

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2023

### NIEUWS

Symposium 'Farmacotherapeutische actualiteit 2023'

Herfstcampagne vaccinatie tegen COVID-19: praktische aspecten en nuttige links

Binnenkort start de herfstcampagne voor de vaccinatie tegen COVID-19. We bundelen hier enkele praktische aspecten en nuttige links, zowel voor apothekers en artsen als voor de woonzorgcentra.

Campagne "Psychofarmaca: welke risico's lopen uw patiënten? Samen zorgen voor een gepast gebruik"

De campagne wil gepast gebruik van psychofarmaca bevorderen. De portaalwebsite [www.gebruikvanpsychofarmaca.be](http://www.gebruikvanpsychofarmaca.be) biedt ondersteuning voor artsen, apothekers en psychologen door betrouwbare informatie over psychofarmaca aan te bieden.

### FOCUS

Influenza: winter 2023-2024

Vaccinatie tegen influenza is sterk aan te raden bij personen met risico van complicaties. Het antivirale middel oseltamivir was in een recente analyse niet geassocieerd met een gedaald risico van hospitalisatie.

Tirzepatide injectie, een nieuw middel bij type 2-diabetes

Tirzepatide, een gecombineerde GIP/GLP-1-analoog die in België nog niet op de markt is (situatie op 1/8/2023), werd vergeleken met placebo en andere injecteerbare behandelingen. Hier volgt een overzicht van de resultaten bij type 2-diabetes.

Risico's van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap

De veiligheid van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap blijft onzeker vanwege het beperkte en soms tegenstrijdige bewijs dat beschikbaar is. De meerderheid van de studies tonen geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen maar een recente cohortstudie spreekt dit tegen. Chronisch gebruik tot de bevalling kan ontwenningsverschijnselen, ademhalingsproblemen en floppy-infant syndroom bij pasgeborenen veroorzaken.

### VOOR U GELEZEN

Verlaagt vitamine D alleen (zonder calcium) het fractuurrisico?

Een aanvullend onderzoek op een grote gerandomiseerde studie gepubliceerd in de NEJM toont dat vitamine D alleen (d.w.z. zonder calcium) het fractuurrisico bij gezonde volwassenen niet verlaagt.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de oncologie

- fedratinib (Inrebic®▼)
- teclistamab (Tecvayli®▼)

#### Nieuwe sterktes

- dolutegravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30)

#### Terug op de markt

- dextromethorfan siroop 6,65 mg/5 ml (Vicks Droge Hoest®)

#### Nieuwe indicaties

- empagliflozine (Jardiance®)
- risankizumab inf. oplossing (Skyrizi®▼)
- secukinumab (Cosentyx®)

### Terugbetalingen

- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- geconjugeerd pneumokokkenvaccin (20-valent, Apexxnar®▼)

### **Stopzettingen van commercialisatie**

- atomoxetine 18 mg (Strattera®)
- ibuprofen 200 mg granulaat voor drank (Spidifen® gran. 200 mg)
- mesalazine 1,2 gr (Mezavant®)
- paracetamol rectaal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)
- fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium (Colowash®)

## **GENEESMIDDELENBEWAKING**

### **Clomifeen: versterkte waarschuwing over visuele stoornissen**

Volgend op een Europese herevaluatie van de visuele ongewenste effecten met clomifeen werden de waarschuwingen in de SKP en de bijsluiter versterkt.

## Symposium 'Farmacotherapeutische actualiteit 2023'

Wilt u op de hoogte blijven van **de meest recente ontwikkelingen** binnen de **farmacotherapie**? Na een eerste geslaagde editie, zijn we er dit jaar terug met nieuwe onderwerpen. Schrijf u nu in voor het **BCFI symposium 'farmacotherapeutische actualiteit 2023'**.

Tijdens dit symposium leert u interactief bij over enkele belangrijke topics binnen de farmacotherapie.

**Accreditatie** voor dit symposium is in aanvraag voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

### Programma:

- **Bruistabletten**: een goede keuze?
- **Gerandomiseerd vs observationeel onderzoek**: sterktes en zwaktes
- Nieuwigheden in de medicamenteuze behandeling van **chronische nierinsufficiëntie**
- De rol van **P-glycoproteïne (P-gp)** bij geneesmiddeleninteracties

### Praktische informatie:

Het symposium is **gratis**, maar **registratie is verplicht**. De plaatsen zijn wel beperkt, bent u geregistreerd en kan u toch niet aanwezig zijn? Geef ons zo snel mogelijk een seintje zodat we uw plaats aan een andere zorgverlener kunnen geven. Registreren kan hier.

#### *Wanneer?*

**03/10/2023**

09u30 - 12u30

(incl. koffiepauze)

#### *Waar?*

**Galileelaan 5 - 1210 Brussel**

of volg mee **online**

(u ontvangt een link kort voor het symposium)

## Herfstcampagne vaccinatie tegen COVID-19: praktische aspecten en nuttige links

### Vaccins tegen COVID-19, herfst-winter 2023-2024

Voor de herfst-winter 2023 – 2024 is enkel een mRNA-vaccin beschikbaar **gericht tegen de Omicron XBB.1.5.-subvariant van het SARS-CoV-2-virus: Comirnaty Omicron XBB.1.5.®** (XBB.1.5.-Pfizer-vaccin):

- 3 µg/dosis (kinderen 6 maanden tot 4 jaar oud);
- 10 µg per dosis (kinderen 5 tot en met 11 jaar oud);
- 30 µg per dosis (kinderen vanaf 12 jaar, adolescenten en volwassenen).

Het XBB.1.5.-Pfizer-vaccin is niet onderzocht in klinische studies. Het is vergund op basis van de (klinische) gegevens die verzameld werden met de vroeger beschikbare monovalente en bivalente Pfizer-vaccins, en op basis van een goede in-vitro immuunrespons tegen de Omicron XBB.1.5.-subvariant en verwante stammen. [Zie EMA-news 30/08/2023 en EPAR Comirnaty].

We verwijzen naar de **Folia van augustus 2023** voor de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad rond de vaccinatie tegen COVID-19 herfst/winter 2023-2024 (doelgroepen, timing...) en voor een discussie van recente observationele studies over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinatie in de periode dat de Omicron-variant reeds domineerde (gegevens tot ten laatste april 2023).

### Nieuwigheden en wijzigingen, herfst-winter 2023-2024

- In tegenstelling tot vorig jaar worden de vaccins tegen COVID-19 **"ready tot use"** (RTU) (uitgezonderd vaccin 3 µg/dosis) geleverd. Ze moeten dus niet meer worden verdund. Het gaat om multidose-flacons, elke flacon bevat 6 doses.
- De belangrijkste wijziging in deze herfstcampagne is het principe van de **"single shot"**: het schema bestaat uit 1 injectie, onafhankelijk of eerder werd gevaccineerd tegen COVID-19 (SKP). Men gaat er van uit dat, in Europa, de bevolking al in contact is geweest met het virus zelf of werd gevaccineerd (al dan niet een volledig vaccinatieschema). Eén dosis van het vaccin volstaat daarom bij personen ouder dan 4 jaar.
- Enkel bij kinderen van 6 maand tot 4 jaar bestaat het schema uit meerdere injecties indien geen volledige primovaccinatie in het verleden of geen antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-infectie (SKP).

### Praktische aspecten voor de apotheker

- In **Vlaanderen** worden de bestellingen voor de COVID-19-vaccins geplaatst via Vaccinnet. Vanaf 4 september 2023 kunnen woonzorgcentra vaccins bestellen. Vanaf 11 september 2023 kunnen ook alle andere vaccinatoren vaccins bestellen.
- In **Brussel** zijn de vaccins vóór **15 september** verkrijgbaar bij de apotheek. Er zal echter geen vaccinatiecentrum meer zijn in Brussel. Bestellingen kunnen alleen per e-mail (vacci-hub@ccc.brussels) ten minste 7 dagen voor de gewenste leverdatum worden geplaatst.
- In **Wallonië** loopt de officiële campagne (in vaccinatiecentra, bij de huisarts, in de apotheek, *antenne médicale*) van 16 oktober tot 10 november. Het vaccin is vanaf **18 september** verkrijgbaar via de **groothandel**.
- Kinderen (<12 jaar) worden niet gevaccineerd door de apotheker.
- De vaccinatie is gratis voor alle patiënten. Er is een honorarium voorzien voor de apothekers (vaccinatie en bereiding van de vaccins).

### Praktische aspecten voor de woonzorgcentra

Ter herinnering: apothekers mogen geen COVID-19-vaccins toedienen buiten de apotheek. De vaccinatie

in woonzorgcentra mag enkel gebeuren door een coördinerend arts, een andere arts of een verpleegkundige. De vaccinerende arts of de coördinerende arts is verantwoordelijk voor de registratie van de vaccinatie.

- In **Vlaanderen** kunnen woonzorgcentra de vaccins rechtstreeks bestellen via Vaccinnet.
- In **Brussel** kunnen vaccins besteld worden
  - via apotheken: flacons of gebruiksklare spuiten
  - via *Movianto*: verpakkingen van 10 flacons
- In **Wallonië** gebeuren de leveringen via de apotheker, op basis van een gegroepeerd voorschrift. Apothekers kunnen zowel gebruiksklare spuiten als flacons afleveren.

### Practische aspecten voor de artsen

- In **Vlaanderen** kunnen artsen vaccins rechtstreeks bestellen via Vaccinnet.
- In **Brussel** kunnen vaccins worden besteld:
  - via de *apotheken*: flacons of gebruiksklare spuiten
  - via *Movianto*: verpakkingen van 10 flacons
- In **Wallonië** gebeuren de leveringen via de apotheker, op basis van een gegroepeerd voorschrift. Apothekers kunnen zowel gebruiksklare spuiten als flacons afleveren.

### Nuttige links

- **Vlaanderen:**
  - <https://www.laatjevaccineren.be/covid-19/info-voor-vaccinatoren-over-de-organisatie-van-de-covid-vaccinatie>
- **Brussel:**
  - VaccinNet: [polmanst@ccc.brussels](mailto:polmanst@ccc.brussels)
  - Bestellingen: [vacci-hub@ccc.brussels](mailto:vacci-hub@ccc.brussels)
  - *Pharmaciens expert support* : [nathalie.clement@pharmacy.brussels](mailto:nathalie.clement@pharmacy.brussels)
  - *Pharmaciens présidents* : [president@pharmacy.brussels](mailto:president@pharmacy.brussels) en [voorzitter@pharmacy.brussels](mailto:voorzitter@pharmacy.brussels)
- **Wallonië:**
  - Contact: [vaccin.covid@aviq.be](mailto:vaccin.covid@aviq.be)
  - Informatie: <https://covid.aviq.be/fr/vaccination-covid-19-informations-destination-des-professionnels>
- **Om te weten in welke apotheken wordt gevaccineerd:**
  - Apotheek.be: <https://www.apotheek.be/PharmacySearch>
  - Jemevaccine: <https://www.jemevaccine.be/nos-centres-de-vaccination/>
  - Pharmacy.brussels: <https://pharmacy.brussels/fr/vacci-pharma/>
- **Toolbox APB (Wallonië en Brussel):** <https://www.apb.be/fr/corp/sante-publique/Info-Corona/vaccination/Vaccins-et-vaccination-dans-la-pharmacie/Pages/default.aspx>

### Bronnen

- Info voor vaccinatoren over de organisatie van de COVID-19-vaccinatie, <https://www.laatjevaccineren.be/covid-19/info-voor-vaccinatoren-over-de-organisatie-van-de-covid-vaccinatie>, geraadpleegd op 11/09/23.
- Vaccins en vaccinatie in de apotheek, <https://www.apb.be/nl/corp/volksgezondheid/Info-Corona/Vaccinatie/Vaccins-en-vaccinatie-in-de-apotheek/Pages/default.aspx>, geraadpleegd op 11/09/23.
- Webinaire Vaccination COVID en Officine du 07/09/23, Société Scientifiques des Pharmaciens Francophones (SSPF).

## Campagne “Psychofarmaca: welke risico’s lopen uw patiënten? Samen zorgen voor een gepast gebruik”

Op 18 september 2023 lanceerden de minister van Volksgezondheid en de FOD Volksgezondheid, in samenwerking met de expertengroep BelPEP (Belgian Psychotropics Expert Platform) en een aantal beroepsorganisaties van huisartsen, apothekers en psychologen **de campagne “Psychofarmaca: welke risico’s lopen uw patiënten? Samen zorgen voor een gepast gebruik”**.

Het gebruik van psychofarmaca (slaap- en kalmeermiddelen, antidepressiva, antipsychotica, psychostimulantia) in ons land is zorgwekkend hoog: volgens het persbericht van de campagne nam 1 Belg op 4 minstens één psychofarmacon in 2022. Dat zijn 3 miljoen patiënten. Het **doel** van de campagne is het hoge gebruik van psychofarmaca in te dijken en te evolueren naar een gepaster gebruik van deze geneesmiddelen.

