

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI
2024****FOCUS****Wat is de winst van semaglutide op klinische eindpunten bij patiënten met obesitas zonder diabetes?**

De SELECT-studie toont een winst van semaglutide-injectie op het optreden van cardiovasculaire events bij patiënten met obesitas zonder diabetes maar met cardiovasculaire antecedenten. Er blijft bezorgdheid bestaan over bepaalde ongewenste effecten en de hoge kostprijs. Ook is de optimale duur van de behandeling nog onduidelijk.

Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva (update 2024)

In deze tekst worden handvaten aangereikt en concrete schema's voorgesteld voor de afbouw van frequent gebruikte antidepressiva in de eerste lijn, rekening houdend met de Belgische context. Dit artikel vervangt onze tekst in Folia juni 2022.

Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers

Met de commercialisering van Abrysvo® is er een 2^{de} RSV-vaccin voor de vaccinatie van 60-plussers in België. De vaccins geven bescherming tegen RSV-ziekte, maar belangrijke gegevens ontbreken, onder andere over bescherming bij personen met het hoogste risico van ernstige ziekte. De vaccins zijn duur en worden niet terugbetaald.

Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder

Abrysvo® is het eerste RSV-vaccin bestemd voor de bescherming van zuigelingen via vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap. De vaccinatie beschermt de zuigeling tegen symptomatische RSV-infectie, maar belangrijke vragen blijven onbeantwoord en de veiligheid moet beter worden gedocumenteerd.

NIEUWS**Informatiecampagne 2024 over nucleaire risico's en de distributie van jodiumtabletten**

Op 22 januari 2024 start de informatiecampagne over nucleaire risico's. Alle jodiumtabletten uit 2010 zullen worden omgeruild voor tabletten uit 2017.

Het Repertorium "editie 2024": update van een eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd

Een eerste reeks hoofdstukken van de "editie 2024" van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is op dit moment afgewerkt en online geplaatst. In dit artikel vermelden we de belangrijkste nieuwigheden.

Dankwoord aan de experts

Bij de voorbereiding van de Folia-artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan de experts die in 2023 hun commentaren zonden.

AUDITORIUM**Nieuwe e-learning: observationele studies**

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen het RSV-virus (Abrysvo®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- pasireotide (Signifor®)
- roxadustat (Evrenzo®▼)
- vutrisiran (Amvuttra®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- polatuzumab vedotine (Polivy®▼)

Nieuwe indicaties

- relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- clorofeen (Neo-Sabenyl®)
- zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®)

Terugbetalingen

- aciclovir (Aciclovir®AB)
- insuline glargine (Abasaglar®)
- interferon alfa-2a (Pegasys®)

Focus

Wat is de winst van semaglutide op klinische eindpunten bij patiënten met obesitas zonder diabetes?

De SELECT-studie, waarin de cardiovasculaire effecten werden geëvalueerd van semaglutide-injectie in een dosis van 2,4 mg/week bij patiënten met obesitas zonder diabetes maar met cardiovasculaire antecedenten, is gepubliceerd. De patiënten die deelnamen aan deze studie waren voornamelijk blank, mannelijk en hadden een gemiddelde BMI van 33 kg/m². De resultaten laten een matig voordeel zien: door ongeveer 66 patiënten iets langer dan 3 jaar te behandelen, kan één majeur cardiovasculair event (myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire mortaliteit) worden voorkomen.

Zeldzame maar ernstige ongewenste effecten van GLP-1-analogen (pancreatitis, darmobstructie, gastroparese, suïcidegedachten) geven reden tot bezorgdheid. Semaglutide-injectie, in de formulering en dosis (2,4 mg/week) bedoeld voor de behandeling van obesitas (specialiteitsnaam Wegovy®), is nog steeds niet beschikbaar in ons land.

Het BCFI is van mening dat de verwachte voordelen moeten worden afgewogen tegen de risico's en de kosten van de behandeling, met name in het kader van mogelijk grootschalig gebruik. De cardiovasculaire winst van semaglutide in de behandeling van obesitas is momenteel alleen aangetoond bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, dus in secundaire preventie. De optimale duur van de behandeling moet nog worden bepaald.

