

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2022

### FOCUS

Behandeling van type 2-diabetes: epidemiologische gegevens over gliflozinen

De resultaten lijken een voordeel van de gliflozinen op het risico van hartfalen te bevestigen. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig zijn om de behandelingskeuzes bij type 2-diabetes te ondersteunen.

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: werkzaamheid en veiligheid in 2022

De beschikbare gegevens in 2022 ondersteunen de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest en zo de jonge zuigeling te beschermen.

Langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie

Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie vermindert de kans op herval aanzienlijk. Meer prospectief onderzoek is nodig over de werkzaamheid en ongewenste effecten van antipsychotica op lange termijn.

### NIEUWS

COVID-19: vaccineren van kinderen van 6 maand tot 5 jaar: enkel hoogrisicokinderen

Een COVID-19 vaccin is sedert november beschikbaar voor vaccinatie van kinderen van 6 maand tot 4 jaar. De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om enkel zuigelingen en jonge kinderen met hoog risico van ernstige COVID-19 te vaccineren.

Onbeschikbaarheid thiopental: alternatieven bij het toepassen van euthanasie

Thiopental, gebruikt voor coma-inductie bij euthanasie, is niet langer beschikbaar op de Belgische markt. Invoer van thiopental uit het buitenland of gebruik van propofol vormen de alternatieven.

### AUDITORIUM

Een nieuwe MedicatieQuiz – Endocrino-special

### VOOR U GELEZEN

Restricties rond voorschrijven van de JAK-inhibitoren bij chronische inflammatoire aandoeningen door ernstige ongewenste effecten

Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden

De CLARITY-AD-studie met lecanemab toont een tragere achteruitgang in cognitie en functioneren ten opzichte van placebo, maar de klinische relevantie is twijfelachtig en de ongewenste effecten potentieel ernstig.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- isoprenaline voor infuus (Isoprenaline HCl Macure®)
- lorazepam voor injectie (Lorazepam Macure®)
- sufentanil sublinguaal (Dzuveo®)

#### Nieuwigheden in de oncologie

- brexucabtagene autoleucel (Tecartus®▼)

#### Nieuwe formuleringen

- dabigatran (Pradaxa®)

#### Terug op de markt

- flurazepam (Staurodorm®)

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

- kamfer + menthol + terpentijn voor cutaan gebruik (Algis-Spray®)
- dalteparine (Fragmin®)
- dipyridamol (Dipyridamole EG®)
- domperidon suspensie (Motilium® suspensie)

**Gewijzigde terugbetalingen**

- dapagliflozine (Forxiga®)
- tralokinumab (Adtralza®▼)

## Behandeling van type 2-diabetes: epidemiologische gegevens over gliflozinen

We beschrijven hier de resultaten van 2 retrospectieve cohortstudies bij patiënten met type 2-diabetes waarin gliflozinen vergeleken werden met oudere antidiabetica (hypoglykemiërende sulfamiden en metformine).

- In een populatie met verschillende graden van cardiovasculair risico had het gebruik van **een gliflozine als startbehandeling** geen voordelen op het vlak van cardiovasculaire complicaties ten opzichte van metformine als startbehandeling. Wel daalde het gecombineerd eindpunt van aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen en totale sterfte.
- In een geselecteerde (nagenoeg uitsluitend mannelijke) populatie die al metformine kreeg, was de totale mortaliteit bij **toevoegen van een gliflozine (add-on)** lager dan bij toevoegen van een hypoglykemiërend sulfamide.

Hoewel de resultaten van deze studies voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden, lijken ze te bevestigen dat gliflozinen bepaalde voordelen hebben, vooral wat het risico op hartfalen betreft. Er zijn meer gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig om de behandelingskeuzes bij type 2-diabetes zo goed mogelijk te ondersteunen.

### Inleiding

Gliptines, GLP-1-analogen en gliflozinen zijn nieuwe klassen van antidiabetica die de laatste jaren op de markt gekomen zijn. Er zijn tal van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies gepubliceerd, maar vergelijkende studies met oudere antidiabetica blijven uitzonderlijk (zie Folia van december 2020).

Daarom leek het ons interessant om de resultaten te bespreken van enkele observationele studies naar de effecten van verschillende behandelingen voor type 2-diabetes op harde eindpunten en in *real life* omstandigheden. Hoewel de resultaten van deze studies voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden, kunnen ze soms bepaalde trends aantonen.

### Vergelijking van de werkzaamheid van gliflozinen en metformine als startbehandeling

#### Kernboodschap

In een populatie van patiënten met type 2-diabetes met verschillende graden van cardiovasculair of renaal risico, leidde starten van de behandeling met een gliflozine in vergelijking met metformine:

- niet tot een lager gecombineerd risico op myocardinfarct, CVA en overlijden;
- wel tot een lager gecombineerd risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen en overlijden.

#### Waarom is deze studie belangrijk?

Volgens bepaalde aanbevelingen (ADA, NHG) vormen gliflozinen (of soms GLP1-analogen) nu de eerste keuze (vóór metformine) als startbehandeling bij de medicamenteuze aanpak van type 2-diabetes bij patiënten met een zeer hoog risico op cardiale of nefrologische complicaties van diabetes (zie “+ meer info”). Het risico van complicaties is zeer hoog in het geval van antecedenten van (of meerdere risicofactoren voor) cardiovasculaire ischemie of in aanwezigheid van nierlijden of hartfalen. Aangezien er geen gerandomiseerde studies beschikbaar zijn, lijkt een vergelijkende analyse van die twee behandelingsopties in *real life* hoogst wenselijk.



- Sinds de update van hun *Standards of Medical Care in Diabetes* in 2022, stelt de *American Diabetes Association (ADA)* vanaf de diagnose van diabetes, en ongeacht de noodzaak voor glykemiecontrole (buiten de niet-medicamenteuze maatregelen), het volgende voor:
  - bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (aanwezigheid van of hoog risico op een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte): starten met een gliflozine\* of een GLP1-analoog\*;
  - bij patiënten met hartfalen: starten met een gliflozine\*;
  - bij patiënten met diabetische nefropathie: bij voorkeur starten met een gliflozine\*, of, in het geval van een intolerantie of contra-indicatie, met een GLP1-analoog\*.  
\*(voor die moleculen met een bewezen voordeel in deze situatie)
- De NHG heeft zijn aanbevelingen (NHG-Standaarden) eind 2021 aangepast. De NHG stelt voor om vooraf het specifieke risico van de patiënten te bepalen. Bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire ischemie, of met hartfalen of nierlijden, wordt als eerste behandeling na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen (vóór metformine) een gliflozine voorgesteld (of, in geval van een contra-indicatie, een GLP1-analoog).
- Deze aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op de resultaten van placebo-gecontroleerde studies waarin voor de gliflozinen een cardiovasculair en renaal voordeel werd aangetoond in geselecteerde populaties met een hoog cardiovasculair risico. Ze zijn niet gebaseerd op gerandomiseerde studies waarin gliflozinen vergeleken worden met andere behandelingsopties zoals metformine.

## Opzet van de studie

- De klinische vraag luidt als volgt: is er bij patiënten met type 2-diabetes die nog geen medicamenteuze behandeling kregen een verschil in cardiovasculaire complicaties tussen patiënten die opgestart werden met een gliflozine en patiënten die opgestart werden met metformine?
- Het betrof een retrospectieve cohortstudie bij 25 839 patiënten.<sup>1</sup> De patiënten die in de studie opgenomen werden, waren volwassen patiënten met type 2-diabetes die als startbehandeling metformine (ongeveer 17 000) of een gliflozine (ongeveer 8 600) kregen. De gemiddelde follow-up was iets minder dan 1 jaar.



Gegevens afkomstig uit gegevensbanken van Amerikaanse ziekteverzekeringen, verzameld tussen april 2013 en maart 2020. De patiënten waren gemiddeld 60 jaar oud, 70% was Kaukasisch, 38% obees en 14% rookte. Een vierde van de patiënten had een cardiovasculair antecedent, 7% nierlijden en 6% hartfalen. Er zaten 51,5% mannen in het cohort. De gemiddelde HbA1c bedroeg 7,7% in de gliflozine-groep en 7,2% in de metformine-groep (na PS-matching).

- De primaire eindpunten waren:
  - Een gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens myocardinfarct of wegens ischemisch of hemorragisch CVA en overlijden door eender welke oorzaak.
  - Een gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens hartfalen en overlijden door eender welke oorzaak.
- Er werden ook eindpunten voor de veiligheid geanalyseerd: acute nierletsels, fracturen, genitale infecties, ernstige hypoglykemie, ernstige urineweginfecties, diabetische ketoacidose en amputaties van de onderste ledematen.

## Resultaten

- Er was geen verschil in het gecombineerd eindpunt van cerebrovasculaire of coronaire morbiditeit en globale sterfte (HR = 0,96 met een 95%-BI van 0,77 tot 1,19).
- Wel was het gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens hartfalen en overlijden door eender welke oorzaak lager in de groep van patiënten die startten met een gliflozine dan in de groep van patiënten die startten met metformine (HR = 0,80 met een 95%-BI van 0,66 tot 0,97). In absolute waarde was het verschil tussen de groepen in de orde van 5 events per 1.000 patiëntjaren in het voordeel van de gliflozinen. De NNT bedraagt ongeveer 200, wat betekent dat ongeveer 200 patiënten gedurende 1 jaar met een gliflozine (in plaats van met metformine) moesten behandeld

worden om één ziekenhuisopname wegens hartfalen of een overlijden te voorkomen.

- Wat de veiligheid betreft, was het enige verschil tussen de groepen dat genitale infecties vaker voorkwamen met gliflozine.



- Het studieprotocol voorzag een subgroepanalyse volgens de aan- (n=6 768) of de afwezigheid (n=25 839) van cardiovasculaire antecedenten. Bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten werd voor geen van beide primaire eindpunten een statistisch significante daling van het risico gevonden. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter groot als gevolg van het kleine aantal events. In de groep van patiënten met cardiovasculaire antecedenten bedroeg het verschil in incidentie van myocardinfarct/CVA/overlijden tussen de gliflozine-groep en de metformine-groep - 3,11 per 1 000 patiëntjaren (met een 95%-BI van -12,96 tot + 6,74) en het verschil in incidentie van hartfalen/overlijden - 4,37 per 1 000 patiëntjaren (met een 95%-BI van - 17,79 tot + 9,06).
- Wat het eindpunt genitale infecties betreft, was het risico hoger in de groep die startte met een gliflozine dan in de groep die startte met metformine (HR = 2,19 met een 95%-BI van 1,91 tot 2,51). In absolute waarde was het verschil tussen de groepen + 30,48 events per 1 000 patiëntjaren (95%-BI van + 24,72 tot + 36,23) met de gliflozinen ten opzichte van metformine. Dat komt overeen met een NNH van ongeveer 33 op 1 jaar.

## Commentaar van het BCFI

- De studie onderzocht harde en klinisch relevante eindpunten, en evalueerde ook veiligheidscriteria, wat een sterk punt is.
- Gezien het epidemiologische karakter van deze studie is - ondanks een zorgvuldige analyse van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) -, het niet uit te sluiten dat het waargenomen verschil te verklaren is door resterende versturende factoren (bijvoorbeeld, waarom besloten artsen al dan niet een gliflozine als startbehandeling te geven?).
- De follow-up was erg kort (minder dan 1 jaar). In meer dan de helft van de gevallen werd de follow-up afgebroken omdat de behandeling stopgezet werd. Die stopzettingen zijn mogelijk te wijten aan een probleem van tolerantie, informatie die interessant geweest zou zijn voor de praktijk.
- Het ging om de analyse van voorschriften, en hieruit werd het reële gebruik van het geneesmiddel afgeleid.
- Het voordeel van de gliflozinen (in vergelijking met metformine) op de ziekenhuisopnames wegens hartfalen strookt met bepaalde resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies die met gliflozinen uitgevoerd werden (zie Folia van mei 2019 en Folia van februari 2021).
- We herinneren eraan dat gliflozinen in België momenteel niet terugbetaald worden als startbehandeling voor type 2-diabetes. Voor de terugbetalingscriteria van gliflozinen klikt u op de terugbetalingscategorie van elke specialiteit in het repertorium (zie GGR hoofdstuk 5.1.8.).