De campagne wil **gezondheidsprofessionals ondersteunen** door up-to-date evidence-based informatie over psychofarmaca aan te bieden op de **portalsite [www.gebruikvanpsychofarmaca.be](http://www.gebruikvanpsychofarmaca.be)**. **De site richt zich specifiek op artsen, apothekers en psychologen** en verwijst door naar **specifieke bronnen op maat** zoals studies, e-learning's en praktische tools.

**Het BCFI steunt deze campagne.** Specifiek over **psychofarmaca wensen we te wijzen op volgende BCFI-publicaties van de afgelopen vijf jaar:**

### E-learning's

- Gedragsproblemen bij dementie (maart 2019): de e-learning bevat een stappenplan voor de aanpak van gedragsproblemen en een afbouwschema voor antipsychotica, die je kan downloaden om te gebruiken in je praktijk.
- Bewegingsstoornissen door medicatie – Foliaquiz zomer 2021
- Een e-learning over afbouw van benzodiazepines is momenteel in voorbereiding en wordt eind 2023 verwacht.
- Een e-learning over afbouw van antidepressiva is momenteel in voorbereiding en wordt verwacht tegen juni 2024.

### Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium > Zenuwstelsel

- Hoofdstuk 10.1.: Hypnotica, sedativa, anxiolytica
- Hoofdstuk 10.2.: Antipsychotica
- Hoofdstuk 10.3.: Antidepressiva
- Hoofdstuk 10.4.: Middelen bij ADHD en narcolepsie

### Formularium Ouderenzorg > Zenuwstelsel

- Hoofdstuk “Slaapstoornissen”
- Hoofdstuk “Gegeneraliseerde angsstoornis”
- Hoofdstuk “Depressieve stoornissen”
- Hoofdstuk “Dementie”

### Folia

- 2023
  - Folia februari 2023: Lancering van een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen
  - Folia juli 2023: Opioiden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?
  - Folia september 2023: Risico’s van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap
  - In de Folia van oktober 2023 komt het off-label gebruik van het antipsychoticum quetiapine bij slapeloosheid aan bod: dit gebruik is niet evidence-based en af te raden op basis van de huidige kennis over de werkzaamheid en veiligheid.
- 2022

- Folia juni 2022: Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva
- Folia oktober 2022: Steeds meer kinderen blootgesteld aan melatonine
- Folia december 2022: Langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie
- 2021
  - Folia april 2021: Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?
  - Folia april 2021: Goed gebruik van slaapmiddelen: een blijvend probleem
  - Folia april 2021: Bewegingsstoornissen door medicatie
  - Folia juni 2021: Toevoeging van een antipsychoticum aan een antidepressivum bij depressie: vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico
- 2020
  - Folia mei 2020: Antipsychotica afbouwen bij dementie
  - Folia oktober 2020: Werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen: een systematische review en meta-analyse
- 2019
  - Folia januari 2019: Opioid + benzodiazepine (of Z-product): combinatie met potentieel ernstige gevolgen
  - Folia juni 2019: Slapeloosheid bij volwassenen. Een evidence-based richtlijn voor de eerste lijn
  - Folia september 2019: SSRI-gebruik bij jongvolwassenen: de NHG-standaarden “Depressie” en “Angst”
  - Folia oktober 2019: Mirtazapine bij slaapproblemen: werkzaamheid niet bewezen
  - Folia december 2019: Abnormaal gedrag tijdens de slaap (“complex sleep behaviours”) na inname van Z-producten: een zeldzaam ongewenst effect maar mogelijk met ernstige gevolgen
- 2018
  - Folia juli 2018: Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse

## Influenza: winter 2023-2024

### De vaccins tegen influenza

- Vier influenzavaccins zullen beschikbaar zijn: Alpharix-Tetra<sup>®</sup>, Vaxigrip Tetra<sup>®</sup> en Influvac Tetra<sup>®</sup> (vanaf de leeftijd van 6 maanden), en Efluelda<sup>®</sup> (met indicatie beperkt tot personen vanaf  $\geq 60$  jaar en beperktere terugbetaling).
- De **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** beveelt **zoals elk jaar de vaccinatie van de prioritair doelgroepen** (vooral personen met risico van complicaties bij influenza) sterk aan. Nieuw is dat de HGR voorstelt om personen tussen 50 en 65 jaar enkel “op individuele basis” te vaccineren.
- De HGR geeft **geen voorkeur** aan een bepaald influenzavaccin.

### De antivirale middelen tegen influenza

**Oseltamivir** was in een systematische review en meta-analyse van RCT's bij ambulante patiënten met laboratoriumbevestigde influenza niet geassocieerd met een gedaald risico van hospitalisatie om eender welke reden. Deze analyse versterkt de resultaten van de Cochrane review van 2014.

In het **griepseizoen 2022 - 2023** werd de piek van de influenza-epidemie vroeger waargenomen dan de voorgaande jaren, namelijk rond de eindejaarperiode. Kinderen en jongvolwassenen werden het meest getroffen.<sup>1</sup>

Het blijft essentieel om steeds de **basis-voorzorgsmaatregelen** tegen de overdracht van respiratoire infecties correct toe te passen, zoals regelmatig handen wassen met zeep, een goede nies- en hoesthygiëne, en bij ziekte afstand houden.<sup>2,3</sup>

## 1. De influenzavaccins

### De vaccins voor seizoen 2023 – 2024

- In België zullen **vier tetravalente influenzavaccins** (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar zijn:
  - De “standaardgedoseerde” vaccins **Alpharix-Tetra<sup>®</sup>, Vaxigrip Tetra<sup>®</sup> en Influvac Tetra<sup>®</sup>** (met 15  $\mu\text{g}$  antigeen per influenzastam). Deze kunnen volgens de SKP's gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden. De groepen die in aanmerking komen voor terugbetaling wijzigen niet ten opzichte van vorig jaar (communicatie met RIZIV): het gaat onder andere om de groepen met hoog risico van complicaties bij wie de HGR vaccinatie sterk aanbeveelt (zie verder), en om gezonde 50- tot 65-jarigen bij wie de HGR vaccinatie op individuele basis aanbeveelt (zie verder).
  - Het “hooggedoseerd” vaccin **Efluelda<sup>®</sup>** (met 60  $\mu\text{g}$  antigeen per influenzastam). Dit vaccin heeft enkel vaccinatie van personen  $\geq 60$  jaar als indicatie in de SKP. De RIZIV-voorwaarden voor terugbetaling wijzigen niet ten opzichte van vorig jaar (communicatie met het RIZIV): enkel wanneer het wordt voorgeschreven door een arts en gebruikt bij personen  $\geq 65$  jaar die verblijven in de residentiële zorg. Efluelda<sup>®</sup> is duurder dan de standaardgedoseerde vaccins (voor patiënt en maatschappij). Er is geen bewijs dat Efluelda<sup>®</sup> superieur is aan de standaardgedoseerde vaccins in het vermijden van complicaties: zie Folia maart 2022 en Folia augustus 2022.
- De **samenstelling** van de influenzavaccins gebeurt steeds op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)<sup>4</sup>, en is voor het seizoen 2023-2024 als volgt.



A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09\* of een verwante stam  
 A/Darwin/9/2021 (H3N2) of een verwante stam  
 B/Austria/1359417/2021 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”)  
 B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”)

\* aangepast ten opzichte van vorig jaar.

- Zoals vorig griepseizoen mag de apotheker ook voor het seizoen 2023-2024 zelf een voorschrift opmaken voor een influenzavaccin.
- De influenzavaccins 2023-2024 zullen in september op onze website vermeld worden. We verwijzen naar het **Repertorium (hoofdstuk 12.1.1.5.)** voor de Plaatsbepaling en meer details over toediening en



dosering van de influenzavaccins.

## Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR) influenzaseizoen 2023-2024

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR-Advies 9767)<sup>2</sup> beveelt zoals elk jaar aan om de vaccinatie tegen influenza te starten **vanaf midden oktober**. De HGR stelt dat bij personen die in aanmerking komen voor beide vaccins, vaccinatie tegen influenza en vaccinatie tegen COVID-19 uit operationele overwegingen bij voorkeur samen wordt aangeboden (op verschillende injectieplaatsen) [zie ook artikel "COVID-19: winter 2023-2024" in Folia augustus 2023].
- De HGR beveelt zoals elk jaar vaccinatie sterk aan bij **de prioritaire doelgroepen, vooral de personen met risico van complicaties bij influenza: zie + meer info**.



### Doelgroepen voor vaccinatie zoals gedefinieerd door de HGR (zelfde prioriteit voor de 3 groepen):

- **Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza ("hoogrisicopersonen"),** d.w.z.
  - alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook Folia augustus 2018];
  - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden met een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen (inclusief ernstig astma), hart (uitgezonderd hypertensie), lever of nieren, metabole aandoeningen (inclusief diabetes), BMI  $\geq 40$  [n.v.d.r.: vroeger: BMI > 35], neuromusculaire aandoeningen of immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
  - personen vanaf 65 jaar;
  - personen die in een instelling verblijven;
  - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
- **Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen** [zie ook Folia augustus 2017]. Zie blz 10 van het Advies van de HGR voor een omschrijving van deze groep.
- **Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als**
  - de risicopersonen van groep 1;
  - kinderen jonger dan 6 maanden waarvan de moeder geen griepvaccin heeft gekregen tijdens de zwangerschap [n.v.d.r.: vroeger: kinderen jonger dan 6 maanden].

- **Nieuw in het Advies van de HGR** is dat aanbevolen wordt om **personen tussen 50 en 65 jaar die niet behoren tot bovenvermelde doelgroepen enkel te vaccineren "op individuele basis"**. De groep van 50- tot 65-jarigen (zeker als ze roken, excessief alcohol drinken of zwaarlijvig zijn (BMI > 30)) was voorheen een doelgroep – zij het minder prioritair – voor systematische vaccinatie. De HGR vraagt om bij personen tussen 50 en 65 jaar factoren zoals roken, excessief drinken en/of overgewicht (BMI  $\geq 25$ ) mee te nemen in het op individuele basis beslissen of een vaccin nodig is. De HGR verwijst naar enkele studies die erop wijzen dat personen die overmatig alcohol drinken, roken of obees zijn (BMI  $\geq 30$ ) een hoger risico hebben van influenza(complicaties).

De HGR beveelt **systematische vaccinatie van gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet aan** (wegens geen winst in termen van bv. hospitalisatie), met verwijzing naar de WOREL-aanbeveling "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018). Gezonde personen jonger dan 65 jaar hebben een lager risico van influenzacomplicaties dan personen ouder dan 65 jaar (CDC).

- **De HGR geeft geen voorkeur aan een bepaald influenzavaccin.**

## Nota

- Zowel naar werkzaamheid als naar kosten blijft het belangrijk vooral te vaccineren bij hoogrisicopersonen. **De influenzavaccins staan voor het 2<sup>de</sup> jaar op rij in de Top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2021 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg** (16de plaats, met  $\pm 2$  miljoen patiënten en een netto-uitgave voor het RIZIV van ongeveer 26,2 miljoen euro) [zie website RIZIV]. Het is in de Top 25 het geneesmiddel dat aan het grootste aantal patiënten werd voorgeschreven.

## 2. De antivirale middelen bij influenza

- **Osetamivir** (Tamiflu®) was in een recente systematische review en meta-analyse van RCT's bij **ambulante patiënten (≥ 12 jaar) met laboratorium-bevestigde influenza niet** geassocieerd met een gedaald risico van hospitalisatie om eender welke reden [RR=0,77; 95%-BI van 0,47 tot 1,27], ook niet bij risicopatiënten [JAMA Internal Medicine, online op 12/06/23<sup>5</sup>]. Deze studie voegt zich bij de *Cochrane Review* van 2014 die geen effect vond van osetamivir op hospitalisatie, complicaties zoals bronchitis, otitis of pneumonie, en overlijden [zie Folia juli 2014]. Osetamivir verhoogde het risico van nausea [RR=1,43; 95%-BI van 1,13 tot 1,82] en braken [RR=1,83; 95%-BI van 1,28 tot 2,63]. De incidentie van neuropsychiatrische ongewenste effecten bij de patiënten op osetamivir was in deze analyse statistisch gezien niet verhoogd. Neuropsychiatrische effecten (bv. convulsies, verwardheid, agitatie, hallucinatie) zijn post-marketing gerapporteerd, en dit vooral bij kinderen en jongeren, een oorzakelijk verband blijft onduidelijk.



- De analyse in *JAMA Internal Medicine* includeerde 15 gerandomiseerde studies bij 6.259 patiënten ≥ 12 jaar (gemiddelde leeftijd 45,3 jaar) over osetamivir (75 mg 2x p.d. ged. 5 dagen) ten opzichte van placebo of standaardzorg. De analyse includeerde enkele recente studies die nog niet eerder in een meta-analyse waren opgenomen.
- In subanalyses bij personen ≥ 65 jaar of bij personen waarvan aangenomen wordt dat ze een verhoogd risico van hospitalisatie hebben (niet verder gedefinieerd in de studie), was osetamivir evenmin geassocieerd met gedaalde hospitalisatie.
- De onderzoekers besluiten met *moderate-certainty evidence* dat osetamivir een klein of geen effect heeft op hospitalisatie.
- De lage gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten en de lage hospitalisatiegraad (0,6% in de controlegroep) maakt dat de power om een effect te detecteren laag was.