Zoals aangekondigd in onze Folia van april 2023 over semaglutide bij obesitas zonder diabetes, komen we terug op de onlangs gepubliceerde resultaten van de SELECT-studie. De SELECT-studie evalueerde de effecten van semaglutide-injectie op klinische eindpunten bij patiënten met obesitas zonder diabetes.

SELECT-studie: naar de resultaten werd uitgekeken

De SELECT-studie¹ is een gerandomiseerde, multicentrische en dubbelblinde studie, gesponsord door de producent van semaglutide. De studie evalueerde semaglutide-injectie in een dosis van 2,4 mg/week, vergeleken met placebo, op een primair eindpunt van majeure cardiovasculaire events (*Major Adverse Cardiac Events* of MACE, bestaande uit niet-fatale CVA's, niet-fatale myocardinfarcten en cardiovasculaire mortaliteit). Aan de studie deden ongeveer 17 500 patiënten mee van 45 jaar of ouder, met een BMI ≥ 27 kg/m² en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten (myocardinfarct, ischemisch CVA en/of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden).

Na een gemiddelde follow-up van 40 maanden werd een **significant lagere incidentie van het gecombineerde primaire eindpunt** vastgesteld: 6,5% in de semaglutidegroep versus 8% in de placebogroep. De hazard ratio (HR) voor dit primaire eindpunt was 0,80 (met een 95%-BI van 0,72 tot 0,90; $p < 0,001$). Wat de veiligheid betreft, waren er **meer stopzettingen van de behandeling als gevolg van ongewenste effecten**, voornamelijk van gastro-intestinale aard (vooral nausea en braken) in de semaglutidegroep vergeleken met placebo (16,6% versus 8,2%; $p < 0,001$).

Enkele bedenkingen

Significante winst op cardiovasculaire events in secundaire preventie bij obesitas zonder diabetes

Met semaglutide is een substantiële winst op het gewicht aangetoond bij patiënten met obesitas met of zonder diabetes (zie Folia april 2023). De hier besproken SELECT-studie¹ laat bovendien een cardiovasculaire winst zien van semaglutide in een dosis van 2,4 mg/week bij patiënten zonder diabetes, met een gemiddelde BMI van 33 kg/m², die overwegend blank (84%) en man (72%) waren, en die bij de start van de studie een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten hadden. Het gaat dus om een studie in **secundaire preventie**.

In absolute termen is de risicovermindering voor het gecombineerde primaire cardiovasculaire eindpunt van de orde van 1,5%, wat overeenkomt met een **NNT van 66 over een periode van ongeveer 3 jaar** (om één geval van CVA, myocardinfarct of cardiovasculaire mortaliteit te voorkomen). Die winst kan als matig worden omschreven en moet worden afgewogen tegen de veiligheid en de kosten van de behandeling. Uit deze resultaten kunnen we ook geen winst afleiden van semaglutide-injectie bij de behandeling van obesitas in primaire cardiovasculaire preventie, of met lagere dosissen semaglutide. Opgemerkt moet worden dat in de cardiovasculaire veiligheidsstudie SUSTAIN-6², uitgevoerd bij type 2-diabetespatiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten of met een zeer hoog cardiovasculair risico, semaglutide-injectie een winst van dezelfde grootteorde liet zien op MACE (zie Folia mei 2019).

De gebruiksveiligheid moet worden verduidelijkt, vooral in de context van mogelijk grootschalig gebruik.

In verschillende publicaties is bezorgdheid geuit over zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten.