## Vergelijking van de werkzaamheid van gliflozinen en hypoglykemiërende sulfamiden als *add-on* bij metformine

### Kernboodschap

Een retrospectieve cohortstudie bij een geselecteerde populatie (vooral blanke mannen) die onvoldoende onder controle was met metformine (HbA1c 8,6%), suggereert dat de mortaliteit lager is bij patiënten die als *add-on* een gliflozine kregen dan bij patiënten die als *add-on* een hypoglykemiërend sulfamide kregen (daling van het relatieve risico met ongeveer 20%).

### Waarom is deze studie belangrijk?

Er bestaat geen gerandomiseerde gecontroleerde studie naar wat de beste aanvullende behandeling (*add-on*) bij metformine is: een hypoglykemiërend sulfamide of een gliflozine.

### Opzet van de studie

- De klinische vraag luidt als volgt: wat is het risico van overlijden bij patiënten met type 2-diabetes

die metformine krijgen en bij wie als *add-on* een gliflozine gestart werd, vergeleken met een hypoglykemiërend sulfamide als *add-on*?

- Het gaat om een retrospectieve studie (oktober 2016 – februari 2020) in een cohort van Amerikaanse veteranen<sup>2</sup> met type 2-diabetes (95% mannen). De patiënten namen sinds minstens 3 maanden metformine en kregen een voorschrift voor een *add-on* met een gliflozine (n=23 870) of een hypoglykemiërend sulfamide (n=104 423).



- Drie vierde van de patiënten was blank en 1/5 was Afro-Amerikaans. Hun gemiddelde leeftijd was 64 jaar. Patiënten met ernstige of terminale nierinsufficiëntie werden uitgesloten.
- De kenmerken van de patiënten die een gliflozine kregen verschilden van die van de patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen. Algemeen genomen waren ze ouder (65 in plaats van 63,5 jaar), hadden ze meer cardiovasculaire antecedenten (38% versus 20%), meer hartfalen (11% versus 5%) en meer nierlijden (43,5% versus 40%). De cohorten werden gecorrigeerd voor die verschillen.

- De gemiddelde follow-up was 2,2 jaar. De patiënten werden gevolgd tot hun overlijden of tot het einde van de studie (eind januari 2021).
- Het primaire eindpunt was de tijd tot overlijden door om het even welke oorzaak.
- Er werd een analyse uitgevoerd van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) en er werd gecorrigeerd voor de variabelen tussen de 2 groepen.

## Resultaten

- De mortaliteit was lager bij de patiënten bij wie bovenop metformine als *add-on* een gliflozine voorgeschreven werd dan bij de patiënten met een hypoglykemiërend sulfamide als *add-on* (HR = 0,81; 95% BI van 0,75 tot 0,87).
- In absolute cijfers waren er ongeveer 5 sterfgevallen per 1 000 patiëntjaren minder bij de patiënten die een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide gestart waren (95%-BI van -7,16 tot -3,02). Het absolute verschil op 1 jaar is ongeveer -0,5%, wat overeenkomt met een NNT van 200. Dat betekent dat ongeveer 200 patiënten een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide moesten starten als *add-on* om na 1 jaar 1 sterfgeval te voorkómen.
- Dat resultaat wordt niet beïnvloed door de leeftijd (> 65 jaar of ≤ 65 jaar), de aanwezigheid van een cardiovasculair antecedent, de mate van nierinsufficiëntie, de aan- of afwezigheid van albuminurie, de BMI van de patiënt of het gebruik van andere medicatie.

## Commentaar van het BCFI

- De klinische vraag is relevant en het gekozen eindpunt is een hard eindpunt, wat positief is. Helaas werd de veiligheid van de twee behandelingen in deze studie niet beoordeeld.
- Gezien het epidemiologische karakter van deze studie is het - ondanks een zorgvuldige analyse van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) -, niet uit te sluiten dat het waargenomen verschil te verklaren is door resterende versturende factoren. We weten niet waarom de voorschrijvers de voorkeur gegeven hebben aan een van de twee *add-on* behandelingen die hier geëvalueerd werden.
  - Enerzijds stellen we vast dat, vóór correctie, de nieuwe gebruikers van een gliflozine over het algemeen ouder waren, met meer cardiovasculaire antecedenten, hartfalen en nierlijden.
  - Anderzijds werd bij de meeste (4 op de 5) patiënten een hypoglykemiërend sulfamide voorgeschreven, wat erop kan wijzen dat de voorschrijver rekening hield met de kosten voor de patiënt.<sup>3</sup> In de Verenigde Staten, het land waar deze studie uitgevoerd werd, kosten gliflozinen voor de patiënt (*out-of-pocket*) immers tot 50 keer meer dan hypoglykemiërende sulfamiden.
  - Er werd bij de statistische analyse weliswaar gecorrigeerd voor meerdere van die parameters, maar het is mogelijk dat er geen rekening gehouden werd met andere, nog onbekende, versturende variabelen (*confounding factors*) die te maken kunnen hebben met de sociale situatie van de patiënt<sup>4</sup>.
- Dit resultaat kan niet geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten met type 2-diabetes, het gaat over een voornamelijk blanke en mannelijke populatie.
- Het ging om de analyse van voorschriften, en hieruit werd het reële gebruik van het geneesmiddel

afgeleid.

- Het in deze studie gevonden voordeel op de mortaliteit bij patiënten bij wie als *add-on* een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide gestart werd, lijkt te stroken met resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies met gliflozinen bij cardiovasculaire hoogrisicopopulaties (zie Folia van november 2015, augustus 2017, maart 2019, februari 2021 en december 2021). Anderzijds is in geen enkele gerandomiseerde, gecontroleerde studie aangetoond dat hypoglykemiërende sulfamiden de mortaliteit verlagen.

## Conclusie

De 2 hier besproken studies bestuderen de plaats van gliflozinen als startbehandeling en als *add-on* bij type 2-diabetes. Ze laten op dit ogenblik echter niet toe om de aanbevelingen die een voorkeurspositie geven aan gliflozinen bij patiënten met een hoog cardiovasculair en/of renaal risico, te bevestigen of te weerleggen.

Er zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig waarin verschillende behandelingsstappen onderling vergeleken worden op basis van klinisch relevante eindpunten in populaties van patiënten met type 2-diabetes met zowel een hoog als een laag cardiovasculair risico. In september 2022 verscheen de GRADE-studie, een RCT die 4 therapeutische klassen als *add-on* behandeling bij metformine vergeleek: we bespreken deze studie in een van de volgende Folia-nummers.

## Bronnen

- 1 Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Jul;175(7):927-937. doi: 10.7326/M21-4012. Epub 2022 May 24. PMID: 35605236.
- 2 Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2021;181(8):1043–1053. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2488.
- 3 Guduguntla V, Grant RW. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas: The Price of Prevention. *JAMA Intern Med.* 2021;181(8):1054. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2487.
- 4 Al-Aly Z, Xie Y. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes-Reply. *JAMA Intern Med.* 2022 Jan 1;182(1):93-94. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6334. PMID: 34724023.

## Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: werkzaamheid en veiligheid in 2022

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap heeft als doel de zuigeling in de eerste 2 à 3 levensmaanden te beschermen tegen kinkhoest op een ogenblik dat de zuigeling zelf nog niet (volledig) is gevaccineerd. Wat weten we over het beschermend effect en zijn er nieuwe veiligheidsgegevens anno 2022?

- Observationale studies die verschenen na ons artikel in Folia oktober 2017 wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (bescherming van ongeveer 80% in de meta-analyse en de retrospectieve cohortstudie) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; bescherming van ongeveer 60% in de retrospectieve cohortstudie).
- Het *blunting*-effect (verminderde immuunrespons op de eigen primovaccinatie als de moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd) en het signaal van een risico van chorio-amnionitis door de vaccinatie vereisen verder onderzoek, maar op dit ogenblik zijn negatieve klinische effecten niet bewezen.

De beschikbare gegevens in 2022 ondersteunen, ondanks hun beperkingen, de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest en zo de jonge zuigeling te beschermen.

Morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest (pertussis) zijn het hoogst bij jonge kinderen, vooral in het eerste levensjaar. De meeste gevallen doen zich voor in de eerste levensmaanden, als het kind nog niet (voldoende) beschermd is door de eigen vaccinatie.<sup>1,2</sup>

Om de zuigeling in de eerste levensmaanden te beschermen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie tegen kinkhoest aan tijdens de zwangerschap. De vaccinatie gebeurt **bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen week 24 en 32** (maar kan vanaf de 16<sup>de</sup> week tot aan het einde van de zwangerschap).<sup>1</sup> Als de moeder niet werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap beveelt de HGR aan om haar kort na de bevalling te vaccineren, net als de andere personen in de naaste omgeving van de pasgeborene (cocoon-vaccinatie).<sup>1</sup>



- Boostrix® resp. Triaxis® wordt in de Vlaamse Gemeenschap resp. de Federatie Wallonië-Brussel gratis aangeboden voor de vaccinatie van de zwangere vrouw [zie Tabel 12b in het Repertorium]. Boostrix® wordt in de Vlaamse Gemeenschap ook gratis aangeboden voor cocoon-vaccinatie [zie Tabel 12b in het Repertorium].
- De HGR vermeldt in haar advies een vaccinatiegraad bij zwangere vrouwen van 69% in Vlaanderen (cijfers van 2016), 39% in Wallonië (cijfers van 2017) en 31% in Brussel (cijfers van 2017).

In de Folia van oktober 2017 bespraken we reeds enkele observationale studies die een lager risico van kinkhoest en/of van kinkhoest-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit vonden bij zuigelings wiens moeder tijdens de zwangerschap gevaccineerd was dan bij zuigelings wiens moeder niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap of wiens moeder gevaccineerd was kort na de bevalling. Ook wezen we op de mogelijkheid van het zogenaamd *blunting*-effect: bij het kind kunnen resterende maternale antistoffen leiden tot een verlaagde immuunrespons op de eigen primovaccinatie tegen kinkhoest.

**In dit artikel bespreken we nieuwe gegevens rond werkzaamheid en veiligheid, met een aantal bedenkingen vanuit ons zusterblad La Revue Prescrire (Frankrijk), en geven we enkele reflecties.**

### Werkzaamheid: verdere aanwijzingen van bescherming tegen kinkhoest

- Een meta-analyse van observationale studies (Nguyen et al., 2022<sup>3</sup>) en een Australische retrospectieve cohortstudie (Rowe et al., 2021<sup>4</sup>, niet opgenomen in de meta-analyse) leveren verdere aanwijzingen dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap de jonge zuigeling beschermt



- **tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest**, met een bescherming van ongeveer 80% bij zuigelingen jonger dan 2 à 3 maanden;
- **tegen ernstige kinkhoest** (combinatie van hospitalisatie en overlijden), met een bescherming van ongeveer 60% bij zuigelingen jonger dan 2 maanden.