- We vonden in onze bronnen geen nieuwe studies met **baloxavir**.
- De conclusie van het BCFI in de **Plaatsbepaling in het Repertorium (hoofdstuk 11.4.2.)** blijft: de **antivirale middelen** hebben een heel beperkte plaats in de aanpak van influenza en vervangen in geen geval de jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten.

## Bronnen

- 1 Sciensano: Influenza > Cijfers (laatst geraadpleegd op 28/06/23). Zie ook Nieuwsflash infectieziekten (Departement Zorg, Vlaanderen) > februari 2023
- 2 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep: winterseizoen 2023-2024. HGR, Advies 9767 (21/06/23).
- 3 Campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid: <https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene> en <https://www.ubentingoedehanden.be/nl>
- 4 EMA. EU recommendations for 2023-2024 seasonal flu vaccine composition. News van 03/04/23
- 5 Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, Ward BJ, Lee TC, McDonald EG. Evaluation of Osetamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* Published online June 12, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0699.

## Specialiteitsnamen

- Influenzavaccins: Repertorium
- Baloxavir: Xofluza® (Repertorium)
- Osetamivir: Tamiflu® (Repertorium)

## Tirzepatide injectie, een nieuw middel bij type 2-diabetes

Tirzepatide (nog niet op de markt in België, situatie op 1/8/2023) behoort tot een nieuwe therapeutische klasse (gecombineerde GIP/GLP-1-analogen) voor de behandeling van type 2-diabetes. De winst op glykemiecontrole bleek superieur (en klinisch relevant), vergeleken met zowel placebo als insuline (een extra verlaging van het HbA1c met respectievelijk  $\geq 1,5\%$  en  $1\%$ ). Dat geldt ook voor het effect op het gewicht (bijkomend gewichtsverlies van 2 tot 5 kilo in vergelijking met semaglutide, 7 tot 10 kg in vergelijking met placebo en 9 tot 15 kg in vergelijking met insuline). Qua ongewenste effecten lijkt tirzepatide vooral aanleiding te geven tot gastro-intestinale symptomen (net als de GLP-1-analogen) en lokale reacties. Die gegevens zijn veelbelovend, maar er zijn nog een aantal onduidelijkheden. Er ontbreken gegevens over de mogelijke winst van tirzepatide op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes in klinische real-life omstandigheden. Over de veiligheid van tirzepatide op lange termijn is nog niets geweten. Het effect van tirzepatide op het gewicht wordt onderzocht buiten de context van type 2-diabetes, bij patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten. We komen binnenkort terug op deze gegevens.

Tirzepatide voor injectie is een nieuw geneesmiddel dat is goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenagentschap, voor de behandeling van type 2-diabetes. Het behoort tot een nieuwe therapeutische klasse die zowel op de GLP1- als op de GIP-receptoren werkt (GIP = *glucoseafhankelijk insulintropisch polypeptide*). De gecombineerde werking van deze nieuwe therapeutische klasse biedt uitzicht op een betere glykemiecontrole en beperkt tegelijkertijd het risico op hypoglykemie<sup>1</sup>.



GLP-1 en GIP zijn incretines die via verschillende mechanismen een rol spelen bij de controle van de glykemie. GLP-1 stimuleert de insulinesecretie en blokkeert de glucagonsecretie bij hyperglykemie. GIP bevordert ook de insulinesecretie bij hyperglykemie, maar het stimuleert eveneens de glucagonsecretie bij hypoglykemie.

Tirzepatide werd geëvalueerd in verschillende recent gepubliceerde klinische onderzoeken (SURPASS-programma), waarin het enkel werd vergeleken met placebo, met semaglutide injectie of met insuline. In dit artikel geven we een overzicht van de resultaten.

### Vergelijking met placebo

- Tirzepatide (5 mg, 10 mg en 15 mg/week) werd vergeleken met placebo bij 478 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met alleen leefstijlaanpassing (SURPASS-1-studie)<sup>2</sup>.
- Tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) werd ook vergeleken met placebo bij 475 patiënten die al insuline glargine kregen, met of zonder metformine (SURPASS-5-studie)<sup>3</sup>.
- In beide gevallen ging het om een dubbelblind onderzoek, met een studieduur van 40 weken. Het primaire eindpunt was het verschil in HbA1c na 40 weken follow-up, ten opzichte van baseline.
- Vergeleken met de patiënten in de SURPASS-1-studie waren de patiënten van de SURPASS-5-studie ouder (gemiddeld 61 jaar versus 54 jaar). Ze hadden ook al langer diabetes (13 jaar versus 5 jaar), een slechtere glykemiecontrole bij aanvang (HbA1C 8,3% versus 7,9%) en een hogere BMI (33,4 versus 31).

#### *In monotherapie verlaagt tirzepatide het HbA1c met ongeveer 2% ten opzichte van placebo*

In de SURPASS-1-studie<sup>2</sup> was het verschil in HbA1c vergeleken met placebo ongeveer 2%, ongeacht de gebruikte dosis (5 mg, 10 mg en 15 mg/week). Bij patiënten die placebo kregen, daalde het HbA1c niet tijdens de duur van de studie.

Om in het onderzoek te worden opgenomen, mochten de patiënten nog nooit een injecteerbare behandeling hebben gekregen. Bij de start van de studie hadden de patiënten echter gemiddeld al 5 jaar type 2-diabetes, en ongeveer de helft van hen had al orale antidiabetica gebruikt, maar was daar minstens 3 maanden eerder mee gestopt.

***Als add-on bij onvoldoende controle met insuline glargine (met of zonder metformine) geeft tirzepatide ongeveer 1,5% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van placebo***

In de SURPASS-5-studie<sup>3</sup> gebruikten de patiënten al insuline glargine en ongeveer 80% van hen kreeg metformine. Het verschil in HbA1c ten opzichte van placebo was ook in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van ongeveer 1,5% – ongeacht de gebruikte dosis (10 mg of 15 mg/week). In het studieprotocol werd een aanpassing voorzien van de dosis insuline glargine op basis van de gemiddelde nuchtere glykemie gemeten tijdens periodieke controles (*treat-to-target algorithm*). Tussen de aanvang van de studie en week 40 werd de toegediende dosis insuline glargine met 34% tot 52% verlaagd in de tirzepatidegroep vergeleken met de placebogroep. De dosis insuline glargine werd het sterkst verlaagd bij de patiënten die de hoogste dosis tirzepatide (15 mg/week) kregen en bij aanvang minder goed onder controle waren (HbA1c >8%).

## Vergelijking met semaglutide injectie

***Als add-on bij onvoldoende controle met metformine geeft tirzepatide ongeveer 0,1 tot 0,4% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van semaglutide***

In de SURPASS-2-studie<sup>4</sup> werd tirzepatide (5 mg, 10 mg en 15 mg/week) vergeleken met semaglutide injectie (1 mg/week) bij 1.878 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine in een dosis van minstens 1 500 mg/dag. De patiënten die deelnamen aan deze 40 weken durende studie, hadden bij aanvang een gemiddelde leeftijd van 56 jaar, een diabetesduur van 8 jaar, een BMI van 34,2 en een HbA1c van 8,3%. De studie had een open-label design dat niet verder werd toegelicht in de publicatie. Na 40 weken was er een grotere HbA1c-daling bij patiënten die tirzepatide kregen, vergeleken met semaglutide (een verschil van ongeveer 0,1 tot 0,4%, afhankelijk van de toegediende dosis tirzepatide).



Vergeleken met semaglutide injectie 1 mg/week ziet men een verschil in HbA1c van:

- -0,15% (95% BI -0,28 tot -0,03; P=0,02) met tirzepatide 5 mg/week
- -0,39% (95% BI -0,51 tot -0,26; P<0,001) met tirzepatide 10 mg/week
- -0,45% (95% BI -0,57 tot -0,32; P<0,001) met tirzepatide 15 mg/week

## Vergelijking met insuline

- In de SURPASS-3-studie<sup>5</sup> werd tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) vergeleken met insuline degludec bij 1 444 patiënten met type 2-diabetes die gedurende minstens 3 maanden onvoldoende onder controle waren met metformine (met of zonder gliflozinen).
- In de SURPASS-4-studie<sup>6</sup> werd tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) vergeleken met insuline glargine bij 2 002 patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, die onvoldoende onder controle waren met een orale behandeling (bestaande uit metformine en/of hypoglykemiërend sulfamide en/of gliflozine) gedurende minstens 3 maanden.
- Beide studies waren open-label, non-inferioriteitsstudies met een studieduur van 52 weken. Het primair eindpunt was het verschil in HbA1c na een follow-up van 52 weken, ten opzichte van baseline.

***Als add-on bij onvoldoende controle met metformine (met of zonder gliflozine) geeft tirzepatide ongeveer 0,9 tot 1% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van insuline degludec***

In de SURPASS-3-studie<sup>5</sup> was het verschil in HbA1c ten opzichte van insuline degludec in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van ongeveer 0,9 tot 1%, afhankelijk van de toegediende dosis (10 of 15 mg/week).

***Als add-on op een orale behandeling bij patiënten met hoog cardiovasculair risico geeft tirzepatide ongeveer 1% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van insuline glargine***

In de SURPASS-4-studie<sup>6</sup> was het verschil in HbA1c ten opzichte van insuline glargine ook in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van 1 tot 1,1%, afhankelijk van de toegediende dosis (10 of 15 mg/week).

## Invloed op het gewicht

Van GLP-1-analogen is aangetoond dat ze bij hogere doses dan de gebruikte doses bij type 2-diabetes een gunstig effect hebben op het gewicht bij obese patiënten met of zonder diabetes. In dat verband is het interessant om in de resultaten van het SURPASS-programma te kijken naar het effect van tirzepatide op het gewicht (secundair eindpunt in deze studies). Er moet worden opgemerkt dat de diabetespatiënten in het SURPASS-programma een gemiddelde BMI van meer dan 30 hebben. Tirzepatide gaf systematisch een aanzienlijke winst op het gewicht. Er werd geschat dat het ongeveer 2 tot 5 kilo extra gewichtsverlies gaf ten opzichte van semaglutide (in een dosis van 1 mg/week, wat lager is dan de dosis die voorzien is voor de behandeling van obesitas), 7 tot 10 kg extra ten opzichte van placebo, en 9 tot 15 kg extra ten opzichte van insuline glargine of degludec. Momenteel loopt er een parallel onderzoeksprogramma waarin tirzepatide wordt geëvalueerd bij patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten, al dan niet met diabetes (SURMOUNT-programma).<sup>7</sup>

## Veiligheid

- **Vergeleken met een placebo**<sup>2,3</sup> waren de meest voorkomende ongewenste effecten gastro-intestinaal. De incidentie van ernstige ongewenste effecten in de verschillende onderzochte groepen was vergelijkbaar. Bepaalde risico's die reeds werden waargenomen met GLP-1-analogen (voornamelijk pancreatitis en retinopathie) konden niet worden onderzocht omdat patiënten met antecedenten van pancreatitis en retinopathie systematisch waren uitgesloten van het onderzoeksprogramma.\* Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens ongewenste effecten (ook meestal gastro-intestinaal) lag wel hoger in de tirzepatidegroepen, en dit aantal nam toe naarmate de gebruikte dosis hoger was. Er waren meer reacties ter hoogte van de injectieplaats met tirzepatide (2 tot 7% van de patiënten, afhankelijk van de dosis en het protocol). Gevallen van ernstige hypoglykemie (waarbij de tussenkomst van een andere persoon nodig is om de behandeling toe te dienen) waren er niet (SURPASS-1) of zelden (SURPASS-5). Anderzijds waren er meer voorvallen van hypoglykemie (<70 mg/dl) met tirzepatide dan met placebo bij patiënten die geen andere medicatie gebruikten (SURPASS-1), maar globaal kwam hypoglykemie weinig voor (ongeveer 6 tot 7%).



