

### ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)

De associatie ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere associaties van ACE-inhibitoren + calciumantagonisten beschikbaar voor de behandeling van hypertensie (zie 1.1.4. Combinatiepreparaten).

### ulipristal (Esmya®)

Ulipristal met als indicatie de behandeling van uterusmyomen (Esmya®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. De risicobatenverhouding bij deze indicatie was negatief vanwege een risico op ernstige levertoxiciteit, en het gebruik ervan werd beperkt. Ulipristal met als indicatie noodanticonceptie (EllaOne®) is nog steeds beschikbaar (zie Noodanticonceptie).

## Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg

In deze rubriek worden de onbeschikbare geneesmiddelen gemeld die als essentieel worden beschouwd en waarvoor geen alternatief beschikbaar is volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. De lijst met onbeschikbaarheden en de verwachte datum waarop de geneesmiddelen opnieuw beschikbaar zullen zijn, kunnen worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

In geval van kritieke onbeschikbaarheid geeft het FAGG algemeen gesproken de volgende aanbevelingen

- Voor artsen
  - Voorrang moet worden gegeven aan de goedgekeurde indicatie van het geneesmiddel
  - Deze behandeling moet worden voorbehouden voor patiënten die niet kunnen overschakelen op een andere vorm of dosis
  - Tijdens de periode van tekort dient zoveel mogelijk te worden gekozen voor een andere beschikbare vorm
  - Nieuwe patiënten moeten bij voorkeur worden opgestart met een andere vorm of met een andere molecule met vergelijkbare eigenschappen
- Voor apothekers
  - In de apotheek mag een voorraad voor maximaal één maand worden bewaard en het product mag slechts voor een maximale behandelduur van één maand aan patiënten worden afgeleverd.
  - Van bestellingen bij de groothandelaar moet worden nagegaan hoe dringend die zijn en als ze niet dringend zijn, moet dat aan de groothandelaar worden gemeld.

Het FAGG meldt de volgende **nieuwe kritieke onbeschikbaarheden**:

### cinacalcet (Mimpara®)

(zie [FarmaStatus](#), klik op het symbool “i” voor Bijkomende informatie)

## Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen ‘Nieuwe geneesmiddelen’: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

## Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 31 oktober 2024

## Specifieke bronnen

### tirzepatide

1. Mounjaro®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
3. Tirzépátide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
4. Tirzépátide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
5. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 20;65(1672):41-5 doi:10.58347/tml.2023.1692c

### rabiësvaccin

1. Verorab®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

### mirabegron

1. Betmiga®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga>

### nirsevimab

1. Beyfortus®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

### vaccin tegen respiratoir syncytieel virus

1. Arexvy®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/arexvy-h-c-006054-ii-0008-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/arexvy-h-c-006054-ii-0008-epar-assessment-report_en.pdf)

### iptacopan

1. Fabhalta®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta>

### levodopa + carbidopa oral

1. Doporio®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. BMI Best Practice>Parkinson's disease>Management>Approach. Geraadpleegd op 30 oktober 2024. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach>
3. Dynamed>Parkinson's disease>Management>Medications. Geraadpleegd op 30 oktober 2024. <https://www.dynamed.com/>
4. JAMA. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
5. [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/levodopa\\_carbidopa](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/levodopa_carbidopa)

## linzagolix

1. Yselty®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Lancet 2022; 400: 896–907

## maralixibat

1. Livmarli®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Maralixibat (Livmarli®) et syndrome d'Alagille. Beaucoup trop d'inconnues Rev Prescrire 2024 ; 44 (485) : 175-178

## zilucoplan

1. Zilbrysq®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq>
3. [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.96.15\\_supplement.1817](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.96.15_supplement.1817)
4. Med Lett Drugs Ther. 2024 Apr 15;66(1700):60-2 doi:10.58347/tml.2024.1700c

## Onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen van pregabaline

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent een melding van **onttrekkingsverschijnselen** na stoppen van **pregabaline**. Het betrof een 72-jarige patiënte die sinds anderhalf jaar behandeld werd met pregabaline (150 mg per dag) voor postherpetische neuralgie. Na het abrupt stoppen met pregabaline ontwikkelde de patiënte onttrekkingsverschijnselen: agitatie, duizeligheid, griepachtige verschijnselen, nachtmerries en angst. De symptomen verdwenen na herstarten van de behandeling. Er was bij deze patiënte geen enkele aanwijzing van misbruik.

Met **pregabaline**, zoals met **gabapentine**, is het risico van **misbruik** goed gekend (zie Folia februari 2020, Folia december 2021 en Folia juli 2023). In de context van misbruik is het risico van onttrekkingsverschijnselen goed beschreven en gekend bij de voorschrijvers, maar bij therapeutisch gebruik is dit risico bij de voorschrijvers veel minder gekend. De arts die de casus meldde was niet op de hoogte van het risico buiten de context van misbruik.