- Een retrospectieve analyse van Amerikaanse gezondheidsdatabases³ vergeleek het optreden van verschillende ernstige gastro-

intestinale events (galwegaandoeningen, pancreatitis, darmobstructie en gastroparese) **bij niet-diabetische patiënten** en nieuwe gebruikers van GLP-1-analogen (ten opzichte van de associatie naltrexon/bupropion, een andere behandeling tegen obesitas). De meeste gegevens over GLP-1-analogen (bijna 90% van de cohort) hebben betrekking op liraglutide, dat al langer dan semaglutide op de markt is voor de behandeling van obesitas. De groep die een GLP-1-analoog kreeg, had **een 9 keer groter risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis, een 4 keer groter risico op darmobstructie en een 3 keer groter risico op gastroparese**, vergeleken met de groep die de associatie naltrexon/bupropion kreeg⁴. De absolute risico's blijven klein ($\leq 1\%$ in de groep die een GLP-1-analoog kreeg), maar het grootschalig gebruik van deze behandelingen betekent dat een groot aantal mensen deze ongewenste effecten zal ondervinden.

- **Gastroparese** is ook een bron van bezorgdheid onder Amerikaanse anesthesisten⁴, vanwege meldingen van longaspiratie bij patiënten die GLP-1-analogen gebruiken, ondanks het naleven van de gebruikelijke instructies rond het preoperatief vasten.
- Tot slot, naar aanleiding van een signaal bij gebruikers van liraglutide en semaglutide, evalueert het PRAC van het EMA momenteel het **risico op zelfdodingsgedachten en zelfverwonding** met GLP-1-analogen.

En tegen welke prijs?

Wegovy® is nog niet op de markt in België, maar wel bij onze bureaus in Nederland, voor een jaarlijkse kostprijs van ongeveer € 4 400.

Conclusie

Het BCFI is van mening dat de winst van semaglutide-injectie op gewichtsverlies en op het risico van cardiovasculaire events bij patiënten met obesitas, al dan niet met diabetes, positief is. Met de SELECT-studie wordt voor het eerst (met sterke eindpunten) klinische winst aangetoond van een molecule bestemd voor de behandeling van obesitas. De cardiovasculaire winst die in de SELECT-studie werd aangetoond, betreft echter alleen secundaire cardiovasculaire preventie en het absolute effect van de behandeling is matig (NNT 66 voor 40 maanden). In het kader van grootschalig gebruik moeten de ongewenste effecten, hoe zeldzaam ook, zorgvuldig worden gemonitord. De klinische winst in primaire preventie en de optimale duur van de behandeling moeten nog worden vastgesteld. In primaire preventie is de winst in het algemeen minder duidelijk en zijn de NNT's veel groter. Wat de duur van de behandeling betreft, vanaf welk gewichtsverlies weegt de verbetering van het risicoprofiel van de patiënt niet meer op tegen de risico's van de behandeling? Ook de kosten van de behandeling dienen in aanmerking te worden genomen, zowel voor de patiënt als (bij een eventuele terugbetaling) voor de maatschappij. Tot slot mag de hier beschreven winst van semaglutide niet doen vergeten hoe belangrijk gezonde leefgewoonten zijn: de bekende voordelen ervan gaan immers verder dan enkel het behoud van een optimaal gezond gewicht.

Bronnen

1 Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Nov 11. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub ahead of print. PMID: 37952131.

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

3 Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 2023 Nov 14;330(18):1795-1797. doi: 10.1001/jama.2023.19574. PMID: 37796527; PMCID: PMC10557026.

4 Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA*. 2023 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2023.16620. Epub ahead of print. PMID: 37966850.

Focus

Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva (update 2024)

Dit artikel vervangt onze tekst die verscheen in de Folia van juni 2022. Het artikel werd aangevuld met informatie over de **afbouw van tricyclische antidepressiva (TCA's), MAO-inhibitoren en overige antidepressiva** (agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon, vortioxetine), dit naar aanleiding van de publicatie van het Multidisciplinair document "Afbouw overige antidepressiva" (samengesteld door o.a. het Nederlandse KNMP en NHG, zie referentie 14) in mei 2023.

Alle antidepressiva kunnen bij het stoppen of onderbreken onttrekkingsverschijnselen veroorzaken. Recente gegevens tonen dat onttrekkingsverschijnselen frequenter optreden en bij sommige patiënten ernstiger zijn en langer aanhouden dan voorheen gedacht. Het hoofddoel van (traag) afbouwen is het vermijden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen. Goede onderbouwing over de optimale manier van afbouwen (duur van de afbouwperiode, snelheid van afbouwen en dosisvermindering per stap) ontbreekt echter. Toch is het mogelijk om enkele handvaten aan te reiken. Bij sommige patiënten kan het noodzakelijk zijn om het antidepressivum af te bouwen over meerdere weken tot maanden. Centraal in het afbouwproces staat de gedeelde besluitvorming tussen arts en patiënt, de regelmatige opvolging door de arts en, indien nodig, psychologische ondersteuning.