- De meta-analyse van Nguyen et al. (2022<sup>3</sup>) includeerde 7 observationele studies (2 retrospectieve cohortstudies en 5 case-control-studies). De incidentie van laboratorium-bevestigde kinkhoest bij kinderen jonger dan 3 maanden bedroeg 0,068% (73 gevallen op 111 513) als de moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap versus 0,24% (264 gevallen op 111 397) als de moeder niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap. Dit komt overeen met een OR van 0,22 (95%-BI van 0,14 tot 0,33) en een bescherming van 78% (95%-BI van 67% tot 86%). Kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit was geen eindpunt in de meta-analyse.
- De retrospectieve Australische cohortstudie (Rowe et al., 2021<sup>4</sup>; periode 2015-2017; 127 026 kinderen van moeders gevaccineerd tijdens de zwangerschap; 41 518 kinderen van niet-gevaccineerde moeders) vond bij kinderen jonger dan 2 maanden wiens moeder gevaccineerd was een bescherming tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest van 80,1% (95%-BI van 37,1 tot 93,7%, primair eindpunt) en tegen ernstige kinkhoest (met hospitalisatie of overlijden tot gevolg, secundair eindpunt) van 61,66% (maar met een zeer breed 95%-BI: van 6,00% tot 84,36%). Bij kinderen van 2 tot 6 maanden werd geen beschermend effect gevonden.

- Het rapport van de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS)<sup>5</sup> verwijst ook naar enkele case-control studies die verschenen tussen 2019 en 2022 en niet opgenomen zijn in de hierboven geciteerde meta-analyse van Nguyen et al. Die wijzen op bescherming tegen optreden van laboratorium-bevestigde kinkhoest (variërend van 81% tot 88%) of kinkhoest-gerelateerde hospitalisatie (84%) bij zuigelingen jonger dan 2 à 3 maanden.

### Veiligheid: blunting effect en signaal van chorio-amnionitis door vaccinatie, maar geen bewijs van negatieve klinische effecten

Bij zuigelingen wiens moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap is een lagere immunrespons (antilichaamconcentratie) waargenomen op de eigen primovaccinatie tegen kinkhoest dan bij zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders: het zogenaamde "**blunting effect**". Anno 2022 is er geen evidentie dat het *blunting*-effect leidt tot meer of ernstiger kinkhoest bij gevaccineerde kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd.<sup>5,6</sup> Blijvende monitoring is aangewezen.

Enkele observationele studies leveren een **signaal van risico van chorio-amnionitis** door de vaccinatie (relatief risico in een meta-analyse van 6 studies<sup>7</sup>: 1,27; 95%-BI van 1,14 tot 1,42). In de studies die dit onderzochten, werd evenwel geen verhoogd risico gevonden van vroeggeboorte of neonatale infecties (mogelijke complicaties van chorio-amnionitis). De bewijskracht van de studies is zwak door hun beperkingen (onduidelijkheden over de diagnosestelling, verschillen in achtergrondincidentie van chorio-amnionitis,...). Bijkomend onderzoek is noodzakelijk.<sup>5-9</sup>

### Standpunt van ons zusterblad *La Revue Prescrire* (Frankrijk)

In *La Revue Prescrire*<sup>5</sup> verscheen in september 2022 een artikel naar aanleiding van de aanbeveling van de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) van april 2022 om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest. *La Revue Prescrire* stelt dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap de jonge zuigeling beter lijkt te beschermen dan cocoon-vaccinatie, en gemakkelijker te organiseren is.



La Revue Prescrire baseert zich op hetrapport van de HAS<sup>5</sup>. In verband met **cocoon-vaccinatie**:

- De HAS besluit dat vaccinatie tijdens de zwangerschap als meer kosten-effectief wordt beschouwd dan cocoon-vaccinatie (op basis van een meta-analyse).
- Cocoon-vaccinatie is waarschijnlijk niet doeltreffend in gebieden met lage kinkhoest-incidentie omdat heel veel personen moeten worden gevaccineerd om één hospitalisatie of overlijden bij de jonge zuigeling te vermijden.
- Een Amerikaanse observationele studie en een Australische observationele studie vonden geen voordeel van cocoon-vaccinatie op optreden van kinkhoest bij de jonge zuigeling.

Volgens La Revue Prescrire zijn zowel vaccinatie van de zwangere vrouw als cocoon-vaccinatie aanvaardbare opties, zolang de epidemiologische situatie in Frankrijk onveranderd is (met een gering aantal (fatale) gevallen bij zuigelingen) en er onduidelijkheid bestaat over het risico van chorio-amnionitis. Welke optie wordt gekozen zal dan vooral afhangen van de mogelijkheid om de cocoon-vaccinatie te organiseren.

### Enkele reflecties van het BCFI

- Alle studies naar het beschermend effect bij de zuigeling van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap baseren zich op observationele, retrospectief verkregen gegevens. Door hun beperkingen (*bias, confounding factors*) kunnen ze geen causaal verband bewijzen. Ook verschillen de studies onderling in het tijdstip van vaccinatie en het gebruikte vaccin (al dan niet met polio-component). Gezien de ethische bezwaren en de geringe prevalentie van kinkhoest (zeker van ernstige kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit), is gerandomiseerd onderzoek in dit verband echter niet haalbaar.
- Ondanks hun beperkingen ondersteunen de beschikbare gegevens de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest en zo de jonge zuigeling te beschermen. Vaccinatie tijdens de zwangerschap beschermt de jonge zuigeling waarschijnlijk beter dan cocoon-vaccinatie en blijkt daarenboven meer haalbaar en kosten-effectief.<sup>4,5</sup>
- Het *blunting*-effect en het signaal van chorio-amnionitis door de vaccinatie vereisen verder onderzoek, maar op dit ogenblik is er geen bewijs van een negatief klinisch effect.

### Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Immunisatie tijdens de zwangerschap. Advies 8754 (november 2020).

2 Sciensano. Epidemiologische surveillance van kinkhoest. *Bordetella pertussis* - 2020

3 Nguyen HS, Vo N-P, Chen S-Y et al. The Optimal Strategy for Pertussis Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials and Real-World Data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022;226:P52-67. E10 (doi: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00777-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00777-8/fulltext))

4 Rowe SL, Leder K, Perrett KP, et al. Maternal Vaccination and Infant Influenza and Pertussis. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021051076 (doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051076>)

5 Vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. *La Revue Prescrire* 2022;42:684(1-3), met verwijzing naar : Haute Autorité de Santé (HAS), Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte, Recommandations de vaccins, avril 2022.

6 Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen. Effectieve kinkhoestpreventie voor zuigelingen? *Geneesmiddelenbulletin* 2018;52:81--8

7 Andersen AR, Kolmos SK, Flanagan KL et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. *Vaccine* 2022;40:1572-82 (doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.018>)

8 Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infectious diseases* 2020;20:136 (doi: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4824-3>)

9 RIVM (Nederland). Achtergrond over maternale kinkhoestvaccinatie, 27/11/2019

## COVID-19: vaccineren van kinderen van 6 maand tot 5 jaar: enkel hoogrisicokinderen

Het Pfizer-vaccin (Comirnaty®, 3 µg/dosis) is sedert november in België beschikbaar voor vaccinatie van kinderen van 6 maand tot 4 jaar. De HGR beveelt in haar advies over kinderen van 6 maand tot 5 jaar aan om de kinderen met hoog risico van ernstige COVID-19 (immuungecompromitteerde kinderen, kinderen met chronische aandoeningen) te vaccineren. Ook bij de 5 tot 11-jarigen en de 12- tot 17-jarigen legt de HGR de nadruk op de vaccinatie van kinderen en adolescenten met hoog risico van ernstige COVID-19. Bij kinderen van 6 maand tot 5 jaar moeten klinische gegevens over werkzaamheid en veiligheid verder verzameld worden.

In België is voor de vaccinatie van **kinderen van 6 maand tot 4 jaar** het **Pfizer-vaccin** Comirnaty® (3 µg per dosis) vergund<sup>1</sup> en **beschikbaar**. [Nota : Een tweede vaccin voor vaccinatie van jonge kinderen (Spikevax® syn. Moderna-vaccin, 25 µg per dosis, voor kinderen van 6 maand tot 5 jaar) is vergund<sup>1</sup>, maar niet beschikbaar in België (situatie op 29/11/22)].

Het Pfizer-vaccin (3 µg per dosis) en het Moderna-vaccin (25 µg per dosis) zijn gericht tegen het originele SARS-CoV2-virus.

Het **schema voor primovaccinatie** met het **Pfizer-vaccin** voor kinderen van 6 maand tot 4 jaar bestaat uit 3 intramusculaire injecties, met een interval van 3 weken tussen de 1<sup>ste</sup> en de 2<sup>de</sup> dosis, en een interval van minstens 8 weken tussen de 2<sup>de</sup> en de 3<sup>de</sup> dosis.

### Advies HGR over kinderen 6 maand-5 jaar: niet systematisch vaccineren, wel de kinderen met hoog risico van ernstige COVID-19

De HGR beveelt in haar Advies van 16/11/2022<sup>2</sup> **geen systematische vaccinatie** van kinderen van 6 maand tot 5 jaar aan. **De HGR beveelt vaccinatie wel aan voor kinderen met hoog risico van ernstige COVID-19**. Het gaat om immuungecompromitteerde kinderen en kinderen met chronische aandoeningen:



- Immuungecompromitteerde kinderen (immuunsuppressieve behandeling na transplantatie of bij auto-immuunaandoeningen; behandeling van hematologische maligniteit; bepaalde primaire immuundeficiënties). - Kinderen met ernstige chronische renale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, respiratoire of neurologische ziekte (met inbegrip van zeldzame ziekten).

De HGR belicht in het advies een aantal **onzekerheden**. De HGR wijst er onder andere op dat in de context van de huidig circulerende omicronvarianten, niet geweten is of vaccinatie van jonge kinderen een impact heeft op virustransmissie.

Dit advies voor de heel jonge kinderen **sluit aan bij het advies voor 5- tot 11-jarigen**: ook bij deze kinderen wordt systematische vaccinatie niet aanbevolen, maar wordt vaccinatie van kinderen met hoog risico van ernstige COVID-19 wel sterk aanbevolen (zie Advies 9680 en Folia januari 2022). Ook binnen de **leeftijdsgroep van 12 tot en met 17 jaar** beveelt de HGR prioritaire vaccinatie aan van de personen met co-morbiditeit(en) (zie Advies 9655 en Folia augustus 2021).

### Werkzaamheid Pfizer-vaccin: immuunrespons bij kinderen 6 maand – 4 jaar vergelijkbaar met deze bij jongvolwassenen

De **immuunrespons** (meting van de antilichaamconcentratie) bij kinderen van 6 maand tot 4 jaar na 3 doses van het 3 µg-Pfizer-vaccin was **niet inferieur** aan de immuunrespons bij 16- tot 25-jarigen na 2 doses van het 30-µg-Pfizer-vaccin.<sup>1,2</sup>

De **klinische gegevens** over bescherming zijn te beperkt en de follow-up te kort om een uitspraak te doen over de mate van bescherming tegen (ernstige) COVID-19.<sup>2</sup>

## Ongewenste effecten

De **meest frequente ongewenste effecten** waren vergelijkbaar met deze in oudere leeftijdsgroepen.<sup>1,2</sup> Er kan geen uitspraak gedaan worden over eventuele zeldzame bijwerkingen (bv. myocarditis).

**Voor Comirnaty® waren meest frequent** (bron: CDC<sup>3</sup>): pijn/gevoeligheid ter hoogte van de injectieplaats en prikkelbaarheid/vermoeidheid.