- Stopzetten van de behandeling wegens gastro-intestinale ongewenste effecten
  - SURPASS-1: respectievelijk 2%, 5% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 1% met placebo (geen statistische analyse)
  - SURPASS-5: respectievelijk 3%, 6% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met placebo (geen statistische analyse)
- Ernstige ongewenste effecten
  - SURPASS-1: respectievelijk 4%, 2% en 1% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 3% met placebo
  - SURPASS-5: respectievelijk 8%, 11% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 8% met placebo
- Hypoglykemie (<70 mg/dl)
  - SURPASS-1: respectievelijk 6%, 7% en 7% met tirzepatide 5mg, 10mg en 15 mg versus 1% met placebo
  - SURPASS-5: respectievelijk 60,3%, 63% en 60% met tirzepatide 5mg, 10mg en 15mg versus 60,8% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine)
- Ernstige hypoglykemie
  - SURPASS-1: geen, in geen enkele groep
  - SURPASS-5: respectievelijk 0%, 1,6% en 0,8% met tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg versus 0% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine)
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats
  - SURPASS-1: respectievelijk 3%, 3% en 2% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met placebo
  - SURPASS-5: respectievelijk 3,4%, 2,5% en 6,7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,8% met placebo

- **Vergeleken met semaglutide**<sup>4</sup> zag men met tirzepatide meer ernstige ongewenste effecten. Deze

ernstige ongewenste effecten waren erg verschillend van aard (cardiovasculair, pulmonaal, digestief en renaal), waardoor het moeilijk is om een trend vast te stellen. De behandeling werd ook vaker stopgezet als gevolg van ongewenste effecten, maar het is niet duidelijk om welke ongewenste effecten het hier ging. De gastro-intestinale ongewenste effecten waren vergelijkbaar tussen de groepen. Tirzepatide lijkt meer reacties te veroorzaken ter hoogte van de injectieplaats dan semaglutide (10 tot 20 keer meer, afhankelijk van de dosis tirzepatide). Ernstige hypoglykemie kwam zelden voor in de 2 groepen.



- Reacties ter hoogte van de injectieplaats: respectievelijk 2%, 3% en 4,5% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,2% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse)
- Ernstige hypoglykemie: respectievelijk 0,2%, 0% en 0,2% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse) Hypoglykemie (<70 mg/dl)
- Hypoglykemie < 54mg/dl: respectievelijk 0,6%, 0,2% en 1,7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,4% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse)

- **Vergeleken met insuline**<sup>5,6</sup> was er geen verschil wat betreft ernstige ongewenste effecten of reacties ter hoogte van de injectieplaats. Met tirzepatide werd de behandeling vaker stopgezet wegens (voornamelijk gastro-intestinale) ongewenste effecten (2 tot 10 keer meer, afhankelijk van de dosis en het protocol). Er waren meer voorvallen van hypoglykemie met insuline.



- Stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten (alle soorten):
  - SURPASS-3: respectievelijk 7%, 10% en 11% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus 1% met insuline degludec (geen statistische analyse). Het gaat voornamelijk om gastro-intestinale ongewenste effecten.
  - SURPASS-4: respectievelijk 11%, 9% en 11% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus 5% met insuline glargine (geen statistische analyse). Het gaat voornamelijk om gastro-intestinale ongewenste effecten.

- Met betrekking tot het **risico op majeure cardiovasculaire events (MACE)** was er geen verschil tussen de tirzepatide- en insuline glargine-groepen, in de studie die specifiek patiënten met een hoog cardiovasculair risico includeerde (SURPASS-4<sup>6</sup>). MACE werden ook gerapporteerd in de studie waarbij tirzepatide werd vergeleken met insuline degludec (SURPASS-3<sup>5</sup>) en in de studie waarbij de combinatie tirzepatide/insuline glargine werd vergeleken met placebo/insuline glargine (SURPASS-5<sup>3</sup>). In die twee studies was er evenmin een verschil tussen de groepen.



- Optreden van MACE (bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA en instabiele angina pectoris)
  - SURPASS-3: respectievelijk 1%, 1% en <1% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus <1% met insuline degludec.
  - SURPASS-4: respectievelijk 6%, 5% en 3% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 6% met insuline glargine (HR gepoold tirzepatide versus insuline glargine = 0,74 (0,51-1,08)).
  - SURPASS-5: respectievelijk 0%, 0,8% en 0,8% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,8% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine).

- **Samenvattend** kan men stellen dat tirzepatide (vooral gastro-intestinaal) slecht verdragen wordt, zoals eerder al werd vastgesteld met de GLP-1-analogen. Over het algemeen verminderen deze gastro-intestinale ongewenste effecten na verloop van tijd, maar ze leiden vaak tot stopzetten van de behandeling. In vergelijking met semaglutide leidde tirzepatide ook vaker tot stopzetten van de behandeling, hoewel de gastro-intestinale ongewenste effecten niet verschilden tussen de groepen. Behalve in vergelijking met insuline komen reacties op de injectieplaats vaker voor met tirzepatide.
- \* De studies laten niet toe bepaalde risico's toegeschreven aan GLP-1-analogen (pancreatitis, diabetische retinopathie) te evalueren omdat patiënten met het hoogste risico op die aandoeningen waren uitgesloten uit de studies.

## Opmerkingen van het BCFI

- In vergelijking met andere injecteerbare behandelingen gaf tirzepatide in deze SURPASS-studies een

bijkomend voordeel op het vlak van glykemiecontrole. Tirzepatide had tevens een gunstig effect op het gewicht (zeker in vergelijking met de insulines, waarvan bekend is dat ze een negatief effect hebben op het gewicht), zonder toename van het risico van ernstige hypoglykemie.

- De verschillen in HbA1c waren groot, zeker in de studie die tirzepatide vergeleek met placebo bij patiënten die geen andere medicatie kregen (SURPASS-1-studie; HbA1c-verschil van ongeveer 2%). Het protocol voor deze SURPASS-1-studie<sup>2</sup> beschreef een selectie van patiënten die gedurende minstens 3 maanden geen medicatie hadden gebruikt. De patiënten hadden echter al gemiddeld 5 jaar type 2-diabetes en meer dan de helft van hen had eerder al medicatie gebruikt. Er wordt niet gezegd waarom deze behandelingen werden stopgezet voor aanvang van de studie. Dit komt niet overeen met de gangbare praktijk.
- De parameters die in deze studies werden gemeten, zijn intermediaire uitkomstmaten voor diabetes: glykemiecontrole (meting van HbA1c) als primaire eindpunten en andere parameters, met name veranderingen in gewicht, als secundaire eindpunten. Het is wachten tot 2024 om meer te weten te komen over de effecten van tirzepatide op cardiovasculaire events, een klinisch relevantere uitkomstmaat die wordt onderzocht in een cardiovasculaire veiligheidsstudie (SURPASS-CVOT).
- De redenen voor het *open-label* design van de vergelijkende studies met semaglutide en insuline werden niet vermeld. Dit is vooral moeilijk te begrijpen in het geval van semaglutide, dat ook 1x per week wordt geïnjecteerd. Bovendien zijn de vergelijkende studies met insuline non-inferioriteitsstudies.
- De gebruiksveiligheid moet nog verder worden onderzocht, aangezien dit een molecuule is met een innovatief werkingsmechanisme (gecombineerde GIP/GLP-1-werking). In de vergelijking met semaglutide<sup>4</sup> werden meer ernstige ongewenste effecten waargenomen bij patiënten die tirzepatide innamen, waaronder cardiovasculaire events (MI en CVA), cholecystitis en nefrolithiasis. Er werd geen toename van het risico op majeure cardiovasculaire events gezien in de vergelijkende studies met insuline, waaronder de SURPASS-4-studie bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Sommige publicaties melden een gemengd effect van GIP op atherogenese<sup>8</sup>. De lopende SURPASS-CVOT-studie zal meer inzicht geven in de cardiovasculaire veiligheid.
- Tirzepatide injectie gaf meer gewichtsverlies dan semaglutide injectie waarvan het voordeel reeds werd aangetoond en dat door het EMA goedgekeurd werd bij obesitas, ook buiten het kader van type 2-diabetes (zie Folia april 2023). Tirzepatide wordt momenteel ook onderzocht bij obesitas (SURMOUNT-programma). We zullen in een van onze volgende Folia-nummers op dit onderzoek terugkomen.

## Bronnen

1 Jwatch 23895 : Tirzepatide, a Potential New Agent for Type 2 Diabetes.

2 Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

3 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.

4 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al ; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.

5 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

6 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

7 le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612.

8 Gandhi GY. In type 2 diabetes, tirzepatide reduced HbA1c vs. semaglutide. *Ann Intern Med*. 2021 Nov;174(11):JC127. doi: 10.7326/ACJP202111160-127.

## Risico's van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap

De veiligheid van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap blijft onzeker vanwege het beperkte en soms tegenstrijdige bewijs dat beschikbaar is. Observationale studies suggereren een verband tussen gebruik van benzodiazepines en *vroeggeboorte en spontane abortus*. Het blijft echter moeilijk om conclusies te trekken uit deze studies, vanwege de beperkingen in de onderzoeksmethoden. De meerderheid van de studies tonen geen verhoogd risico op *angeboren afwijkingen*. Een recente populatiebrede cohortstudie uit Zuid-Korea toont echter een mogelijk licht verhoogd risico. Ook de vraag naar de veiligheid van Z-drugs tijdens de zwangerschap blijft onbeantwoord vanwege tegenstrijdige bevindingen in wetenschappelijk onderzoek. Langdurig gebruik van deze medicijnen tot aan de bevalling vereist waakzaamheid voor mogelijke ontwenningssverschijnselen, ademhalingsproblemen en het floppy-infant syndroom bij pasgeborenen. Gezien de onmogelijkheid om dit te onderzoeken in gerandomiseerde studies, blijven we afhankelijk van observationele gegevens. Daarom is vooral de zorgvuldige afweging van risico's en voordelen belangrijk bij het gebruik van benzodiazepines of Z-drugs tijdens de zwangerschap. Als voorzorgsmaatregel wordt geadviseerd benzodiazepines en Z-drugs zo laag mogelijk en zo kort mogelijk voor te schrijven.

### Inleiding

Tijdens de zwangerschap komen angst-, slaap- en stemmingsstoornissen veel voor. Dezelfde niet-medicamenteuze adviezen als buiten de zwangerschap gelden als eerste stappen (Zie Rep. 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica)<sup>1</sup>.

Het niet behandelen van psychologische stress of een angststoornis tijdens de zwangerschap kan ook nadelige gevolgen hebben bij moeder en kind<sup>2</sup>. Bij angststoornissen geven richtlijnen, wanneer een medicamenteuze behandeling nodig wordt geacht, in toenemende mate de voorkeur aan antidepressiva. En hebben benzodiazepines dus niet de voorkeur (Zie Rep. 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica).

De wereldwijde prevalentie van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap wordt geschat op ongeveer 2%. Volgens een systematische review uit 2020 was de prevalentie van benzodiazepinegebruik in onze regio (Noord-West-Europa) ongeveer 1,2%<sup>4</sup>. Vanwege dit niet te verwaarlozen percentage, vinden we het belangrijk om de veiligheid van dit gebruik verder uit te lichten.

De recente publicatie van een cohortstudie uit Zuid-Korea<sup>3</sup> heeft geleid tot een nuancering van de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' in ons repertorium en het schrijven van dit overzichtsartikel. Voor de analyse van de evidentie hebben we gebruikt gemaakt van onze standaardbronnen voor zwangerschap: Lareb, Lecrat en Briggs (Zie Inl. De rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"). Daarnaast hebben we ook gekeken naar een recent rapport van NICE voor aanvullend bewijs over de risico's van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap.<sup>5-8</sup>

### Advies voor het gebruik van benzodiazepines en z-drugs tijdens de zwangerschap

#### Benzodiazepines

Briggs vermeldt het volgende advies: "Het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap wordt bij voorkeur vermeden" omwille van een mogelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen bij inname tijdens het eerste trimester en een risico op ontwenningssverschijnselen bij de pasgeborene bij gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

In tegenstelling tot Briggs, geven zowel Lareb als Lecrat geen expliciete waarschuwing, maar eerder een veiligheidsadvies met betrekking tot het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap. Dit veiligheidsadvies benadrukt dat het gebruik van deze medicatie alleen moet gebeuren wanneer het absoluut noodzakelijk is, met een lage dosis en voor zo kort mogelijke duur. Hun voorkeur gaat uit naar producten met een korte halfwaardetijd (Zie tabel 10a in Hoofdstuk 10.1.1. Benzodiazepines) (+Meer info)<sup>5-7</sup>.



Als de zwangere vrouw al chronisch benzodiazepines nam, moet er geprobeerd worden de behandeling af te bouwen. Hierbij moet men opletten voor een risico op ontweningsverschijnselen. Indien men een langdurige behandeling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbouwen, bv. met 10 à 20% per week of per 2 weken (Zie Repertorium 10.1.1. benzodiazepines)<sup>5,6</sup>.



Volgens Lareb en Lecrat wordt de voorkeur gegeven aan het gebruik van een product met een korte halfwaardetijd tijdens de zwangerschap. Bij Lecrat wordt specifiek vermeld dat oxazepam het middel van voorkeur is, vanwege de uitgebreide en geruststellende evidentie over het gebruik ervan tijdens de zwangerschap. Het farmacologisch profiel van oxazepam is gunstig, omdat het een korte halfwaardetijd ( $T^{1/2}$  van 5 tot 10 uur) heeft en geen actieve metabolieten vormt. Het is onzeker of het overstappen op diazepam bij de afbouw beter is dan afbouwen met het al gebruikte product. Bovendien heeft diazepam actieve metabolieten met een zeer lange halfwaardetijd, waardoor dit product lang in het lichaam aanwezig blijft. Dit kan problematisch zijn, vooral omdat diazepam gemakkelijk de placenta kan passeren en zich kan stapelen bij de foetus. Daarom wordt diazepam niet als voorkeursmiddel beschouwd volgens zowel Lareb als Lecrat.