Komen in dit artikel aan bod :

- [Enkele inleidende aandachtspunten](#)

- [Algemene principes van afbouw](#)

- [De onttrekkingsverschijnselen: symptomen, duur, onttrekkingsverschijnselen versus terugval en risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen](#)

- [Goed gebruik van de afbouwschema's die in dit artikel worden voorgesteld](#)

- [Concrete afbouwschema's:](#)

- de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) [citalopram](#), [escitalopram](#), [fluoxetine](#), [fluvoxamine](#), [paroxetine](#) et [sertraline](#) ;

- de serotonine- en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) [duloxetine](#) et [venlafaxine](#) ;

- de tricyclische antidepressiva (TCA's) [amitriptyline](#), [clomipramine](#), [dosulepine](#), [nortriptyline](#) ;

- diverse antidepressiva: [agomelatine](#), [bupropion](#), [mianserine](#), [mirtazapine](#), [trazodon](#), [vortioxetine](#).

Enkele inleidende aandachtspunten

- **Personen verschillen onderling sterk in hun gevoeligheid voor het ervaren van onttrekkingsverschijnselen.** Terwijl voor sommige patiënten het stoppen zonder problemen verloopt, lukt het voor anderen niet om hun antidepressivum te stoppen ondanks een trage afbouw.¹ Ongewenste effecten van antidepressiva zoals seksuele disfunctie, emotionele afvlakking en gewichtstoename kunnen een sterke motivatie zijn om af te bouwen, maar patiënten moeten er zich van bewust zijn dat sommige (bijvoorbeeld de seksuele stoornissen, zie Folia maart 2020) soms persisteren na stoppen.¹
- **Alle antidepressiva** kunnen bij stoppen of onderbreken van de behandeling onttrekkingsverschijnselen uitlokken, en **men erkent dat onttrekkingsverschijnselen frequenter optreden en bij sommige patiënten ernstiger en langduriger zijn dan voorheen werd gedacht.**^{2,3}
- Onttrekkingsverschijnselen worden vaak **niet herkend** en de symptomen worden soms **verward met terugval** in een depressie.
- Er is een **gebrek aan onderbouwing over de optimale manier van afbouwen van antidepressiva**, en *evidence-based* aanbevelingen daarover zijn voorlopig niet mogelijk.^{1,4,5}
- Afbouwen van antidepressiva bij bipolaire stoornis is complex en vraagt specialistisch advies. Dit valt buiten het kader van dit artikel.

Algemene principes van afbouw

Het gebrek aan onderbouwing voor de beste manier van afbouwen maakt dat **de optimale duur van de afbouwperiode, de optimale snelheid van afbouwen en de optimale dosisvermindering per stap niet gekend zijn.** Toch kunnen enkele algemene handvaten worden aangereikt.

- **Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*)** tussen patiënt en arts is de beste manier om te komen tot gedragen beslissingen bij het afbouwen.
 - Het is belangrijk de patiënt vooraf (ook reeds bij de start van het antidepressivum) in te lichten over mogelijk optredende onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen of onderbreken van de behandeling.