- **Kinderen van 6 maand tot 23 maanden** (Comirnaty®: n = ± 1150 voor 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis ; n = ± 700 voor 3<sup>de</sup> dosis. Placebo: n = ± 600 voor 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis; n = 170 voor 3<sup>de</sup> dosis) :
  - **Lokale reacties: vooral gevoeligheid ter hoogte van de injectieplaats:** 15 à 17% afhankelijk of het gaat om 1<sup>ste</sup>, 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> dosis (versus 8 à 12% met placebo). Roodheid: 7 à 11% (versus 5 à 7% met placebo) ; zwelling: 3 à 4 % (versus 1 à 2% met placebo).
  - **Systemische reacties: vooral prikkelbaarheid:** 44 à 51% (versus 38 à 47% met placebo). Verminderde eetlust en sufheid: ≥ 20% (≥ 13% met placebo). Koorts (≥ 38°C): < 10%.
- **Kinderen van 2 tot 4 jaar** (Comirnaty®: n = ± 1800 voor 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis ; n = ± 550 voor 3<sup>de</sup> dosis. Placebo: n = ± 900 voor 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis; n = ± 260 voor 3<sup>de</sup> dosis) :
  - **Lokale reacties: vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats:** 27 à 31% (versus 13 à 21% met placebo); roodheid: 9 à 11% (versus 4 à 8% met placebo) ; zwelling: 3 à 6% (versus 1 à 3% met placebo).
  - **Systemische reacties: vooral vermoeidheid:** 24 à 30% afhankelijk of het gaat om 1<sup>ste</sup>, 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> dosis (versus 22 à 31% met placebo). Koorts, hoofdpijn, rillingen, braken, diarree en spier- of gewrichtspijn: telkens < 10%.

Deze reacties waren meestal mild tot matig ernstig, traden op binnen de 1 à 2 dagen (mediaanwaarde) na de vaccinatie, en verdwenen na 1 à 2 dagen (mediaanwaarde).

## Bronnen

- 1 EMA. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age News 19/10/2022
- 2 HGR. Advies 9755 – Vaccinatie tegen COVID-19 voor zuigelingen en kinderen. Advies 9722, 16/11/22.
- 3 CDC. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events > Persons Aged 6 Months – 4 Years

## Langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie

Gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek toont aan dat een onderhoudsbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie de kans op herval aanzienlijk vermindert, zo lang de behandeling loopt. De beschikbare studies hebben echter een aantal beperkingen.

Er is geen overtuigend bewijs van verschillen tussen antipsychotica onderling of tussen de verschillende toedieningsvormen tijdens de onderhoudsbehandeling.

Er is nood aan bijkomend onderzoek naar het effect van antipsychotica op de morbiditeit (o.a. cardiovasculaire en metabole risico's) en mortaliteit op lange termijn bij patiënten met schizofrenie.

Richtlijnen bevelen aan om bij de keuze van het antipsychoticum zich vooral te laten leiden door individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren, ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. extrapiramidale symptomen, metabole effecten zoals gewichtstoename, seksuele stoornissen, sedatie), therapietrouw en kostprijs.

Dit is een update van het artikel verschenen in de Folia van maart 2013. De tekst is aangepast op basis van recente gegevens, maar de kernboodschappen zijn niet gewijzigd.

Komen niet aan bod in dit artikel: behandeling van acute schizofrenie, behandeling bij kinderen en adolescenten, niet-medicamenteuze therapie.

### Werkzaamheid

- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica kan het **risico van herval met meer dan de helft verminderen**<sup>1</sup>. Drie patiënten dienen gedurende 1 jaar te worden behandeld met een antipsychoticum, om bij één patiënt minder een recidief te zien vergeleken met placebo. Antipsychotica reduceren bovendien het risico van hospitalisatie en geven een kleine verbetering van het sociaal functioneren. Ze vergroten de kans op symptomatische remissie en hebben waarschijnlijk een bescheiden effect op de levenskwaliteit. Het risico op suïcidepogingen of overlijdens door suïcide is niet statistisch significant verschillend van placebo, maar dit is mogelijk te verklaren door een gebrek aan power (wegens weinig suïcidepogingen in de gerandomiseerde klinische studies).



- In een *Cochrane review*<sup>1</sup> zijn de volgende in België beschikbare antipsychotica opgenomen in de meta-analyse voor het primaire eindpunt herval (naast andere, niet in België beschikbare antipsychotica): aripiprazol oraal, aripiprazol depot, cariprazine oraal, haloperidol depot, olanzapine oraal, paliperidon oraal, paliperidon depot, quetiapine oraal.

#### Resultaten na 1 jaar:

- **Herval** (volgens de definitie van de originele studies, of een achteruitgang in de mentale toestand die verdere behandeling vereiste, primair eindpunt): 24% vs. 61% met placebo (30 RCT's, n= 4 249, NNT 3, 95% BI 2 tot 3, *high-certainty evidence*);
- **Hospitalisatie**: 7% vs. 18% met placebo (21 RCT's, n= 3 558, NNT 8, 95% BI 6 tot 14, *high-certainty evidence*);
- **Sociaal functioneren**: gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)[zie Minerva 2014 0,43 (15 RCT's, n= 3 588, 95% BI 0,34 tot 0,53, *moderate-certainty evidence*);
- **Levenskwaliteit**: SMD 0,32 (7 RCT's, n= 1 573, 95% BI 0,07 tot 0,57, *low-certainty evidence*);
- **Symptomatische remissie**: 52% vs. 31% met placebo (5 RCT's, n=807, NNT 5; 95% BI 3 tot 14, *certainty of evidence* niet vermeld);
- **Blijvende remissie**: 27% vs. 16% met placebo (6 RCT's, n= 1 443, NNT 7, 95% BI 5 tot 12, *certainty of evidence* niet vermeld).
- **Dood door suicide**: 0% vs. 0,2% met placebo (12 RCT's, n= 2 852, RR 0,35, 95% BI 0,06 tot 2,21, *low certainty evidence*);
- **Suïcidepogingen**: 0,2% vs. 0,5% met placebo (9 RCT's, n= 2 347, RR 0,48, 95% BI 0,13 tot 1,69), *certainty of evidence* niet vermeld);
- In een meta-analyse verschenen in *The Lancet*<sup>2</sup> wordt een lager risico gevonden van herval (primair eindpunt, volgens de definitie van de originele studies; verslechtering van de symptomen van schizofrenie was steeds een vereiste) met alle onderzochte antipsychotica versus placebo.

- Gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling met antipsychotica voor schizofrenie vertoont vaak **methodologische tekortkomingen**: kleine patiëntaantallen, onduidelijkheid over de randomisatie en over (behoud van) blinding tijdens de behandeling, een relatief korte opvolgingsduur, veel heterogeniteit en grote uitval. Publicatiebias is bovendien niet uit te sluiten.<sup>1,2</sup> Vooral over klassieke antipsychotica (van de oudere generatie) zijn er minder (grote) studies en ontbreekt vaak informatie over uitkomsten die relevant zijn voor de patiënt, zoals levenskwaliteit en sociaal functioneren.<sup>2</sup> Ondanks deze tekortkomingen blijft het effect van antipsychotica overeind in diverse sensitiviteitsanalyses (o.a. ambulante vs. residentiële, eerste vs. multiple episodes van schizofrenie, enz...).<sup>1</sup> De selectie van gemotiveerde patiënten en de strikte inclusiecriteria bemoeilijken de vertaling van bevindingen van klinische studies naar de dagelijkse praktijk. Er is geen overtuigende evidentie uit gerandomiseerd onderzoek voor **verschillen in werkzaamheid** tussen antipsychotica onderling bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie, noch tussen de orale en depot preparaten. Er zijn echter weinig studies beschikbaar per vergelijking.



- Een *Cochrane review*<sup>4</sup> kan geen verschil aantonen in het verminderen van herval, noch tussen de klassieke antipsychotica (van de oudere generatie) en de "atypische" antipsychotica, noch tussen de orale en depot preparaten. Het betreft echter indirecte vergelijkingen tussen antipsychotica op basis van placebogecontroleerde studies.
- Een meta-analyse verschenen in *The Lancet*<sup>2</sup> vindt geen verschil in hervalrisico tussen antipsychotica onderling in de rechtstreeks vergelijkende studies. Uitzonderingen zijn een lager risico van herval met haloperidol oraal dan met quetiapine oraal (OR 0,17; 95% BI 0,08 tot 0,35, n= 301, hoog risico van bias), en een hoger risico van herval met quetiapine oraal dan met risperidon depot (OR= 2,44; 95% BI 1,73 tot 3,43, n= 685, matig risico van bias), maar deze resultaten zijn telkens gebaseerd op slechts 1 studie. Er zijn geen analyses gebeurd voor de vergelijking 'klassieke vs. atypische' of 'orale vs. depot' antipsychotica.
- In een opvolgingsrapport (2017)<sup>3</sup> van de NICE richtlijn "*Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*" wordt eveneens opgemerkt dat nieuwe studies vaak tegenstrijdige resultaten geven voor dezelfde behandelingen, zodat geen uitspraak mogelijk is over eventuele verschillen in werkzaamheid tussen antipsychotica.

- Wat betreft de belangrijke beslissing over de keuze voor orale preparaten dan wel **langwerkende depotpreparaten**, verschillen de resultaten naargelang het type onderzoek. Observationale studies vinden minder herval met depotpreparaten dan met orale preparaten; gerandomiseerde studies kunnen echter geen verschil vaststellen. Mogelijk is dit verschil in bevindingen te verklaren door een betere therapietrouw aan orale preparaten in klinische studies dan in de dagelijkse praktijk, en het excluseren van patiënten met een complexer ziektebeeld in studies. Bij gerandomiseerd onderzoek over depotpreparaten betreft het vooral kortetermijnstudies, met als doel hun *non-inferioriteit* ten opzichte van het orale preparaat met dezelfde molecule aan te tonen.<sup>4,5</sup>

Depotpreparaten zijn volgens richtlijnen over schizofrenie te overwegen wanneer de patiënt hiervoor een voorkeur heeft, of wanneer er duidelijke problemen zijn van **therapietrouw** met orale preparaten.<sup>3,5,6</sup> Depotpreparaten geven echter minder mogelijkheden tot aanpassing van de dosering en preparaten met zeer lange toedieningsintervallen (6 maanden) stimuleren geen regelmatige opvolging van de klinische toestand.

De **keuze voor een specifiek depotpreparaat** kan onvoldoende onderbouwd worden door vergelijkend onderzoek. Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn over Schizofrenie wordt de keuze bepaald door verschillende factoren, zoals eerdere reacties op een oraal antipsychoticum, het verdragen van de medicatie, de toedieningsfrequentie of bijzondere farmacologische eigenschappen (bv. het sporadisch optreden van postinjectiesyndroom met olanzapine, zie Folia november 2018).<sup>5</sup>

Van volgende antipsychotica zijn er langwerkende **depotpreparaten op de markt in België**: aripiprazol, flupentixol, haloperidol, olanzapine, paliperidon, risperidon, zuclopenthixol. De **kostprijs** van depotpreparaten met "atypische" antipsychotica is veel hoger dan deze van depotpreparaten met klassieke antipsychotica (van de oudere generatie).

- Gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling met **clozapine** werd niet gevonden in onze bronnen. Volgens een meta-analyse van observationele studies<sup>7,8</sup> gaat zo'n behandeling gepaard met minder kans op hospitalisatie en stopzetten van de behandeling (primaire eindpunten) in vergelijking met andere atypische antipsychotica. In de weinige studies die corrigeren voor de invloed van andere patiëntkenmerken (confounders), is het verschil echter niet statistisch significant. Patiënten met clozapine worden volgens diezelfde meta-analyse gemiddeld genomen wat vaker gehospitaliseerd (secundair eindpunt) in vergelijking met andere atypische antipsychotica, maar de gegevens voor dit eindpunt zijn beperkter.



Een meta-analyse van 63 (prospectieve en retrospectieve) cohortstudies<sup>7</sup> vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van **clozapine versus andere atypische antipsychotica** na een opvolgingsduur van gemiddeld 19 maanden (max. 36 maanden in de prospectieve studies en 13 jaar in de retrospectieve studies). Ongeveer een op vijf studies was uitgevoerd bij patiënten met therapieresistentie of suboptimale respons op eerdere behandeling.