## Z-drugs

Lareb, Lecrat en Briggs adviseren dat het gebruik van z-drugs tijdens de zwangerschap alleen mag plaatsvinden als het absoluut noodzakelijk is. Voor Z-drugs vermeldt Briggs enkele studies die wijzen op een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en keizersnede bij gebruik tijdens de zwangerschap. De studies die in Briggs worden vermeld, vinden geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Behandeling met Z-drugs dient plaats te vinden met de laagst mogelijke dosis en voor de kortst mogelijke duur<sup>5-7</sup>.

## Concomitant gebruik met andere psycho-actieve medicatie

Een complicerende factor in onderzoek is dat benzodiazepines en Z-drugs vaak samen worden gebruikt met andere medicijnen, met name psychoactieve medicatie zoals antidepressiva. Het is belangrijk om ook het effect van gelijktijdig gebruik met andere medicatie te onderzoeken.

Hoewel dit artikel niet dieper ingaat op dit aspect, is het van belang om dit mee in overweging te nemen.

## Beperkingen van onderzoek naar medicatiegebruik tijdens zwangerschap

Onderzoek naar de teratogeniciteit van benzodiazepines en Z-drugs vertoont vaak methodologische beperkingen, waaronder kleine onderzoekspopulaties, recall- en selectiebias, en ontbrekende gegevens zoals dosering en indicatiestelling. Bovendien is er vaak geen correctie voor belangrijke confounders zoals psychiatrische comorbiditeit en comedatie of middelengebruik.

## Risico op aangeboren afwijkingen

### Benzodiazepines

Een meta-analyse van observationele studies kon geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aantonen bij het gebruik van benzodiazepines in het **eerste trimester** van de zwangerschap. De studies opgenomen in deze meta-analyse hebben echter methodologische beperkingen, zoals ontbrekende gegevens over indicatiestelling, dosering en duur en geen controle voor *confounders*, wat de betrouwbaarheid van de resultaten kan beïnvloeden<sup>5,9</sup>.

In tegenstelling hiermee toont een recent populatiebreed cohortonderzoek uit Zuid-Korea, met bijna 3,1 miljoen zwangerschappen, een verband aan tussen het gebruik van benzodiazepines tijdens het **eerste trimester** van de zwangerschap en een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (relatief risico van 1,09; 95% BI 1,05 tot 1,13) en hartafwijkingen (relatief risico van 1,15; 95% BI 1,10 tot 1,21)<sup>3</sup>.

In een subgroepanalyse was het verhoogd risico **enkel** bij de subgroep met een **hogere dagelijkse dosis**

benzodiazepines (meer dan 2,5 mg lorazepam-equivalenten per dag) statistisch significant. Het risico was vergelijkbaar voor kortwerkende en langwerkende benzodiazepines. Een kanttekening bij deze studie is dat het een “prescription based” studie is, waardoor er geen garantie is voor het daadwerkelijk gebruik van de voorgeschreven middelen.



#### Studieopzet

De cohorte, afkomstig uit een database die meer dan 99 % van de Zuid-Koreaanse populatie omvat, bestond uit alle zwangerschappen die resulteerden in levendgeboren kinderen tussen 1 januari 2011 en 31 december 2018. De levendgeboren kinderen werden gedurende maximaal 8 jaar opgevolgd. Doodgeboortes werden niet opgenomen in de analyse.

Blootstelling aan benzodiazepines werd gedefinieerd als het voorschrijven van ten minste één voorschrift voor benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Zowel kortwerkende als langwerkende benzodiazepines, evenals individuele preparaten, werden onderzocht.

Er werd gecorrigeerd voor verschillende potentiële confounders in de analyse, zoals voorgeschreven medicatie en een bekende diagnose van middelen-en alcoholmisbruik. Er werd echter niet gecorrigeerd voor het daadwerkelijk gebruik van drugs of alcohol.

#### Resultaten

De cohorte bestond uit 3 094 227 zwangerschappen, waarbij tijdens 40 846 zwangerschappen (1,3%) minstens één benzodiazepine werd voorgeschreven in het eerste trimester. Gebruikers van benzodiazepines vertoonden een hogere prevalentie van medische aandoeningen en gebruikten vaker andere medicatie, zowel voor psychiatrische als niet-psychiatrische aandoeningen. Bijvoorbeeld, 12,6% van de gebruikers had een angststoornis (waarvoor benzodiazepines ook gebruikt worden) in vergelijking met 0,7% van de niet-gebruikers, en 16,9% van de gebruikers kreeg gelijktijdig een antidepressivum in vergelijking met 1,4% van de niet-gebruikers.

Het gebruik van benzodiazepines tijdens het **eerste trimester** van de zwangerschap was geassocieerd met een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (relatief risico van 1,09; 95% BI 1,05 tot 1,13) en hartafwijkingen (relatief risico van 1,15; 95% BI 1,10 tot 1,21)

Bij de analyse van cardiale malformaties werden significante associaties gevonden met specifieke hartafwijkingen, zoals hartklepaandoeningen (gecorrigeerd relatief risico van 1,13; 95% BI 1,07 tot 1,20) en aandoeningen van de grote arteriën (gecorrigeerd relatief risico van 1,28; 95% BI 1,16 tot 1,42).

Het risico op congenitale malformaties was vergelijkbaar tussen kortwerkende en langwerkende benzodiazepines, met gecorrigeerde relatieve risico's van respectievelijk 1,09 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-1,14) en 1,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,01-1,13).

Het verhoogde risico op congenitale malformaties en cardiale malformaties was in een subgroepanalyse enkel statistisch significant bij vrouwen die een gemiddelde dagdosering van meer dan 2,5 mg lorazepam-equivalenten per dag kregen, met gecorrigeerde relatieve risico's van respectievelijk 1,26 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,17 tot 1,36) en 1,31 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,19 tot 1,45).

Het relatieve risico voor cardiale malformaties was hoger bij vrouwen die gelijktijdig benzodiazepines en antidepressiva gebruikten, in vergelijking met de groep die niet aan beide medicaties werd blootgesteld.

## Z-drugs

Een recente meta-analyse van vijf cohortstudies vond geen statistisch significante associatie tussen blootstelling aan Z-drugs tijdens het eerste trimester en aangeboren afwijkingen. De studies hadden wel methodologische beperkingen, zoals onvolledige data en risico op confounding<sup>4,10</sup>.



In de meta-analyse vond men in de blootgestelde groep (n= 1 765) 34 gevallen van aangeboren afwijkingen versus 42 767 gevallen van aangeboren afwijkingen in de niet-blootgestelde groep (n=1 309 539) (OR 0,87; 95% CI 0,56 -1,36).

Belangrijke methodologische beperkingen werden vastgesteld bij de studies opgenomen in deze meta-analyse, zoals:

- Ontbrekende of onvolledige informatie over indicatiestelling.
- Groot risico op recall bias.
- Kleine onderzoeksgroep.
- Onvolledige correctie in sommige studies voor 'confounding' factoren zoals alcoholgebruik, druggebruik, concomitant medicatiegebruik, comorbiditeiten. In de meeste studies, behalve één, werd er wel gecorrigeerd voor rookgedrag.

## Risico op miskraam

Het onderzoeksteam van het NICE-rapport heeft onderzocht welke obstetrische en neonatale complicaties geassocieerd zijn met **benzodiazepinegebruik** tijdens de zwangerschap. De meta-analyse van 3 studies vond beperkte evidentie voor een verhoogd risico op miskraam<sup>8</sup>.



De meta-analyse (blootgestelden: n = 614; niet blootgestelden: n = 590) vond een toegenomen risico op spontane abortus bij gebruik van benzodiazepines (OR van 1,83; BI van 1,19 tot 2,82).

Een recente nested case-control studie uit Canada vond een verhoogd risico ('adjusted' odds ratio van 1,85; 95% BI 1,61 tot 2) op spontane abortus bij prenataal gebruik van zowel kortwerkende als langwerkende **benzodiazepines**<sup>11</sup>(+Zie meer info).



De onderzochte cohort bestond uit 442 066 zwangerschappen die plaatsvonden tussen 1 januari 1998 en 31 december 2015. De eerste blootstelling aan zowel kortwerkende benzodiazepines (284 gevallen, gecorrigeerde odds ratio van 1,81; 95% BI 1,55 tot 2,12) als langwerkende benzodiazepines (98 gevallen, gecorrigeerde odds ratio van 1,73; 95% BI 1,31 tot 2,28) werd geassocieerd met een verhoogd risico op spontane abortus. Dit verhoogd risico was aanwezig bij het gebruik van elk benzodiazepine. Bovendien was de associatie tussen benzodiazepinegebruik en spontane abortus sterker bij toenemende dagelijkse doseringen, uitgedrukt in diazepam-equivalenten.

Bij het interpreteren van deze studie dienen echter enkele methodologische beperkingen in overweging te worden genomen zoals gebrek aan gegevens over de indicatie voor benzodiazepinegebruik en gegevens over therapietrouw.

## Risico op vroeggeboorte

### Benzodiazepines

De studies die hieronder besproken worden, zijn gevonden via Lareb.

Het gebruik van benzodiazepines in het **eerste en tweede trimester** wordt in enkele studies in verband gebracht met vroeggeboorte<sup>5,12,13</sup>.

Een case-control studie uit Japan van 2018, met een totaal van 42 058 geboortes, vond dat het gebruik van benzodiazepines geassocieerd was met een verdubbeling van het risico op vroeggeboorte, maar niet

met een laag geboortegewicht. De belangrijkste beperking van deze studie was het ontbreken van correctie voor diverse belangrijke confounders. Er waren bijvoorbeeld geen gegevens beschikbaar over alcohol- of nicotinegebruik. Bovendien was er geen vermelding van de indicatie (of het onderliggende ziektebeeld) voor het voorschrijven van benzodiazepines<sup>5,12</sup>.



- Risico op vroeggeboorte: gecorrigeerde odds ratio van 2,03; 95% BI 1,11 tot 3,69.
- Risico op laag geboortegewicht: gecorrigeerde odds ratio 1,55; 95% BI 0,96 tot 2,50.

Een cohortstudie uit de Verenigde Staten bij 2 793 zwangere vrouwen vond een verband tussen het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, lage Apgar-score, opname op de neonatale intensive care en respiratoir distress syndroom. Het is echter belangrijk om enkele methodologische beperkingen van deze studie te benadrukken. Allereerst ontbrak of was er onvolledige informatie over de indicatiestelling voor het gebruik van benzodiazepines waardoor er geen correctie kon gedaan worden voor confounding door het onderliggende ziektebeeld. Bovendien was er een groot risico op recall bias. Daarnaast moet worden opgemerkt dat deze studie een kleine onderzoeksgroep had, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten kan beïnvloeden. Ten slotte was de correctie voor confounders onvolledig (bv. geen confounding voor alcohol-en druggebruik en comorbiditeiten)<sup>5,13</sup>.



- Risico op vroeggeboorte: gecorrigeerde odds ratio van 6,79; 95% BI 4,01 tot 11,5.
- Laag geboortegewicht: gecorrigeerde odds ratio van 7,43; 95% BI 4,315 tot 13,3.
- Lage Apgar-score: odds ratio van 3,87; 95% BI 1,53 tot 9,76.
- Opname op de neonatale intensive care: odds ratio van 4,33; 95% BI 2,45 tot 7,63.

Een populatiebrede cohortstudie in Taiwan uit 2023 vond geen associatie bij gebruik van benzodiazepines en z-drugs tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap met doodgeboorte maar mogelijk wel met vroeggeboorte en met een laag geboortegewicht<sup>14</sup>.



In de studie werden 2 882 292 zwangere vrouwen, waarvan 2,6 procent een benzodiazepine of z-drug voorgeschreven kreeg gedurende de eerste 20 weken van de zwangerschap, geïnccludeerd. Het gebruik van benzodiazepine of z-drugs in het begin van de zwangerschap was **niet** geassocieerd met een verhoogd risico op doodgeboorte (odds ratio van 1,10; 95% BI 0,91 tot 1,33) maar wel op vroeggeboorte (odds ratio van 1,20; 95% BI 1,11 tot 1,29) en een laag geboortegewicht (odds ratio van 1,14; 95% BI 1,07 tot 1,22) na correctie voor confounding factoren. Na het uitvoeren van een "sibling matched comparison", een onderzoeksmethode waarbij wordt vergeleken met broers en zussen om genetische en familiale invloeden te corrigeren, bleek het gebruik van benzodiazepines niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op doodgeboorte (odds ratio van 1,09; 95% BI 0,95 tot 1,26) en vroeggeboorte (odds ratio van 0,95; 95% BI 0,89 tot 1,01) maar wel op een laag geboortegewicht (odds ratio van 1,13; 95% BI 1,06 tot 1,20).