Het risico op onttrekkingsverschijnselen wordt vermeld in de **SKP's** van de geneesmiddelen op basis van pregabaline en van gabapentine. Na stopzetten van een **kortdurende of langdurige** behandeling zijn volgende symptomen gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepachtige verschijnselen, nervositeit, depressie, suïcidale gedachten, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid. De SKP's vermelden ook dat het optreden van onttrekkingsverschijnselen na stoppen van pregabaline of gabapentine kan wijzen op **afhankelijkheid** van het geneesmiddel.

### Commentaar van het BCFI

- Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **off-label** gebruikt bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is [zie ook Folia februari 2018].
- **In de praktijk** is het aan te bevelen:
  - om bijzonder voorzichtig te zijn alvorens een behandeling met pregabaline of gabapentine te starten vanwege het risico op afhankelijkheid;
  - om patiënten er over te **informer**en een **behandeling met pregabaline of gabapentine niet abrupt te stoppen**. De SKP's op basis van pregabaline of gabapentine bevelen aan de behandeling **geleidelijk** te stoppen, over een periode van ten minste een week, ongeacht de indicatie;
  - om regelmatig te beoordelen of de behandeling met pregabaline of gabapentine moet worden verdergezet.

### Specialiteitsnamen

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

Geneesmiddelenbewaking

## TNF-remmers: risico op manische episodes?

TNF-remmers worden vooral gebruikt voor de behandeling van chronische inflammatoire auto-immuunziekten. Naast de gekende bijwerkingen, zoals onderdrukking van het immuunsysteem en cardiovasculaire, gastro-intestinale, en neurologische problemen, zijn er ook meldingen van psychische bijwerkingen.

Een recent artikel in *La Revue Prescrire* bespreekt het risico van manische episodes door TNF-remmers.<sup>1</sup> Ze baseren zich vooral op een Franse retrospectieve cohortstudie bij opgenomen patiënten **zonder psychiatrische voorgeschiedenis** die intraveneus behandeld werden met infliximab.<sup>2</sup> De patiënten behandeld met infliximab hadden na controle voor confounders een vier keer hoger risico op ziekenhuisopname voor psychiatrische problemen dan patiënten **met dezelfde ziekten** die niet met dit geneesmiddel werden behandeld (HR 4,50 (95%BI: 3,95-5,13)).

Het risico op een **manische episode** was ongeveer driemaal verhoogd (HR 2,96 (95%BI: 1,52-5,74)). In de groep behandeld met infliximab ging het ongeveer om 5 op de 1 000 patiënten, bij de helft van deze patiënten vond de ziekenhuisopname binnen 5 dagen na de eerste intraveneuze toediening plaats.

Het artikel vermeldt andere bronnen die ook voor **andere TNF-remmers** manische episodes rapporteren. Met uitzondering van etanercept vermelden de SKP's van de TNF-remmers psychische bijwerkingen zoals depressie, maar manie wordt niet specifiek vermeld. Hoewel episodes van manie zeldzaam lijken, kunnen de gevolgen ernstig zijn en moet men alert zijn voor gedragsveranderingen tijdens de behandeling met een TNF-remmer. Voorafgaand aan de behandeling met TNF-remmers lijkt het aan te raden de psychiatrische voorgeschiedenis na te gaan.

### Bronnen

1 *Anti-TNF alpha : épisodes maniaques ? La revue Prescrire* 2024 ;44 :513 (n°489, juillet 2024)

2 Thillard EM, Gautier S, Babykina E, et al. Psychiatric Adverse Events Associated With Infliximab: A Cohort Study From the French Nationwide Discharge Abstract Database. *Front Pharmacol.* 2020;11:513.

Geneesmiddelenbewaking

## Ciclosporine: verhoogd risico op fibroadenomen

Een recent artikel in *La Revue Prescrire* bespreekt 3 meldingen van fibroadenomen van de borst bij premenopauzale vrouwen die ciclosporine (Neoral®) gebruikten. Fibroadenomen zijn frequent voorkomende goedaardige tumoren, meestal bij vrouwen jonger dan 35 jaar. Eerdere studies bij vrouwen die een niertransplantatie hadden ondergaan, toonden al een associatie tussen ciclosporine en fibroadenomen. Het exacte mechanisme is nog niet volledig duidelijk, maar de ontwikkeling van de fibroadenomen wordt mogelijk toegeschreven aan hormonale veranderingen of effecten op fibroblasten.

Het is belangrijk om patiënten die met ciclosporine worden behandeld te informeren over deze mogelijke bijwerking en hen aan te raden om medisch advies in te winnen bij het optreden van een knobbeltje in de borsten. Momenteel worden fibroadenomen niet vermeld als bijwerking in de Belgische SKP van ciclosporine.

## Bronnen

Ciclosporine: fibroadénomes du sein. *La Revue Prescrire* 2024 ;44 :666 (n°491, septembre 2024)

### 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.