– Primaire eindpunten:

- Hospitalisatie: RR 0,82 (95% BI 0,73 tot 0,92, 19 studies, n= 49 453), NNT 18 (95% BI 12 tot 40); *adjusted* OR 0,84 (95% BI 0,62 tot 1,14, 3 studies);
- Stopzetten behandeling: RR 0,73 (95% BI 0,64 tot 0,84, 16 studies), NNT 8 (95% BI 6 tot 12); *adjusted* OR 0,82 (95% BI 0,17 tot 3,99, 2 studies).

– Secundaire eindpunten:

- Hospitalisatieduur: gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)[zie Minerva 2014] 0,46 (95% BI -0,08 tot 1,01, 3 studies, n=2 587);
- Hospitalisatiefrequentie: *rate ratio* 1,18 (95% BI 1,03 tot 1,35, 5 studies, n= 17 747);
- Suïcidepoging of zelfverwonding: RR 0,67 (95% BI 0,43 tot 1,05, 4 studies, n= 19 700).

Patiënten die op clozapine staan, moeten nauwgezet opgevolgd worden vanwege de nauwe therapeutisch-toxische marge van dit antipsychoticum (zie verder). Dit kan meegespeeld hebben bij de gunstigere resultaten ten aanzien van andere atypische antipsychotica. Ook verschillen in therapietrouw kunnen de resultaten vertekend hebben, maar daarover was geen informatie beschikbaar in de beschikbare studies.<sup>7</sup>

Wegens de mogelijk ernstige ongewenste effecten (zie verder) moet clozapine **voorbehouden worden** voor patiënten met therapieresistente schizofrenie en voor patiënten met schizofrenie die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica (SKP).

## Ongewenste effecten

- Gerandomiseerde studies over onderhoudsbehandeling met antipsychotica vertonen vaak een **hoog risico van bias** op het vlak van veiligheid, door het niet systematisch rapporteren van ongewenste effecten.<sup>1,2</sup> De bevindingen moeten met het nodige voorbehoud geïnterpreteerd worden, vooral wat betreft zeldzame of laattijdig optredende ongewenste effecten. Voor meer informatie over de ongewenste effecten van antipsychotica zie Repertorium 10.2.
- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica geeft meer kans op **sedatie** in vergelijking met placebo.<sup>1</sup> Dit ongewenst effect verdwijnt gewoonlijk wanneer het antipsychoticum gestopt wordt of de dosis verminderd wordt.<sup>9,10</sup> Er is geen overtuigend bewijs van verschillen tussen antipsychotica onderling en depotpreparaten lijken niet meer of minder sederend dan hun oraal equivalent. De betreffende studies vertonen een matig tot hoog risico van bias.<sup>2</sup>



- Antipsychotica vs. placebo<sup>1</sup>, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld: 11% vs. 7% van de patiënten (RR 1,78, 95% BI 1,25 tot 2,53, 9 studies, n= 1 844)
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)<sup>2</sup>:
  - Meer sedatie met haloperidol oraal versus risperidon oraal; geen verschil tussen haloperidol en andere antipsychotica (matig tot hoog risico van bias).
  - Minder sedatie met aripiprazol oraal dan met olanzapine oraal en meer sedatie met quetiapine oraal dan met risperidon depot (hoog risico van bias); geen verschil voor de andere onderzochte vergelijkingen tussen atypische antipsychotica onderling.
- Depotpreparaat versus oraal preparaat<sup>2</sup>: geen verschil voor haloperidol, flupentixol, olanzapine; geen gegevens voor de andere moleculen.

- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica kan **extrapiramidale ongewenste effecten** veroorzaken (parkinsonisme, acathisie, akinesie, dystonie, tardieve dyskinesie).<sup>1</sup> Het risico is dosisafhankelijk.<sup>10</sup> Volgens vergelijkend gerandomiseerd onderzoek ligt het risico van extrapiramidale ongewenste effecten over het algemeen hoger bij een onderhoudsbehandeling met haloperidol dan met atypische antipsychotica, maar de studies vertonen een hoog risico van bias. Er is geen overtuigend bewijs voor verschillen tussen atypische antipsychotica onderling en



depotpreparaten lijken niet te verschillen van hun oraal equivalent.<sup>2</sup>



- Antipsychotica vs. placebo<sup>1</sup>, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld:
  - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen: 23% vs. 17% (RR 1,37, 95% BI 1,06 tot 1,78; 9 studies, n= 1 733);
  - Meer kans op minstens één bewegingsstoornis: 12% vs. 6% (RR 1,55; 95% BI 1,17 tot 2,05; 16 studies, n= 3 126);
  - Geen verschil in optreden van dyskinesie: 2% vs. 2% (RR= 0,69, 95% BI 0,37 tot 1,27; 13 studies, n= 2 399).
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)<sup>2</sup>:
  - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen met haloperidol dan met olanzapine, quetiapine, risperidon en sertindol (hoog risico van bias); geen gegevens versus de andere atypische antipsychotica.
  - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen met olanzapine dan met risperidon volgens één zeer kleine studie (n=42, matig risico van bias); geen verschil voor de andere onderzochte vergelijkingen van atypische antipsychotica onderling.
- Depot preparaat vs. oraal preparaat<sup>2</sup>: geen verschil in (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen voor aripiprazol, haloperidol, olanzapine en risperidon (matig risico van bias); geen gegevens voor de andere moleculen.

De mogelijkheid van **tardieve dyskinesie** is beschreven met alle antipsychotica. Volgens Martindale ADR checker komt het vaak voor (“common”) met haloperidol, minder vaak (“uncommon”) met de andere antipsychotica en zeer zelden met clozapine (“very rare”). In gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling trad dit ongewenst effect te weinig op om het risico goed te kunnen inschatten; daarvoor zijn (observationale) studies met een langere opvolgingsduur nodig.<sup>2</sup>

Voor meer informatie over bewegingsstoornissen door antipsychotica, zie de Folia van april 2021.

- Antipsychotica hebben een ongunstig effect op **metabole parameters** (gewicht, bloeddruk, lipiden- en glucosespiegel.<sup>11</sup> Olanzapine (en ook clozapine, zie verder) geeft waarschijnlijk meer gewichtstoename, hyperglykemie en hyperlipidemie dan andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk.<sup>10</sup> Richtlijnen bevelen regelmatige monitoring aan van de metabole parameters tijdens de behandeling met eender welk antipsychoticum, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Een goede informatie-uitwisseling tussen huisarts en psychiater is hierbij noodzakelijk.<sup>5,6</sup>



Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012)<sup>5</sup> is monitoring aangewezen vóór de start van de behandeling, 6 weken en 3 maanden na de start, en nadien jaarlijks, en dit ongeacht de leeftijd van de patiënt. De parameters zijn gewicht, lengte en buikomtrek, nuchter glucose, cholesterol, HDL en LDL, triglyceriden, en bloeddruk en pols. Bijzondere aandacht dient te gaan naar patiënten die voor het eerst behandeld worden met een antipsychoticum, naar kinderen en adolescenten, en naar patiënten met uitgesproken gewichtstoename door het antipsychoticum.

Volgens gerandomiseerd onderzoek geven antipsychotica meer **gewichtstoename** dan placebo tijdens de onderhoudsbehandeling.<sup>1</sup> Gegevens uit vergelijkend onderzoek tussen antipsychotica onderling suggereren enkele verschillen, maar de evidentie is beperkt en niet eenduidig.<sup>2</sup> Er is onvoldoende bewijs voor verschillen tussen de depotpreparaten en hun oraal equivalent.<sup>2</sup>



- Antipsychotica vs. placebo<sup>1</sup>, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld: meer kans op gewichtstoename: 10% vs. 7% (RR 1,80; 95% BI 1,17 tot 2,77; 14 studies, n= 3 394).
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)<sup>2</sup>:
  - Minder gewichtstoename met haloperidol oraal versus quetiapine oraal (- 2,93 kg, hoog risico van bias) en met haloperidol depot versus paliperidon depot (- 3,93 kg, matig risico van bias); geen verschil of geen gegevens voor haloperidol versus andere atypische antipsychotica.
  - Meer gewichtstoename met olanzapine oraal versus risperidon oraal (2,16 kg, matig risico van bias); minder gewichtstoename met aripiprazol oraal versus olanzapine oraal (- 4,59 kg, matig risico van bias); minder gewichtstoename met quetiapine oraal versus risperidon depot (- 1,25 kg, matig risico van bias); geen verschil of geen gegevens voor de andere onderzochte atypische antipsychotica onderling.
- Depot preparaat versus oraal preparaat<sup>2</sup>: statistisch significant meer gewichtstoename met aripiprazol oraal versus depot, maar het verschil is klein (gem. 0,78 kg, matig risico van bias); geen verschil voor olanzapine en risperidon; geen gegevens voor de andere moleculen.

- Antipsychotica zijn de meest voorkomende oorzaak van **geneesmiddel-geïnduceerde hyperprolactinemie**.<sup>9</sup> Hyperprolactinemie kan aanleiding geven tot hinderlijke ongewenste effecten zoals galactorree, gynaecomastie en impotentie. Placebogecontroleerd onderzoek geeft echter weinig informatie over het effect van antipsychotica op de prolactinemie.<sup>2</sup> In de beschikbare studies werd een toename van de prolactineconcentratie aangetoond voor paliperidon, maar niet voor aripiprazol, olanzapine, haloperidol en cariprazine (geen gegevens voor de andere in België beschikbare antipsychotica). Depotpreparaten met aripiprazol en risperidon leken wat minder prolactinetoename te geven dan hun oraal equivalent, maar de klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Geen van de studies gaf informatie over het optreden van ongewenste effecten als gevolg van de verhoogde prolactineconcentratie.

Enkele grootschalige observationele studies vonden een positieve associatie tussen gebruik van antipsychotica en borstkanker bij vrouwen.<sup>12,13</sup> Of er sprake is van een oorzakelijk verband en wat de rol van prolactine is hierbij, dient verder onderzocht te worden.

- **QT-verlenging** is beschreven voor meerdere antipsychotica en kan in verband gebracht worden met mogelijk fataal verlopende ventrikeltachicardieën [zie Repertorium Inl. 6.2.2.] In de gerandomiseerde studies wordt dit eindpunt te weinig gerapporteerd om conclusies te trekken over het risico ervan bij een onderhoudsbehandeling met antipsychotica voor schizofrenie.<sup>2</sup> Voor meer informatie over het risico van QT-verlenging met antipsychotica en de individuele risicofactoren, zie Repertorium Inl. 6.2.2..

Er is geen informatie over het risico van **cardiovasculaire mortaliteit** in de hoger vermelde meta-analyses van RCT's. Volgens een grootschalige retrospectieve studie gepubliceerd in 2009, komt plotse cardiale dood twee keer zo vaak voor bij gebruikers van antipsychotica dan bij niet-gebruikers, en neemt het risico toe bij hogere doses [Zie Folia juni 2009].<sup>5</sup> De resultaten van recentere observationele studies bij patiënten met schizofrenie zijn wel geruststellend: patiënten die op een lage tot gemiddelde onderhoudsdosis van antipsychotica staan, hebben minder kans op cardiovasculair overlijden dan patiënten zonder onderhoudsdosis.<sup>14-17</sup> Omdat informatie ontbreekt over leefstijlfactoren zoals roken en dieet, is residuele confounding in deze studies niet uit te sluiten.<sup>16</sup>



- Cardiovasculaire mortaliteit in een cohortstudie met een opvolgingsduur van 5 jaar<sup>14,15</sup> bij een lage dosis antipsychotica vs. geen gebruik *adjusted hazard ratio* 0,61 (95% BI 0,43 tot 0,87); middelmatige dosis *adjusted hazard ratio* 0,73 (95% BI 0,53 tot 0,99); hoge dosis *adjusted hazard ratio* 1,00 (95% BI 0,73 tot 1,38).
- Cardiovasculaire mortaliteit in een cohortstudie met een opvolgingsduur van 20 jaar<sup>16,17</sup> bij gebruik van antipsychotica vs. geen gebruik: *adjusted hazard ratio* 0,62 (95% BI 0,57 tot 0,67).