Qua kritische kanttekening is het belangrijk op te merken dat deze studie gebaseerd is op voorgeschreven medicatie, waardoor er geen garantie is voor daadwerkelijk gebruik. Bovendien is het gebruik van de "sibling matched comparison" methode gevoelig voor bias als gevolg van registratiefouten en tijdsafhankelijke confounding factoren.

## Z-drugs

Een recente meta-analyse van vijf cohortstudies met in totaal ongeveer 1,6 miljoen vrouwen waarvan 1 765 vrouwen blootgesteld waren aan Z-drugs, toonde een verhoogd risico op vroeggeboorte bij blootstelling aan Z-drugs tijdens de zwangerschap<sup>5,10</sup>. De gecorrigeerde odds ratio was 1,49 (95% BI 1,19 tot 1,86).

De studies die werden opgenomen in deze meta-analyse vertonen belangrijke methodologische beperkingen. Enkele van deze beperkingen zijn onder andere het ontbreken of onvolledige informatie over de indicatiestelling, een groot risico op recall bias, een kleine onderzoeksgroep en onvolledige

correctie in sommige studies voor 'confounding' factoren zoals alcoholgebruik, druggebruik, concomitant medicatiegebruik en comorbiditeiten. De meeste studies, met uitzondering van één, hebben echter wel correctie toegepast voor rookgedrag.

## Perinataal risico

Indien benzodiazepines of Z-drugs gebruikt worden tot op het einde van de zwangerschap kunnen er ontweningsverschijnselen optreden bij het pasgeboren kind. Symptomen hiervan zijn: hypotonie (verminderde spierspanning), hyporeflexie (verminderde reflexen), hypothermie (lage lichaamstemperatuur) en slecht drinken (Zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in hoofdstuk 10.1.1. Benzodiazepines en rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in hoofdstuk 10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)).

Bovendien kan het gebruik van hoge doseringen benzodiazepines of Z-drugs vlak voor de bevalling leiden tot respiratoire depressie (verminderde ademhaling) en het floppy-infant syndroom. Het floppy-infant syndroom wordt gekenmerkt door symptomen zoals hypotonie, lethargie (extreme vermoeidheid), verstoorde temperatuurregulatie en slecht drinken<sup>5,6</sup>.

## Risico op ontwikkelingsstoornissen

Volgens Lareb en Lecrat is er nog weinig onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap, maar er kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op neurologische ontwikkelingsstoornissen en/of mentale retardatie bij het kind. Dit dient verder opgevolgd te worden in toekomstig onderzoek<sup>5,6</sup>.

## Conclusies

- Gezien de onmogelijkheid om de veiligheid van benzodiazepines en z-drugs tijdens de zwangerschap te onderzoeken in gerandomiseerde studies, blijven we afhankelijk van observationele gegevens. Vanwege de lage kwaliteit van deze observationele gegevens en de soms tegenstrijdige informatie is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen over de veiligheid van **benzodiazepine**gebruik tijdens de zwangerschap. Als het nodig is om een zwangere vrouw tijdens de zwangerschap met een benzodiazepine te behandelen, dient uit voorzorg altijd de laagst mogelijke dosis voor de kortst mogelijke duur voorgeschreven.
- Er is tegenstrijdige informatie over het risico op aangeboren afwijkingen bij het gebruik van benzodiazepines. De meeste studies zijn geruuststellend, maar een recente studie uit Zuid-Korea toont mogelijk een verband, vooral bij hogere doseringen, én met een klein effect op de toename van het risico op aangeboren afwijkingen. Verder onderzoek is nodig.
- Observationele studies suggereren een licht verhoogd risico op vroeggeboorte en spontane abortus bij het gebruik van benzodiazepines, maar hebben methodologische beperkingen.
- Ook over het gebruik van **Z-drugs** tijdens de zwangerschap bestaat er tegenstrijdige informatie wat betreft het risico op vroeggeboorte. Een behandeling met Z-drugs moet, net als bij benzodiazepines, worden voorgeschreven in de laagst mogelijke dosis voor de kortst mogelijke duur.
- Lareb en Lecrat adviseren om een kortwerkend preparaat te verkiezen boven een langwerkend preparaat. Hoewel er momenteel onvoldoende wetenschappelijk onderzoek beschikbaar is om dit advies te ondersteunen, kan dit advies wel vanuit theoretisch perspectief worden begrepen en ondersteund. Een kortwerkend preparaat blijft immers minder lang in het lichaam, heeft een lagere kans om transplacentair te gaan en daardoor is de blootstelling aan het ongeboren kind mogelijk beperkt.
- Bij gebruik van benzodiazepines of Z-drugs tot aan het einde van de zwangerschap moet men alert zijn op ontweningsverschijnselen, respiratoire depressie en het floppy-infant syndroom bij de pasgeborene.

## Bronnen

- 1** Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBPracticeNet Werkgroep richtlijnen eerste lijn 2018. url: <https://www.ebp-guidelines.be/home> .
- 2** Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(2):266-272. doi:10.1038/sj.ejcn.1601526
- 3** Noh Y, Lee H, Choi A, et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. *PLoS Med.* 2022;19(3):e1003945. Published 2022 Mar 2. doi:10.1371/journal.pmed.1003945
- 4** Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;269:18-27. doi:10.1016/j.jad.2020.03.014
- 5** Lareb. Benzodiazepines bij angst- en slaapstoornissen tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 17 mei 2023. Website Lareb
- 6** Lecrat. Anxiolytiques et grossesse. Laatst geraadpleegd op 17 mei 2023. Website Lecrat
- 7** Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 17 mei 2023.
- 8** National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; December 2014.
- 9** Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis [published correction appears in *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Apr;33(4):319]. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(1):46-48. doi:10.1016/S1701-2163(16)34772-7
- 10** Grigoriadis S, Alibrahim A, Mansfield JK, Sullovey A, Robinson GE. Hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure during pregnancy and the risk of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(4):312-324. doi:10.1111/acps.13441
- 11** Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):948-957. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963
- 12** Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia Pac Psychiatry.* 2018;10(3):e12309. doi:10.1111/appy.12309
- 13** Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):579.e1-579.e5798. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.061
- 14** Meng LC, Lin CW, Lin YC, et al. Association between maternal benzodiazepine or Z-hypnotic use in early pregnancy and the risk of stillbirth, preterm birth, and small for gestational age: a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(7):499-508. doi:10.1016/S2215-0366(23)00148-7

## Verlaagt vitamine D alleen (zonder calcium) het fractuurrisico?

### Kernboodschap

De NEJM (New England Journal of Medicine) heeft de resultaten gepubliceerd van een **aanvullend onderzoek op de VITAL-studie**. De VITAL-studie is een grote, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin vitamine D-supplementen of omega-3-vetzuren, of een combinatie van beide, onderzocht werden in de preventie van kanker en cardiovasculaire aandoeningen bij mannen boven de 50 en vrouwen boven de 55 jaar [zie Folia juli 2022].<sup>1</sup> Een aanvullend onderzoek analyseerde het effect van vitamine D-supplementen (zonder calcium) op de incidentie van fracturen. Volgens dit aanvullend onderzoek gaf vitamine D-suppletie zonder calcium geen vermindering van het risico op fracturen (alle soorten), niet-wervelfracturen en heupfracturen, ten opzichte van placebo, bij gezonde volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Fracturen, vooral heupfracturen, zijn een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Bovendien werd vitamine D de laatste jaren, zonder veel argumenten, in verband gebracht met een beschermende werking bij allerlei aandoeningen, waaronder COVID-19, verminderde botdensiteit en andere ziekten zoals kanker en cardiovasculaire aandoeningen. In contrast, een RCT concludeerde dat een preventieve inname van vitamine D geen beschermende invloed had op de totale mortaliteit en er werd geen winst in cardiovasculaire mortaliteit en kankermortaliteit gezien [zie Folia van juli 2022]. Op dit ogenblik zijn er onvoldoende gegevens om het gebruik van vitamine D aan of af te raden in de behandeling of preventie van patiënten met COVID-19 [zie Folia van januari 2021].<sup>2</sup>

Calcium en vitamine D zijn belangrijk voor de vorming en instandhouding van het botweefsel. Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur) (zie 9.5.1. Calcium).

Een meta-analyse uit 2014 **toonde geen voordeel met vitamine D in monotherapie** op de incidentie van fracturen (zie Transparantiefiche Osteoporose).<sup>3</sup>

Zijn er ondertussen nieuwe gegevens over het effect van vitamine D-suppletie in de preventie van fracturen? Het aanvullend onderzoek op de VITAL studie analyseerde het effect bij gezonde volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar. Wat leert deze analyse ons?

### Opzet van de studie

- Het aanvullend onderzoek analyseerde het **effect van vitamine D-suppletie op het fractuurrisico in vergelijking met een placebo**. Het ging om een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin deelnemers vitamine D (colecalfiferol) kregen in een dosis van 2 000 IE per dag (zonder calcium), omega-3-vetzuren of een placebo.
- De studie includeerde 25 871 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar), met een gemiddelde follow-up van 5,3 jaar. Deelnemers werden niet geselecteerd op basis van een vitamine D-tekort, lage botdichtheid of osteoporose. In het begin van de studie kreeg 42,6% van de patiënten vitamine D-supplementen (max 800 IE/d) en 20,0% kreeg calciumsupplementen (max 1 200 mg/d).



De VITAL-studie is een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een factoriële opzet (*protocol dat wordt opgesteld voor een studie die simultaan meerdere interventies evalueert*).

De kenmerken bij de start waren evenwichtig verdeeld over de verschillende groepen.

Gemiddelde leeftijd 67,1 jaar. 50,6% vrouwen en 20,2% Afro-Amerikanen. 5% van de patiënten gebruikte medicatie tegen osteoporose en 2% gebruikte glucocorticoiden. Op baseline gebruikte 43% van de patiënten vitamine D-supplementen en 20% calciumsupplementen. 10,3% van de patiënten had een voorgeschiedenis van fragiliteitsfracturen. Na een inloophase (run-in) van ongeveer 3 maanden met placebo ging men over tot randomisatie van de deelnemers die ten minste tweederde van de placebo-tabletten hadden genomen.

- De **primaire eindpunten** waren de incidentie van nieuwe fracturen (alle soorten), niet-wervelfracturen en heupfracturen.



De deelnemers rapporteerden zelf de fracturen aan de hand van een jaarlijkse vragenlijst. Elke gerapporteerde fractuur werd beoordeeld aan de hand van het medisch dossier en radiologische beelden.

- De **secundaire eindpunten** waren de incidentie van alle soorten fracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen, uitgezonderd fracturen van tenen, vingers, schedel, periprothetische fracturen en pathologische fracturen.
- Patiënten werden willekeurig toegewezen aan één van de vier groepen:
  - Vitamine D (2 000 IE) en omega-3-vetzuren (1 g)
  - Vitamine D (2 000 IE) en placebo
  - Omega 3-vetzuren (1 g) en placebo
  - Dubbele placebo

In het aanvullend onderzoek werd alleen de vergelijking van vitamine D met placebo geëvalueerd. De vergelijking met omega 3-vetzuren werd niet meegenomen in de analyse.

## Resultaten in het kort

**Toediening van vitamine D alleen, zonder calcium, gaf geen significante vermindering van het risico op fracturen** (alle soorten fracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen) in vergelijking met placebo bij gezonde volwassenen, ook niet na correctie voor leeftijd, geslacht, etniciteit en persoonlijk gebruik van calciumsupplementen.



- **Alle soorten fracturen:** bij 769 op 12 927 deelnemers (6%) in de vitamine D-groep, versus 782 op 12 944 deelnemers (6%) in de placebogroep (HR 0,98%, 95% BI 0,89 tot 1,08).
- **Niet-wervelfracturen:** bij 721 deelnemers (5,6%) in de vitamine D-groep, versus 744 (5,7%) in de placebogroep (HR 0,97%, 95% BI 0,87 tot 1,07).
- **Heupfracturen:** bij 57 deelnemers (0,4%) in de vitamine D-groep, versus 56 in de placebogroep (0,4%) (HR 1,01%, 95% BI 0,10 tot 1,47).
- Wat de ongewenste effecten "hypercalciëmie" en "nierstenen" betreft, zag men geen verschil tussen de groepen.

## Beperkingen van de studie

- Er werd slechts 1 dosis vitamine D (2 000 IE) en 1 toedieningswijze (dagelijks) onderzocht.
- Deelnemers werden niet geselecteerd op basis van een vitamine D-tekort, lage botdichtheid of osteoporose. De resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar volwassenen met osteoporose, osteomalacie of geïnstitutionaliseerde personen.

## Commentaar van het BCFI

Dit onderzoek verandert niets aan de huidige boodschap in het Repertorium.

Calcium en vitamine D zijn belangrijk voor de vorming en instandhouding van het botweefsel.