- Wanneer een patiënt geen belangrijke ongewenste effecten vertoonde tijdens de acute behandeling, lijkt het logisch om dit antipsychoticum verder te zetten tijdens de onderhoudsbehandeling.<sup>2</sup>
- Schizofrenie wordt gekenmerkt door een hogere **totale mortaliteit** in vergelijking met andere

psychiatrische aandoeningen. In hoeverre het gebruik van antipsychotica hierin een rol speelt, blijft onderwerp van discussie.<sup>18</sup> Volgens een *Cochrane review* geeft een jaar onderhoudsbehandeling bij patiënten met schizofrenie niet méér kans op overlijden dan placebo. De meerderheid van de gerandomiseerde studies rapporteert echter geen mortaliteitsgegevens, zodat bias niet uit te sluiten is.<sup>1</sup> Observationele studies vinden een lager totaal mortaliteitsrisico bij een onderhoudsbehandeling met antipsychotica dan bij geen onderhoudsbehandeling.<sup>16,18</sup> Residuele *confounding* kan niet uitgesloten worden.



- *Cochrane review* van RCT's<sup>1</sup>: totale mortaliteit na 7 à 12 maanden behandeling met antipsychotica: RR 0,35; 95% BI 0,11 tot 1,12 (15 studies, n= 3 273, *certainty of evidence* niet vermeld).
- Geen informatie over totale mortaliteit in de meta-analyse van Schneider-Thoma.<sup>2</sup>
- Systematische review van 20 studies (RCT's, cohort- en case-control studies) met een follow-up langer dan één jaar.<sup>18</sup>
  - Doodsoorzaak (vermeld in 13 studies): 15,7% van de overlijdens tijdens de onderhoudsbehandeling met antipsychotica is door een cardiovasculaire oorzaak; 6,7% door suïcide.
  - Vanwege de grote heterogeniteit kunnen slechts 4 studies (allemaal cohortstudies, follow-up duur 5 à 11 jaar) opgenomen worden in de meta-analyse voor het eindpunt mortaliteit. Het risico is lager bij een behandeling met antipsychotica in vergelijking met geen behandeling (RR 0,57; 95% BI 0,46 tot 0,76).
  - Er zijn onvoldoende gegevens over de duur en dosis van blootstelling voor een analyse van de correlatie met mortaliteit.
- Totale mortaliteit over 20 jaar in een Finse retrospectieve cohortstudie<sup>16</sup>: 27,5% met antipsychotica versus 46,2% zonder antipsychotica, *adjusted hazard ratio* 0,48 (95% BI 0,46 tot 0,51).

- **Clozapine** is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge en de behandeling vraagt nauwgezette opvolging van de patiënt [zie Repertorium 10.2.4]. Clozapine kan agranulocytose veroorzaken (SKP). Volgens een meta-analyse van observationele studies geeft clozapine minder kans op extrapiramidale symptomen, maar meer kans op metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename en type 2 diabetes, en een hogere bloeddruk.<sup>7,8</sup> Er zijn geen aanwijzingen dat de mortaliteit verschilt ten opzichte van andere atypische antipsychotica. Er kunnen echter weinig studies opgenomen worden in de meta-analyse per eindpunt, zodat bias niet uit te sluiten is. Bovendien is *confounding* niet uit te sluiten.



Een meta-analyse van 63 prospectieve en retrospectieve cohortstudies<sup>7</sup> vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van **clozapine versus andere atypische antipsychotica** na een opvolgingsduur van gemiddeld 19 maanden. Ongeveer een op vijf studies was uitgevoerd bij patiënten met therapieresistentie of suboptimale respons op eerdere behandeling.

Secundaire eindpunten veiligheid:

- Extrapiramidale symptomen of gebruik van anticholinergica (7 studies, n= 9 734): RR 0,64 (95% BI 0,41 tot 0,996);
- Lichaamsgewicht (9 studies, n= 725): gem. verschil 1,70 kg (95% BI 0,31 tot 3,08 kg);
- Triglyceriden (7 studies, n= 725): gem. verschil 11,66 mm/dL (95% BI 2,93 tot 20,38);
- Type 2 diabetes (5 studies, n= 5 539): RR 1,78 (95% BI 1,23 tot 2,57), NNH 27 (95% BI 13 tot 90);
- Bloeddruk (3 studies, n= 437): systolische bloeddruk gem. verschil 2,22 mmHg (95% BI 0,15 tot 4,28); diastolische bloeddruk gem. verschil 1,92 mmHg (95% BI 0,03 tot 3,81);
- Overlijden (5 studies, n= 45 272): RR 0,92 (95% BI 0,71 tot 1,19).

Ernstige constipatie met clozapine is dosisgebonden en zeldzaam, maar kan fatale gevolgen hebben indien niet tijdig behandeld.<sup>19,20</sup>

Wanneer clozapine om een of andere reden langer dan 2 dagen gestopt werd en heropgestart moet worden, dient dit progressief te gebeuren om ernstige cardiale ongewenste effecten te vermijden [Zie

Folia september 2022 ].

Zie Repertorium 10.2.4. voor meer informatie over de ongewenste effecten van clozapine.

## Behandelingsduur

- In gerandomiseerd onderzoek met een **behandelingsduur langer dan één jaar en maximaal 3 jaar** wordt een gunstig effect vastgesteld van onderhoudsbehandeling met antipsychotica op herval, maar de evidentie is beperkter dan voor een kortere behandelingsduur.<sup>1</sup>
- Over de werkzaamheid na een **termijn langer dan drie jaar** zijn er uitsluitend gegevens uit niet-gerandomiseerd onderzoek. Tekortkomingen van deze studies zijn het ontbreken van informatie over therapietrouw en het risico van “*confounding by indication*” (ernstig zieke patiënten hebben meer kans op langdurige behandeling met antipsychotica). Volgens grootschalige Finse registratiestudies met een follow-up duur tussen 5 en 20 jaar hebben patiënten met schizofrenie die geen antipsychotica voorgeschreven krijgen méér kans op hospitalisatie en overlijden door suïcide, in vergelijking met patiënten die op antipsychotica staan.<sup>14,16</sup> Zeker in dergelijke grootschalige registratiestudies is *confounding* niet uit te sluiten.
- Of sommige patiënten gebaat zijn met het **stopzetten van de medicatie** is voorwerp van onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat een kleine minderheid van de patiënten die in remissie zijn na een eerste episode van schizofrenie, mogelijk gebaat is bij een voorzichtige poging tot afbouw. Herval kan echter ernstige gevolgen hebben en met de huidige kennis is niet te voorspellen bij welke patiënten afbouw kans op slagen heeft.<sup>4,21</sup>

## Conclusie

- Gerandomiseerd onderzoek toont aan dat een onderhoudsbehandeling met antipsychotica op korte termijn herval kan voorkomen bij stabiele patiënten met schizofrenie. De effecten van antipsychotica op de levenskwaliteit van de patiënt zijn in deze studies minder onderzocht; de beschikbare resultaten wijzen op een bescheiden voordeel van onderhoudsbehandeling.
- Er is geen overtuigende evidentie gevonden in gerandomiseerd onderzoek voor klinisch relevante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen antipsychotica onderling, of tussen depotpreparaten en hun oraal equivalent. Richtlijnen bevelen aan om bij de keuze van het antipsychoticum zich vooral te laten leiden door het individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren, ongewenste effecten (met bijzondere aandacht voor o.a. extrapiramidale symptomen, metabole effecten zoals gewichtstoename, seksuele stoornissen, sedatie), therapietrouw en kostprijs.<sup>5,6</sup>
- Bij problemen van therapietrouw met een oraal preparaat kan volgens de richtlijnen een depotpreparaat overwogen worden. Een nadeel van depotpreparaten met zeer lange toedieningsintervallen is dat ze geen regelmatig contact van de arts met de patiënt stimuleren.
- Er is nood aan bijkomend onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van antipsychotica op lange termijn bij patiënten met schizofrenie. De mortaliteitsgegevens uit observationeel onderzoek zijn geruiststellend maar dienen bevestigd te worden. Grootschalig, prospectief cohortonderzoek met een voldoende lange opvolgingsduur kan meer inzicht geven in de langetermijneffecten van antipsychotica bij schizofrenie. Zo'n onderzoek dient voldoende rekening te houden met leefstijlfactoren die eveneens gelinkt zijn aan de morbiditeit en mortaliteit op lange termijn, zoals roken, dieet en beweging.
- Ook over de behandelingsduur en bij welke patiënten stoppen met antipsychotica kan overwogen worden, is er nood aan bijkomend onderzoek.

## Bronnen

1 Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.

2 Schneider-Thoma, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022;399:824-36.

- 3** NICE Surveillance report, 9 November 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/surveillance-report-2017-psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-2014-nice-guideline-cg178-4661271325/chapter/Surveillance-decision>
- 4** Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. *JAMA* 2021;325:175-6
- 5** Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie_-_startpagina.html)
- 6** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE Clinical guideline CG178, 12 February 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- 7** Masuda T, Misawa F, Takse M et al. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation Antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1702 Published online July 31, 2019.
- 8** Dubovsky S. Clozapine for schizophrenia in real-world patients. *NEJM Journal Watch Psychiatry*. 2019, August 16.
- 9** Martindale ADR checker. Martindale, the complete drug reference. Via Medicines Complete (betalend).
- 10** Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Sixteenth Edition 2016.
- 11** Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. *Lancet* 2022;399:473-86.
- 12** Rédaction Prescrire. Neuroleptiques: cancers du sein. *La Revue Prescrire* 2022;42:270.
- 13** Worst Pills, Best Pills. Some antipsychotics elevate breast cancer risk, a large study confirms. Worst Pills, Best Pills Newsletter, July 2022.
- 14** Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;178:149-60. DOI:10.1002/wps.20516
- 15** Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2016;173: 600-6. ; doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618
- 16** Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020;19:61-8. doi:10.1002/wps.20699
- 17** Yager 2020. Long-term safety of antipsychotics in people with schizophrenia. *NEJM Journal Watch Psychiatry* 2020, January 17.
- 18** Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
- 19** Yukselen T, Seal J, Varma S, Wickham H. Role of primary care in supporting patients who are taking clozapine. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2019;57:42-7.
- 20** Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. *Australian Prescriber* 2017;40:231–6 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.067>
- 21** UPTODATE 2022 <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management>

## Onbeschikbaarheid thiopental: alternatieven bij het toepassen van euthanasie

Thiopental wordt gebruikt voor de uitvoering van euthanasie. Dit middel induceert bij intraveneuze toediening een diep coma en kan in sommige gevallen al een respiratoire stilstand en het overlijden veroorzaken. Als de patiënt hierdoor nog niet overleden is, geeft men daarna een curariserend middel (een spierrelaxans), wat leidt tot de dood.

Omdat thiopental niet meer op de markt is in België, wordt sinds 2011 via een derogatie de specialiteit Thiobarbital B. Braun op basis van thiopental uit het buitenland geïmporteerd en in België gedistribueerd. Eind november meldde het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) dat deze specialiteit niet langer beschikbaar is op de Belgische markt wegens stopzetting van de productie. **Na uitputting van de voorraden bij de groothandels en in de**

**Het FAGG werkt aan een duurzame oplossing voor dit probleem en stelt als alternatief voor om thiopental op individuele basis uit het buitenland in te voeren.** Dit vergt extra administratieve en logistieke stappen voor de voorschrijvende arts en de afleverende apotheker (zie Inl.2.2.12.).