**Vitamine D-suppletie (zonder calcium)** wordt enkel aangeraden bij patiënten met een risico van vitamine D-tekort: zwangere vrouwen (vooral vrouwen met een donkere huidskleur en gesluierde vrouwen), ouderen (wanneer onvoldoende buitenkomen en blootstelling aan buitenlicht) en zuigelingen. Op basis van verschillende studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D buiten de risicogroepen aan te bevelen (zie 14.2.1.2. Vitamine D en derivaten).

## Bronnen

- 1 LeBoff, Meryl S., et al. "Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults." *New England Journal of*



*Medicine* 387.4 (2022): 299-309.



**2** Routine Supplemental Vitamin D Does Not Prevent New Fractures in Healthy Midlife and Older Adults, Study Finds, *Worst Pills, Best Pills*, 2023.

**3** Avenell A, Mak JCS, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI:


<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>

## Nieuwigheden geneesmiddelen september 2023


### Nieuwigheden in de oncologie

- fedratinib (Inrebic<sup>®</sup>▼): splenomegalie in het kader van myelofibrose
- teclistamab (Tecvayli<sup>®</sup>▼): multipel myeloom


### Nieuwe sterktes

- dolutegravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq<sup>®</sup> 5/60/30): HIV bij kinderen

### Terug op de markt

- dextromethorfan siroop 6,65 mg/5 ml (Vicks Droge Hoest<sup>®</sup>): droge hoest

### Nieuwe indicaties

- empagliflozine (Jardiance<sup>®</sup>): chronische nierziekte
- risankizumab inf. oploss. (Skyrizi<sup>®</sup>▼): ziekte van Crohn
- secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>▼): hidradenitis suppurativa

### Terugbetalingen


- anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>▼)
- geconjugeerd pneumokokkenvaccin (20-valent, Apexxnar<sup>®</sup>▼)


### Stopzettingen van commercialisatie

- atomoxetine 18 mg (Strattera<sup>®</sup>)
- ibuprofen 200 mg granulaat voor drank (Spidifen<sup>®</sup> gran. 200 mg)
- mesalazine 1,2 gr (Mezavant<sup>®</sup>)
- paracetamol rectaal 600 mg (Dafalgan<sup>®</sup> zetpil 600 mg)
- fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium (Colowash<sup>®</sup>)

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

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

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


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

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van september houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 augustus 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van oktober.

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

### Nieuwigheden in de oncologie

#### fedratinib (Inrebic<sup>®</sup>▼)

**Fedratinib (Inrebic<sup>®</sup>▼)** (hoofdstuk 13.2.2.11, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) inhibeert de proteïnekinasen JAK2 en FLT3 en heeft als indicatie de **behandeling van splenomegalie** bij volwassenen met **myelofibrose** die nog niet eerder werden behandeld met een JAK-inhibitor of die tevoren werden behandeld met ruxolitinib (synthese van de SKP). In een placebogecontroleerde studie en een eenarmige studie bij patiënten die voordien werden behandeld met ruxolitinib, zorgde fedratinib voor een volumevermindering van de milt. Vergeleken met placebo zorgde fedratinib ook voor verbetering van een symptoomscore (secundair eindpunt). Het veroorzaakt **zeer vaak ongewenste effecten (gastro-intestinale en hematologische stoornissen)**, waarvan sommige **ernstig** zijn (**Wernicke-encefalopathie**).<sup>1</sup>



## Veiligheid

### Contra-indicaties

- Zwangerschap

### Ongewenste effecten

- In studies met Januskinase-inhibitoren werden cardiovasculaire voorvallen, gevallen van tromboembolie en maligniteiten beschreven (zie ook Folia december 2022 over tofacitinib).
- De meest voorkomende ongewenste effecten (45-99%), waarvan sommige hebben geleid tot het stopzetten van de behandeling: gastro-intestinale aandoeningen, anemie et trombocytopenie.
- Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): urineweginfecties, anemie, trombocytopenie, neutropenie, bloedingen, verhoogde amylase, verhoogde lipase, verhoogde leverenzymen, verhoogd creatinine, hoofdpijn, gastro-intestinale aandoeningen, spierspasmen, vermoeidheid.
- Vaak (1-10%): encefalopathie (waaronder Wernicke-encefalopathie en gevallen met fatale afloop), duizeligheid, hypertensie, dyspepsie, botpijn en pijn in de ledematen, dysurie, gewichtstoename.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie.
- Anticonceptie of het stopzetten van de borstvoeding worden aanbevolen tijdens de behandeling en tot een maand na het stoppen met de behandeling.

### Interacties

- Fedratinib is vooral een substraat van CYP3A4 en in mindere mate van CYP2C19: zie tabel Ic. in Inleiding 6.3.). Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inhibitoren, sterke CYP3A4-inductoren of de combinatie van middelen die tegelijkertijd CYP3A4 en CYP2C19 remmen, wordt afgeraden.
- Is het niet mogelijk de gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inhibitoren te vermijden, dan moet de dosis fedratinib worden verminderd en de monitoring van de ongewenste effecten worden versterkt.
- Extra monitoring wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van een matig sterke CYP3A4-inhibitor.
- Fedratinib is een inhibitor van CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 (zie tabel Ic. in Inleiding 6.3.).

### Bijzondere voorzorgen

- Volgende aspecten moeten beoordeeld worden vóór het begin van de behandeling en tijdens de behandeling, en indien nodig moet de dosis worden aangepast of de behandeling worden stopgezet:
  - Voedingsstatus, thiaminespiegel, tekenen van encefalopathie (ataxie, veranderingen van de mentale status, het geheugen, oftalmoplegie).
  - Gastro-intestinale aandoeningen: profylactische toediening van een anti-emetisch middel overwegen. Diarree snel behandelen, van bij de aanvang.
  - Bloedbeeld.
  - Leverenzymen, amylasen, lipasen.
  - Creatinine: in geval van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast.
- Bij een tekort aan thiamine mag de behandeling niet worden gestart.
- Het cardiovasculaire risicoprofiel en het risico van maligniteiten moeten worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart.<sup>1</sup>

**Dosering:** 400 mg 1 keer p.d.

**Kostprijs:** € 4016 voor een maand behandeling, terugbetaald in a! op 1 september 2023.

## teclistamab (Tecvayli® ▼▼)

**Teclistamab** (Tecvayli® ▼▼ (hoofdstuk 13.3.3, hospitaalgebruik, injectie s.c.) is een bispecifiek antilichaam, gericht tegen het B-cel-maturatieantigeen en de CD3-receptor op de T-cellen.

Het heeft als indicatie de **behandeling**, in monotherapie, van volwassenen met recidiverend en refractair **multipel myeloom** die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen (synthese van de SKP). Teclistamab heeft een **voorwaardelijke vergunning** gekregen.

Teclistamab veroorzaakt **zeer vaak ernstige ongewenste effecten** (met soms fatale afloop): **cytokine release syndrome (CRS)**, **infecties** en **neurotoxiciteit**. Zie de SKP <sup>1,2</sup> voor de minder vaak voorkomende ongewenste effecten.

Er is RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities* ▼) beschikbaar voor zorgverleners.



## Veiligheid

### Ongewenste effecten

- De meest voorkomende (>70%): hypogammaglobulinemie, cytokine release syndrome, neutropenie.
- 20-55%: anemie, musculoskeletale pijn, vermoeidheid, trombocytopenie, reacties ter hoogte van de injectieplaats, infectie van de bovenste luchtwegen, lymfopenie, gastro-intestinale problemen, pneumonie, koorts, hoofdpijn, hoesten, pijn.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tot 5 maanden na de laatste dosis. In de studies gebruikten mannen anticonceptie tot 3 maanden na de laatste dosis.
- Borstvoeding wordt afgeraden.

### Interacties

- Het vrijkomen van cytokinen bij het begin van de behandeling met teclistamab kan CYP450-enzymen onderdrukken. Het hoogste risico op interactie is naar verwachting aanwezig vanaf het begin van het teclistamab-opbouwschema tot 7 dagen na de eerste onderhoudsdosis of tijdens een CRS-episode. Gedurende deze periode moet worden gecontroleerd op toxiciteit en op geneesmiddelconcentraties van CYP450-substraten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: (zie tabel Ic. in Inleiding.6.3.).


### Bijzondere voorzorgen

- Bij het begin van de behandeling moet premedicatie toegediend worden om het risico op cytokine release syndrome te verlagen.
- De behandeling moet worden stopgezet, onderbroken of aangepast indien de volgende ongewenste effecten zich voordoen: cytokine release syndrome, immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom, infectie, hematologische toxiciteit.
- Observeer de patiënt op tekenen en symptomen die kunnen wijzen op
  - cytokine release syndrome: koorts, hypoxie, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hoofdpijn, verhoogde leverenzymen.
  - neurologische toxiciteit;
  - infectie, inclusief progressieve multifocale leuko-encefalopathie, reactivatie van het hepatitis B-virus, hypogammaglobulinemie;
  - neutropenie.
- Vaccinatie met levende vaccins dient te gebeuren minstens 4 weken voor of na de behandeling.
- Vanwege het risico op neurologische toxiciteit wordt het besturen van een voertuig of het bedienen van machines afgeraden tot 48u na voltooiing van het opbouwschema of bij het ontstaan van neurologische tekenen.<sup>1,2</sup>

**Kostprijs:** tussen € 931 en € 4746 voor een flacon, afhankelijk van de sterkte, niet terugbetaald op 1 september 2023.

## Nieuwe sterktes

dolutegravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30 )


De combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine (Triumeq® , hoofdstuk 11.4.3.6) is nu beschikbaar in een lage sterkte (5/60/30 mg) voor de **behandeling van kinderen met HIV** en met een gewicht van 14 kg tot 25 kg.<sup>1</sup>

**Dosering:** 1 disp. tabl. p.d., op te lossen in water.

**Kostprijs:** € 271,83 voor 90 tabletten, terugbetaald in a ! op 1 september 2023.

## Terug op de markt

### dextromethorfan siroop 6,65 mg/5 ml (Vicks Droge Hoest® )


**Dextromethorfan** 6,65 mg/5 ml is terug op de markt (Vicks Droge Hoest® , hoofdstuk 4.2.1). Dit is de **laagste sterkte**, de andere specialiteiten zijn beschikbaar in sterktes van 7,5 tot 15 mg/5 ml. Het BCFI herinnert eraan dat hoest meestal geen medicamenteuze behandeling vereist en dat **de werkzaamheid van antitussiva onvoldoende onderbouwd is**. Antitussiva zijn **gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en **af te raden bij kinderen van 6 tot 12 jaar** (zie de aanbevelingen van het FAGG van april 2013).

**Dosering:** volwassene: tot 3 x p.d. 10 à 30 mg

**Kostprijs:** € 7,28 voor 180 ml, niet terugbetaald op 1 september 2023.

## Nieuwe indicaties

### empagliflozine (Jardiance® )

**Empagliflozine** (Jardiance® , hoofdstuk 5.1.8), een oraal antidiabeticum, kreeg een **nieuwe indicatie: chronische nierziekte, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes**.

Het is het 2<sup>e</sup> glicoflozine dat deze indicatie krijgt, na dapagliflozine. Beide glicoflozinen hebben ook hartfalen (al dan niet in de aanwezigheid van diabetes) als indicatie.

Empagliflozine werd beoordeeld in de EMPA-KIDNEY-studie (6609 deelnemers, 54% zonder diabetes, eGFR 20-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, of GFS 45-90 met een urinaire albumine/creatinine ratio >200 mg/g).

Toegevoegd aan een standaardbehandeling (in de meeste gevallen een ACE-inhibitor of een sartaan), was empagliflozine 10 mg/d **efficiënter dan placebo** op het primaire eindpunt **"progressie van de nierziekte of cardiovasculair overlijden"**: HR 0,72; 95% BI 0,64 tot 0,82. p<0,001). Gezien de resultaten werd de studie voortijdig stopgezet na een mediane follow-up van 2 jaar.

Deze studie **bevestigt de resultaten** die eerder werden vastgesteld met **andere glicoflozinen** bij nierinsufficiëntie (de DAPA-CKD-studie, besproken in de Folia van februari 2021, en de CREDENCE-studie, besproken in de Folia van oktober 2019), in het bijzonder wat betreft patiënten zonder diabetes, die beter vertegenwoordigd zijn in deze studie.

De positieve resultaten op de globale mortaliteit die werden verkregen met dapagliflozine (zie discussie Folia van februari 2021), werden in deze studie met empagliflozine daarentegen niet bevestigd.

Wat de veiligheid betreft, werden er in het kader van deze studie 6 gevallen van ketoacidose gemeld met empagliflozine, versus 0 in de placebogroep (tegenover 2 gevallen in de placebogroep en 0 gevallen in de dapagliflozinegroep in de studie over dapagliflozine).<sup>1-3</sup>

**De medicamenteuze behandeling van chronische nierziekte is één van de onderwerpen die aan bod zullen komen tijdens ons Symposium van dinsdag 3 oktober 2023** (meer informatie en inschrijven).