**Een andere optie in deze situatie is het gebruik van propofol**, dat het enige beschikbare alternatief is voor coma-inductie bij euthanasie bij onbeschikbaarheid van thiopental. Propofol is een ziekenhuisgeneesmiddel (net als de bij euthanasie gebruikte spierrelaxantia overigens), maar mag in het kader van euthanasie ook afgeleverd worden door een officina-apotheker en buiten het ziekenhuis toegediend worden. Voor alle informatie over propofol als alternatief voor thiopental bij euthanasie verwijzen we naar ons Folia-artikel van juli 2019.

Meer nog dan anders, is een grondige voorbereiding en overleg tussen arts en apotheker over te gebruiken geneesmiddelen en hun afleveringsmodaliteiten van het grootste belang bij het plannen en uitvoeren van een euthanasie.

## Een nieuwe MedicatieQuiz – Endocrino-special

Wil je je kennis over medicatie en veilig voorschrijven in de endocrinologie testen of versterken? Dat kan met de zevende MedicatieQuiz – Endocrino-special, nu beschikbaar op het BCFI e-learningplatform Auditorium.

Deze nieuwe MedicatieQuiz bestaat uit een 10-tal casussen uit de praktijk, met relevante vragen over veelgebruikte geneesmiddelen in de endocrinologie.

Welke geneesmiddelen kunnen de glykemie beïnvloeden? Of de schildklierfunctie? Hoe pak je diabetes aan in specifieke gevallen zoals zwangerschapsdiabetes of diabetes bij ouderen? Wat zijn de ongewenste effecten van geneesmiddelen die bij deze indicaties worden gebruikt? Welke follow-up is nodig?

Als je het antwoord niet onmiddellijk weet, kan je het opzoeken in het Repertorium via bijhorende links. Met deze nieuwe MedicatieQuiz – Endocrino-special versterk je je kennis over veilig voorschrijven en het goed gebruik van geneesmiddelen in de endocrinologie.

Geïnteresseerd? Ontdek nu in het Auditorium de **MedicatieQuiz 7 – Endocrino-special**. Als je slaagt, verwerf je accreditering als arts of apotheker.

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

De casussen werden ontwikkeld door de *British Pharmacological Society* en door het BCFI aangepast aan de Belgische context.

## Restricties rond voorschrijven van de JAK-inhibitoren bij chronische inflammatoire aandoeningen door ernstige ongewenste effecten

De Januskinase (JAK)-inhibitoren zijn proteïne-kinase-inhibitoren met als vergunde indicaties atopische dermatitis, bepaalde vormen van artritis, colitis ulcerosa en alopecia areata.

Vorig jaar werd in een DHPC gewezen op een verhoogde incidentie van ernstige cardiovasculaire events en maligniteiten met de JAK-inhibitor tofacitinib vergeleken met TNF-remmers bij de behandeling van reumatoïde artritis. Tofacitinib mocht erna alleen gebruikt worden als er geen geschikte alternatieve behandelingen beschikbaar waren in de volgende situaties:  $\geq 65$  jaar, verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire problemen (bv. myocardinfarct, beroerte), huidige of voormalige rokers, verhoogd risico op kanker.

Nieuwe gegevens met tofacitinib bevestigen het verhoogde risico op ernstige ongewenste effecten vergeleken met TNF-remmers: ernstige cardiovasculaire problemen, veneuze thrombo-embolie, kanker, ernstige infecties en mortaliteit. Preliminair gegevens voor de JAK-inhibitor baricitinib bij reumatoïde artritis wijzen ook in de richting van toegenomen cardiovasculaire problemen en veneuze trombo-embolie. Vandaag beveelt het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA maatregelen aan om deze risico's te verminderen. De nieuwe maatregelen zijn van toepassing voor alle JAK-inhibitoren (abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib) en voor de verschillende chronische inflammatoire aandoeningen waarvoor ze goedgekeurd zijn.

De maatregelen:

- De JAK-inhibitoren mogen bij bepaalde patiënten alleen gebruikt worden als er geen geschikte alternatieve behandeling is. Het gaat om patiënten  $\geq 65$  jaar, met een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire problemen (bv. myocardinfarct, beroerte), met een verhoogd risico op kanker en huidige of voormalige rokers.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie. Bij patiënten met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, kanker of cardiovasculaire aandoeningen kan een lagere dosering aangewezen zijn, afhankelijk van de JAK-inhibitor, de indicatie en de specifieke risicofactor.

De SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zullen worden bijgewerkt met de nieuwe aanbevelingen en waarschuwingen.



## Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden

### Kernboodschappen

- Lecanemab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen amyloïd- $\beta$  ( $A\beta$ ). Het vertraagt in beperkte mate de achteruitgang van cognitie en functioneren ten opzichte van placebo bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer.<sup>1</sup> De klinische relevantie van het effect is onzeker en wordt zelfs betwijfeld in beschouwingen in Lancet<sup>2</sup> en BMJ<sup>3</sup>.
- Meer patiënten in de lecanemab-groep hadden (**ernstige**) **ongewenste effecten** dan patiënten in de placebogroep. Het gaat onder andere om infusie-gerelateerde reacties, en oedeem, microbloedingen en macrobloedingen ter hoogte van de hersenen.<sup>4</sup>
- Lecanemab is **niet beoordeeld door gezondheidsinstanties en is nergens ter wereld gecommercialiseerd** (situatie op 15/12/22).
- Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om valse hoop te verspreiden bij patiënten en mantelzorgers. **Of de risico-batenverhouding van lecanemab gunstig is, zal moeten blijken uit meer en langduriger studies.**

### Waarom is deze studie belangrijk?

- De nood aan een behandeling die de ziekte van Alzheimer beduidend kan vertragen of zelfs genezen is groot. Zo'n behandeling is nu niet beschikbaar.
- Veel hoop is gesteld op behandelingen gericht tegen het eiwit amyloïd-beta ( $A\beta$ ), zonder doorbraak tot nu toe. Zie ook Folia mei 2016, waar we bespraken waarom de uitdagingen voor het ontwikkelen van klinisch doeltreffende geneesmiddelen bij de ziekte van Alzheimer groot blijven.



- Eerdere studies met **bèta- en gamma-secretase-modulatoren** (o.a. semagacestat, tarenflurbil) en met **monoklonale  $A\beta$ -antilichamen** (o.a. bapineuzumab, solanezumab) bij patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer konden geen gunstig klinisch effect aantonen [zie Folia mei 2016].

- Twee studies met aducanumab (monoklonaal  $A\beta$ -antilichaam) bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer gaven tegenstrijdige resultaten en werden vroegtijdig gestopt wegens futiliteit. Aducanumab werd - zeer controversieel (op basis van post hoc-analyses van de twee studies) - vergund door het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA [zie Folia juli 2021], maar werd geweigerd door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA.

- Gantenerumab (monoklonaal  $A\beta$ -antilichaam) leverde teleurstellende resultaten op in 2 fase 3-studies (bericht Roche van 14/12/22).

- Lecanemab is ook een monoklonaal  $A\beta$ -antilichaam. Zijn effect op cognitieve en functionele achteruitgang werd onderzocht in de **CLARITY AD-studie**. De resultaten zijn recent gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.

### Opzet en eindpunten van de studie

- **Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, industrie-gesponsorde, fase 3-studie** (n= 1 795, gemiddelde leeftijd 71 jaar) bij patiënten in een **vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer** (38% met milde dementie door ziekte van Alzheimer; 62% met milde cognitieve achteruitgang door ziekte van Alzheimer). De gemiddelde score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) aan de start van de studie bedroeg 3,2 (over deze schaal, zie bij "primair eindpunt").
- Patiënten kregen lecanemab (intraveneus 10 mg/kg om de 2 weken) of placebo gedurende **18 maanden**.
- **Primair eindpunt:** verandering van de score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) op

18 maanden. Deze schaal (van 0 tot 18) meet de ernst van de symptomen op verschillende cognitieve en functionele domeinen. Hoe hoger de score, hoe groter de stoornis; een score van 0,5 tot 6 wijst op vroege ziekte van Alzheimer.

- **Secundaire eindpunten:** verandering in amyloïd-burden op PET, verandering van de score op andere schalen die cognitieve en/of functionele vaardigheden meten (ADAS-cog, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL).

## Werkzaamheid en veiligheid

- **Primair eindpunt:** de CDR-SB-score was na 18 maanden minder toegenomen in de lecanemab-groep (+ 1,21 punten) dan in de placebogroep (+ 1,66). Het verschil tussen de groepen in verandering van de score bedraagt -0,45 op een schaal van 0 tot 18, en is statistisch significant (95%-BI van -0,67 tot -0,23).<sup>1</sup>
- Ook op de **secundaire eindpunten** was er een statistisch significant verschil in verandering van de scores tussen de groepen, telkens in het voordeel van lecanemab.<sup>1</sup>



- ADAS-cog14-score: verschil van -1,44 (95%-BI van -2,27 tot -0,61) (schaal van 0-90)
- ADCOMS verschil van -0,050 (95%-BI van -0,074 tot -0,027) (schaal van 0-1,97)
- ADCS-MCI-ADL-score: verschil van 2,0 (95%-BI van 1,2 tot 2,8) (schaal van 0-53).

- **Ongewenste effecten** (lecanemab versus placebo)<sup>1</sup>:
  - **Infusie-gerelateerde reacties:** 26,4% (bij 1,2% ernstig) versus 7,4% (bij 0% ernstig).
  - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met oedeem (ARIA-E):** 12,6% (bij 2,8% symptomatisch, met vooral hoofdpijn, visuele stoornissen en verwardheid) versus 1,7% (bij 0% symptomatisch).
  - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met microbloedingen en hemosiderose (ARIA-H):** 17,3% (bij 0,7% symptomatisch, met vooral duizeligheid) versus 9,0% (bij 0,2% symptomatisch).
  - **Cerebrale microbloedingen:** 14% versus 7,6%.
  - **Cerebrale macrobloedingen:** 0,6% versus 0,1%.
  - Meer patiënten in de lecanemab-groep **stopten** de behandeling vanwege ongewenste effecten : 7% versus 3%.

## Enkele reflecties

- **Beperkingen van de CLARITY-AD-studie zijn** onder andere:
  - beperkte studieduur van 18 maanden (er is een open-label follow-up lopende);
  - vrij hoge studie-uitval (17,2%);
  - meerdere obstakels in het verloop van de studie tijdens de COVID-19-pandemie (o.a. gemiste doses, vertraagde evaluaties).
- De studie gebruikte **de CDR-SB-score als primair eindpunt**, met na 18 maanden een verschil van -0,45 op een schaal van 0-18 ten opzichte van placebo. Ook de resultaten van de andere schalen geven kleine absolute verschillen in scores. Het is op dit ogenblik niet gedefinieerd wat het minimale verschil op de CDR-SB score moet zijn, om een klinisch relevant effect te zien.<sup>1</sup> Het Lancet-editoriaal<sup>2</sup> vermeldt dat het verschil waarschijnlijk groter moet zijn om te kunnen spreken van klinische relevantie.



- Het Lancet-editoriaal<sup>2</sup> verwijst naar een studie van 2019 die suggereert dat het verschil minimaal 0,98 (patiënten met milde cognitieve achteruitgang en "presumed" Alzheimer-etologie) of 1,63 (patiënten met milde ziekte van Alzheimer) moet bedragen om klinisch relevant te zijn.