**Dosering:** 10 mg 1 keer p.d. (behandeling niet aanbevolen bij creatinineklaring < 20 ml/min)

**Kostprijs:** € 148,10 voor 100 tabletten, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023.

Empagliflozine wordt terugbetaald in a! bij type 2-diabetes (zie voorwaarden), en in b! bij hartfalen (zie voorwaarden).

### risankizumab inf. oploss. (Skyrizi® )

**Risankizumab** (Skyrizi® , hoofdstuk 12.3.2.2.8, oplossing voor intraveneus infuus, hospitaalgebruik), een

IL-23 inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie** matig tot ernstig actieve **ziekte van Crohn** bij volwassenen die refractair of intolerant zijn voor een standaardbehandeling of biologische behandeling, met een nieuwe sterkte van 600 mg, toe te dienen via infuus.

Het had als indicaties al bepaalde vormen van plaque psoriasis en gewrichtslijden. Bij die pathologieën wordt risankizumab 150 mg toegediend via subcutane injecties.<sup>1</sup>

De werkzaamheid van risankizumab werd onderzocht in 3 RCT's versus placebo: 2 studies van 12 weken onderzochten risankizumab als inductiebehandeling (ADVANCE, n=931 en MOTIVATE, n=618). Patiënten die reageerden op de inductiebehandeling werden opnieuw gerandomiseerd in een vervolgstudie van 52 weken (FORTIFY, n=542) die een onderhoudsbehandeling met risankizumab onderzocht. De opgenomen patiënten waren 16 tot 80 jaar oud en hadden al minstens 3 maanden matige tot ernstige ziekte van Crohn volgens de CDAI-score, met gemiddeld 4 keer stoelgang per dag en/of dagelijks buikpijn met een pijnscore  $\geq 2$ , en endoscopische tekenen van ontsteking. In ADVANCE werden patiënten opgenomen die intolerant of refractair waren voor een conventionele of biologische behandeling. In MOTIVATE werden alleen patiënten opgenomen die refractair waren voor een biologische behandeling. De primaire **eindpunten** voor de 3 studies waren **klinische remissie** en **endoscopische respons**.<sup>2-6</sup> In de 2 **studies naar inductiebehandeling** toonden 600 mg en 1200 mg risankizumab een **grotere werkzaamheid dan het placebo** op de primaire eindpunten, met een NNT tussen 4 en 6 voor alle vergelijkingen.<sup>2,4-6</sup>

In de onderhoudsstudie werden de patiënten die tijdens de inductiestudies hadden gereageerd op de behandeling, gerandomiseerd: ze kregen risankizumab 180 mg, risankizumab 360 mg of een placebo. Na 52 weken bleek risankizumab een betere werkzaamheid te hebben dan placebo om de klinische remissie en de endoscopische respons te behouden, met NNT's tussen 4 en 7. In de subgroepen van patiënten bij wie de conventionele en biologische behandeling niet werkzaam was, waren de resultaten daarentegen niet statistisch relevant.<sup>3-6</sup>

Risankizumab werd **niet vergeleken met andere biologische behandelingen** (ustekinumab of TNF-remmers).

**Kostprijs:** € 3112,12 voor een flacon, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023. Het wordt terugbetaald in b! bij plaque psoriasis (zie voorwaarden en formulieren).

### secukinumab (Cosentyx®)

**Secukinumab** (Cosentyx®, hoofdstuk 12.3.2.2.7, subcutane injectie), een IL-17 inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie hidradenitis suppurativa** bij volwassenen. Het had reeds als indicatie bepaalde vormen van plaque psoriasis en gewrichtslijden bij kinderen en volwassenen.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 970,39 voor 1 injectie, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023. Het wordt terugbetaald in b! bij plaque psoriasis en bepaalde vormen van gewrichtslijden (zie voorwaarden en formulieren).

## Terugbetalingen

### anifrolumab (Saphnelo®▼)

**Anifrolumab** (Saphnelo®▼, oplossing voor infusie, hospitaalgebruik), wordt **terugbetaald in b!** sinds 1 september 2023 voor de **behandeling, in combinatie, van systemische lupus erythematoses die onvoldoende onder controle is**. Daarbij moet voldaan zijn aan de volgende 3 criteria:

- onvoldoende reactie op of intolerantie voor deze 3 behandelingen: antimalariamiddelen en corticosteroiden en immunosuppressiva
- én criteria voor SELENA-SLEDAI- en BILAG-scores (zie hier voor meer details)
- én criteria voor de aanwezigheid van antinucleaire antilichamen en/of anti-dubbelstrengs(ds)DNA-antilichamen en/of een tekort aan complement C3 en/of C4.

Kostprijs: € 816, terugbetaald in b! op 1 september 2023.

### geconjugerd pneumokokkenvaccin (20-valent, Apexxnar®▼)

Het **20-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin** (PCV20, Apexxnar®▼) wordt sinds 1 september 2023 **terugbetaald in b!** bij **personen van 65 tot 80 jaar met een verhoogd risico op pneumokokkeninfectie** en minstens één van deze **comorbiditeiten**:

- chronisch hartfalen (NYHA-klasse II-IV),
- een chronische longaandoening (astma, COPD, pulmonaire fibrose, interstitiële of restrictieve longaandoening, gevolgen van longembool, mucoviscidose),
- actief roken,
- chronische leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score B en C),
- chronische nierinsufficiëntie (KDOQI-score 3-5),
- chronische neuromusculaire of neurologische aandoeningen met een verhoogd risico op aspiratie,
- diabetes.

Om in aanmerking te komen voor terugbetaling mag de patiënt niet eerder zijn gevaccineerd met een geconjugerd pneumokokkenvaccin. De patiënt mag wel gevaccineerd zijn met het 23-valent polysaccharidevaccin (PCV23), maar dan wel minstens 5 jaar geleden.

De **andere pneumokokkenvaccins** worden **niet terugbetaald** (situatie op 1 september 2023).

**1 dosis PCV20** is het voorkeurschema van de Hoge Gezondheidsraad voor de primovaccinatie tegen pneumokokken bij alle doelgroepen. Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is slechts partieel en enkel bewezen tegen de pneumokokkentypes aanwezig in de vaccins [zie Folia van november 2022 voor meer details].

Kostprijs: € 66,91, terugbetaald in b! op 1 september 2023 (remgeld: € 12,10; remgeld verhoogde tegemoetkoming: € 8,00). De vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” volstaat om terugbetaling te verkrijgen.

### Stopzettingen van commercialisatie

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

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

### atomoxetine 18 mg (Strattera®)

**De stopzetting van commercialisatie van atomoxetine** (Strattera®), dat wordt gebruikt door kinderen en volwassenen met ADHD, is gepland voor **1 oktober**.

Atomoxetine in een sterkte van 18 mg wordt al sinds september niet meer gecommmercialiseerd. Voor kinderen zijn de sterktes van 10 en 25 mg tijdelijk nog beschikbaar, net als de sterktes voor volwassenen. Op 1 oktober zouden alle sterktes verdwijnen.

De SKP vermeldt geen ontweningsverschijnselen bij een plotse stopzetting, maar raadt toch aan om het gebruik geleidelijk **af te bouwen**.<sup>1</sup> Indien nodig dient te worden overgestapt op een andere medicamenteuze behandeling, **in overleg met de specialist**.

### ibuprofen 200 mg granulaat voor drank (Spidifen® gran. 200 mg)

**Ibuprofen granulaat voor drank in een sterkte van 200 mg** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. De orale sterkte van 200 mg **bestaat nog** in de vorm van **tabletten en siroop**.

Bij koorts heeft paracetamol een beter veiligheidsprofiel dan ibuprofen. **Ibuprofen** wordt **afgeraden** indien er sprake is van een **risico op dehydratie** (ten gevolge van braken of diarree, vaak voorkomende

symptomen bij kinderen met koorts).

In de behandeling van acute nociceptieve somatische pijn vormen NSAID's de tweede stap, na paracetamol (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).


### mesalazine 1,2 gr (Mezavant®)

**Mesalazine** in een sterkte van **1,2 g**, gebruikt voor de behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. **Andere, zeer gelijkaardige sterktes zijn beschikbaar**.

### paracetamol rectaal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)

**Paracetamol voor rectaal gebruik** in een sterkte van **600 mg** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. De rectale vorm voor volwassenen **bestaat** nog in een sterkte van **500 mg** (zie paracetamolspecialiteiten). In de behandeling van pijn en koorts heeft paracetamol een gunstige risico-batenverhouding, zeker bij meer kwetsbare populaties (kinderen, zwangeren en ouderen) (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).

### fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium (Colowash®)

De specialiteit **Colowash®** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. Het was een combinatie van fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium in de vorm van tabletten, gebruikt voor de **darmvoorbereiding** voor een diagnostische procedure of een abdominale chirurgische ingreep. De **overblijvende specialiteit** op basis van fosfaat (Cleen Phospho-Soda® ) is een **oplossing (concentraat)** met een **andere sterkte** en kan worden gebruikt bij kinderen. Er zijn ook andere laxativa voor de darmvoorbereiding beschikbaar: macrogol, sulfaatlaxativa, contactlaxativa.

## Bronnen

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

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- CRAT, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lecrat.fr/>

## Specifieke bronnen

### atomoxetine

1 Strattera®- Samenvatting van de productkenmerken



## fedratinib

1 Inrebic®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## teclistamab

1 Tecvayli®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 14;64(1663):e196-7

## dolutegravir + abacavir + lamivudine

1 Triumeq®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

## empagliflozine

1 Jardiance®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Herrington G.H. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023; 388:117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

3 August. P. Chronic Kidney Disease-Another Step Forward. N Engl J Med 2023; 388:179-180. DOI: 10.1056/NEJMe2215286

## risankizumab

1 Skyrizi®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Geert D'Haens G. et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials, Lancet 2022; 399: 2015-2030.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673622004676?via%3Dihub>

3 Ferrante M. et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet 2022; 399 : 2031-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4

4 Daniel Oliver, Nicholas J. Talley. In active Crohn disease, risankizumab increased clinical remission and endoscopic response at 12 wk. Ann Intern Med.2022;175:JC114. [Epub 4 October 2022]. doi:10.7326/J22-0080

5 Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease  
NICE, NICE Technology appraisal guidance (2023 Jan 1)

6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Dec 26;64(1666):205-7

## secukinumab

1 Cosentyx®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Clomifeen: versterkte waarschuwing over visuele stoornissen

Clomifeen, een selectieve oestrogenreceptor-modulator, verhoogt door zijn anti-oestrogeen effect t.h.v. de hypothalamus, de frequentie van de pulsatieve secretie van GnRH (gonadoreline), met een tijdelijke verhoging van de concentraties van LH en FSH. De SKP vermeldt als indicatie de behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid resulterend uit functionele afwijkingen van de hypothalamus-hypofyse-as bij vrouwen met een zwangerschapswens.

**Visuele stoornissen** zijn een bekende bijwerking van clomifeen: de vorige SKP (vóór deze herziening) vermeldde reeds een aantal oculaire bijwerkingen (zoals wazig zicht, aanwezigheid van vlekken of flitsen, cataract, optische neuritis, glasvochtloslating, enz.)

Volgend op een **Europese herevaluatie** van de visuele ongewenste effecten met clomifeen werden de **waarschuwingen in de SKP en de bijsluiter versterkt. Zorgverleners werden hiervan op de hoogte gebracht via een DHPC in juni 2023 waarin het volgende werd gemeld:**

- Er zijn meldingen van nieuwe oculaire ongewenste effecten met clomifeen: **optische ischemische neuropathie, occlusie van de centrale retinale ader, netvliesloslating**. De DHPC vermeldt ook optische neuritis en loslating van het glasvocht, maar deze ongewenste effecten werden al vermeld in de Belgische SKP.
- Deze nieuwe bijwerkingen gingen in sommige gevallen gepaard met omkeerbare of **definitieve/onomkeerbare, gedeeltelijke of volledige visuele beperking (blindheid)**, inclusief na stopzetting van clomifeen.
- Een **verhoogde dosering of een langere behandelingsduur** lijkt een groter risico te geven op onomkeerbare visuele stoornissen.
- Aan het begin van de behandeling moet men de patiënt verwittigen om **onmiddellijk te stoppen** met clomifeen en de arts te raadplegen wanneer zich ongebruikelijke visuele symptomen voordoen.
- Bij patiënten die visuele stoornissen ervaren, is een **volledig oftalmologisch onderzoek** vereist en de behandeling moet definitief worden stopgezet als er geen andere oorzaak van de visuele stoornissen is vastgesteld.
- Clomifeen **mag niet worden gebruikt in geval van een voorgeschiedenis van visuele stoornissen gerelateerd aan het gebruik van clomifeen** (vorige of huidige behandelingen).

Zoals vermeld in de SKP, kunnen deze visuele stoornissen de **rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden**.

### Specialiteitsnamen:

- Clomifeen: Clomid® (zie Repertorium)

#### Colofon

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

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

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

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

#### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.