- **De klinische relevantie van het effect van lecanemab in de CLARITY-AD-studie is onzeker en wordt zelfs betwifteld in het Lancet-editoriaal<sup>2</sup> en het BMJ-nieuwsbericht.<sup>3</sup>** Of lecanemab een *game-changer* is, zoals vele mediaberichten suggereren, en of de risico-batenverhouding gunstig is, zal moeten blijken uit meer en langduriger studies.<sup>4,2</sup> Lopende studies onderzoeken onder andere of lecanemab dementie kan voorkómen bij patiënten met amyloïd-afzetting, in afwezigheid van symptomen.
- **De conclusie in Folia juli 2021 is ook hier van toepassing:** het argument dat de geneeskunde tot nu


toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om de patiënten bloot te stellen aan behandelingen met een twijfelachtige werkzaamheid en potentieel ernstige ongewenste effecten.


## Bronnen

- 1 van Dyck CH, Swanson CJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM, 29 november 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948
- 2 Editorial. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet 2022;400:1899 (3/12/22). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02480-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02480-1)
- 3 Mahase E. Lecanemab trial finds slight slowing of cognitive decline, but clinical benefits are uncertain. News. BMJ 2022;379:o2912 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o2912>) Published: 01 December 2022
4. Walsh S, Merrick R, Richard E en Nurock S. Lecanemab for Alzheimer's disease. Editorials. BMJ 2022;379:o3010 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o3010>) Published: 19 December 2022

## Nieuwigheden geneesmiddelen december 2022

### Nieuwe geneesmiddelen in de specialistische geneeskunde

- isoprenaline voor i.v. infusie (Isoprenaline HCl Macure®): bradycardie
- lorazepam voor injectie (Lorazepam Macure®): premedicatie (voor anesthesie/operatie ) of angst

- sufentanil sublinguaal (Dzuveo®): pijn

### Nieuwe geneesmiddelen in de oncologie

- brexucabtagene autoleucel (Tecartus®): mantelcelllymfomen en acute lymfatische leukemie

### Nieuwe formuleringen

- dabigatran (Pradaxa®): omhuld granulaat

### Terug op de markt


- flurazepam (Staurodorm®) : slaapstoornissen


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

- kamfer + menthol + terpentijn voor cutaan gebruik (Algis-Spray®)
- dalteparine (Fragmin®)
- dipyridamol (Dipyridamole EG®)
- domperidon suspensie (Motilium® suspension)

### Terugbetalingen

- dapagliflozine (Forxiga®)
- tralokinumab (Adtralza®)

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

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

Voor de nieuwe geneesmiddelen van december houden we rekening met de lanceringen waarvan we ten laatste op 24 november op de hoogte gebracht werden. De nieuwe geneesmiddelen die na die datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van januari.

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### isoprenaline voor infuus (Isoprenaline HCl Macure®)

Een specialiteit op basis van **isoprenaline voor infusie** is opnieuw beschikbaar op de Belgische markt. (**Isoprenaline HCl Macure®**, hoofdstuk 1.8.4.2) voor een kortetermijnbehandeling van **bepaalde types van bradycardie** (samenvatting van de SKP).<sup>1</sup> Een andere specialiteit op basis van isoprenaline, die in België al lang op de markt was (Isuprel®), is in juli 2022 uit de handel genomen.

**Kostprijs:** € 141,11 voor 5 flacons, niet terugbetaald op 1 december 2022.

#### lorazepam voor injectie (Lorazepam Macure®)

Een specialiteit op basis van **lorazepam voor i.m./i.v. injectie (Lorazepam Macure®)**, hoofdstuk 10.1.1.) is opnieuw beschikbaar op de Belgische markt met als indicatie (samenvatting van de SKP):

- **premedicatie** voor heelkundige ingrepen of voor diagnostische procedures,
- **symptomatische behandeling van angst** en pathologische spanning bij patiënten die het geneesmiddel om bepaalde redenen niet oraal kunnen innemen.

Trage intraveneuze toediening van lorazepam kan ook worden toegepast om convulsies te stoppen bij tonisch-clonische aanvallen die meer dan 5 minuten duren. **Epilepsie behoort niet tot de indicaties van deze specialiteit.**

### Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgsmaatregelen zijn vergelijkbaar met die van de benzodiazepines.
- Andere interacties: gelijktijdig gebruik van scopolamine wordt eveneens afgeraden, omdat deze combinatie de incidentie van sedatie, hallucinaties en irrationeel gedrag kan verhogen.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van lorazepam voor injectie aan patiënten met een status epilepticus. Er moet geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar zijn.
- Zodra de acute symptomen onder controle zijn, moet de patiënt een geschikte behandeling krijgen voor de onderliggende aandoening. Als een aanvullende behandeling met benzodiazepines nodig is, kan worden overwogen om lorazepam in tabletvorm toe te dienen.<sup>2</sup>

**Kostprijs:** € 89,70 voor 10 ampullen, wat veel duurder is dan de eerder verkrijgbare specialiteit; niet terugbetaald op 1 december 2022.

### sufentanil sublinguaal (Dzuveo® ▼ 🇳🇱)

**Sufentanil sublinguaal (Dzuveo® ▼ 🇳🇱)**, hoofdstuk 8.3.1, verdovend middel, ziekenhuisgebruik heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige acute pijn** (samenvatting van de SKP). Een andere specialiteit op basis van sublinguaal sufentanil (Zalviso®) was tussen 2016 en 2021 al op de markt gebracht, uitsluitend voor postoperatieve pijn.

Er zijn studies uitgevoerd naar de werkzaamheid van Dzuveo® bij postoperatieve pijn na abdominale of orthopedische chirurgie. Het bleek de pijn of het gebruik van noodpijnstillers meer te verminderen dan placebo. Het is **niet onderzocht bij andere vormen van pijn**, hoewel de indicatie volgens de SKP veel breder is.

Het veiligheidsprofiel is dat van krachtige opioïden.

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA ▼) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaren.

De SKP vermeldt expliciet dat, gezien het risico op ongewenste effecten, het geneesmiddel **voorbehouden moet blijven voor gebruik in het ziekenhuis** of in situaties waar reanimatieapparatuur beschikbaar is. Het moet worden toegediend door zorgverleners met ervaring in de behandeling met opioïden, onder monitoring, en gedurende maximaal 48 uur.

#### Opmerking van het BCFI

Hoewel de indicatie van sufentanil sublinguaal breed is (matige tot ernstige pijn), is het een **krachtig opioïd** dat als een verdovend middel beschouwd moet worden en **niet bestemd is voor ambulante gebruik**.

### Veiligheid

Het veiligheidsprofiel is dat van krachtige opioïden. Het vertoont bovendien de volgende interacties:

- Sufentanil is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Intro.6.3.).
- Toename van het risico op bradycardie en hypotensie in het geval van gelijktijdig gebruik van een bètablokker of een calciumantagonist.<sup>3</sup>

**Kostprijs:** € 66 voor 5 tabletten, niet terugbetaald op 1 december 2022.

## Nieuwigheden in de oncologie

## brexucabtagene autoleucel (Tecartus®▼▼)

**Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®▼▼**, hoofdstuk 13.3.2., weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een nieuwe zogenaamde CAR-T cellulaire immunotherapie op basis van genetisch gewijzigde autologe T-lymfocyten. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde patiënten met refractair of recidiverend mantelcellymfoom (MCL), of refractaire of recidiverende acute lymfatische leukemie (ALL). (samenvatting van de SKP).

### Veiligheid

De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgsmaatregelen zijn vergelijkbaar met die van andere CAR-T-behandelingen.

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (▼RMA) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaren.<sup>4</sup>

**Kostprijs:** € 381.600, terugbetaald in a!

## Nieuwe formuleringen

### dabigatran (Pradaxa®▼)

**Dabigatran (Pradaxa®▼**, hoofdstuk 2.1.2.1.2.) is nu beschikbaar als omhuld granulaat voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie bij kinderen en adolescenten (zie ook Folia van september 2021). Dabigatran omhuld granulaat kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra zij zacht voedsel kan doorslikken. De dosis van dabigatran omhuld granulaat hangt af van het gewicht en de leeftijd van het kind (zie SKP). Het mag uitsluitend worden gemengd met appelsap of zachte voeding zoals beschreven in de instructies voor gebruik in de SKP. Het mag niet worden gemengd met melk of zuivelproducten.<sup>5</sup> Later zal een drank op de markt worden gebracht die geschikt is voor de behandeling van zuigelingen jonger dan 12 maanden.

## Terug op de markt

### flurazepam (Staurodorm®)

Flurazepam is terug op de markt. De commercialisatie ervan was onderbroken sinds juni 2021. De plaats van de benzodiazepines in de aanpak van slapeloosheid is zeer beperkt. Wanneer men besluit toch een benzodiazepine voor te schrijven, is flurazepam niet de eerste keuze. Een kortwerkend of middellangwerkend benzodiazepine is dan te verkiezen.

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

De stopzettingen van deze maand houden rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 25 november 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden opgenomen in de eerste Weekly Folia van de maand januari

Worden in deze rubriek vermeld

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

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

aangeduid :

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

### **kamfer + menthol + terpentijn voor cutaan gebruik (Algis-Spray® 🇺🇦)**

De associatie van kamfer, menthol en terpentijn voor cutaan gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. De werkzaamheid van preparaten gebruikt voor de behandeling van traumata en oppervlakkige veneuze aandoeningen is niet aangetoond.

### **dalteparine (Fragmin® 🇺🇦)**

Dalteparine wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere heparines met laag moleculair gewicht zijn beschikbaar voor behandeling en preventie van diepe veneuze trombose en longembolie.

### **dipyridamol (Dipyridamole EG®)**

Dipyridamol wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het is in het verleden lange tijd gebruikt geweest in associatie met acetylsalicylzuur voor de preventie van trombo-embolische events. Het wordt nauwelijks nog gebruikt, zeker sinds het verdwijnen van de vaste associatie van dipyridamol (met vertraagde vrijstelling) en acetylsalicylzuur in december 2018.

De enige actuele indicatie (volgens de SKP) was de preventie van trombo-embolische verwickelingen bij klepprothesen, in associatie met een vitamine K-antagonist. Het gebruik van dipyridamol in deze indicatie was reeds grotendeels verlaten; de werkzaamheid van vitamine K-antagonisten in monotherapie is voldoende aangetoond.

### **domperidon suspensie (Motilium® suspensie 🇺🇦)**

Domperidon in suspensie wordt niet meer gecommmercialiseerd. De sublinguale vorm blijft beschikbaar voor volwassenen. Domperidon is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht lager dan 35 kg. Zie Repertorium voor meer info over de symptomatische behandeling van nausea en braken.

## **Gewijzigde terugbetalingen**

### **dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🇺🇦)**

Dapagliflozin wordt voortaan terugbetaald in categorie a! bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ongeacht de aanwezigheid van diabetes type 2, indien zij een glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hebben en albuminurie ≥ 200 mg/g vertonen, en niet aan diabetes type 1 lijden (zie aanvraagformulier).

Studies tonen een gunstig effect voor bepaalde glicoflozines bij nierinsufficiëntie, zowel bij diabetische als niet-diabetische patiënten (zie Folia februari 2021).

### **tralokinumab (Adtralza® ▼)**

Tralokinumab is de tweede interleukine-inhibitor die terugbetaald wordt in b ! voor de behandeling van ongecontroleerde ernstige atopische dermatitis bij de volwassene. Zie terugbetalingscriteria, gegevens over werkzaamheid en veiligheid.

## **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.

## Specifieke bronnen

- 1 Isoprénaline HCl Macure®-Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Lorazépam Macure®, Samenvatting van de productkenmerken
- 3 Dzuveo®- Samenvatting van de productkenmerken
- 4 Tecartus®, Samenvatting van de productkenmerken
- 5 Pradaxa®, Samenvatting van de productkenmerken

### Colofon

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

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

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.