- Het is ook belangrijk de patiënt regelmatig op te volgen, en een goede begeleiding te verzekeren tijdens en na het afbouwproces, met regelmatig overleg en contact.⁵⁻⁸
- Er is beperkte evidentie dat ondersteunende cognitieve therapie het succes op stoppen verhoogt.^{4,9}
- **Het hoofddoel van een (trage) afbouw is het vermijden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen.**
 - Een periode korter dan 14 dagen mag niet beschouwd worden als een geleidelijke afbouw: uit studies komt inderdaad naar voren dat onttrekkingsverschijnselen even frequent optreden wanneer wordt afgebouwd in minder dan 14 dagen dan wanneer abrupt wordt gestopt. Ook blijkt dat het risico van onttrekkingsverschijnselen afneemt **wanneer meer geleidelijk wordt afgebouwd**.^{1,5,10} Observatieve studies suggereren dat het risico van onttrekkingsverschijnselen vermindert wanneer **traag wordt afgebouwd**, over meerdere weken tot maanden en tot doseringen die veel lager liggen dan de gebruikelijke dosering bij depressie alvorens volledig te stoppen: deze studies geven argumenten voor het principe van **“stop slow as you go low”**.¹⁰
 - Indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, **kan de dosis, na overleg met de patiënt, teruggebracht worden naar de vorige dosis waarbij er geen klachten waren**. Deze dosis wordt een tijdje aangehouden. Eens de onttrekkingsverschijnselen verdwenen zijn, kan men kiezen voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen).⁵
 - **Afbouwschema's met inname van het antidepressivum om de andere dag (1 dag wel, 1 dag niet) zijn af te raden.**⁵

Onttrekkingsverschijnselen

Symptomen

- De onttrekkingsverschijnselen bij plots of te snel stoppen van antidepressiva (SSRI's en SNRI's, maar ook bij de andere antidepressiva) kunnen zeer divers zijn.
- **SSRI's en SNRI's**: frequent voorkomende onttrekkingsverschijnselen zijn griepachtige verschijnselen, slaapstoornissen, misselijkheid, evenwichtsproblemen, sensorische symptomen en psychische klachten (bv. angst, somberheid, prikkelbaarheid) (zie ook “+ meer info”).^{5,10}
- **TCA's**: de onttrekkingsverschijnselen lijken op die bij SSRI's en SNRI's, maar sensorische symptomen en evenwichtsproblemen zijn minder frequent met de TCA's (zie ook “+ meer info”¹⁴
- De **niet-selectieve, irreversibele MAO-inhibitoren** lijken bij plots stoppen over het algemeen meer ernstige klachten te geven dan andere antidepressiva.¹⁴ Voor de **reversibele MAO-remmer moclobemide** werd geen informatie gevonden.¹⁴
- In case-reports zijn met **bupropion, mirtazapine en trazodon** de typische onttrekkingsverschijnselen (zie “+ meer info”) beschreven.
- Voor **mianserine** zijn paniekaanvallen en epilepsie-aanvallen beschreven bij plots stoppen.¹⁴
- Voor **agomelatine** en **vortioxetine** vonden de auteurs van het Multidisciplinair document “Afbouw overige antidepressiva”¹⁴ geen signalen van onttrekkingsverschijnselen. Farmacovigilantiegegevens tonen ook voor vortioxetine een risico van onttrekkingsverschijnselen na plots stoppen [zie Folia december 2023]. Met agomelatine zijn er enkele meldingen in de farmacovigilantiedatabank van de Wereldgezondheidsorganisatie (*Vigibase*).¹⁵

Duur

De cijfers over de duur van onttrekkingsverschijnselen lopen uiteen. Bij sommige patiënten duren ze hooguit enkele weken, maar, zoals hierboven vermeld, kunnen ze bij een aantal patiënten meerdere maanden aanhouden.

Onttrekkingsverschijnselen versus terugval

Onttrekkingsverschijnselen in de vorm van psychische klachten worden soms ten onrechte geïnterpreteerd als een terugval van de depressie of de angststoornis. Het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en een terugval is van belang, maar niet altijd eenvoudig. Toch zijn er enkele criteria die kunnen helpen om het onderscheid te maken.^{5,10,13}

- **Snelheid van optreden**: onttrekkingsverschijnselen ontstaan meestal binnen een paar dagen na stoppen of dosisverlaging van het antidepressivum, eerder zelden na meer dan 1 week. Een terugval van depressie daarentegen treedt typisch minstens 2 à 3 weken na het stoppen van het antidepressivum op, met een geleidelijke verergering van de symptomen van depressie.
- **Snelheid van verdwijnen bij herstarten van het antidepressivum** : onttrekkingsverschijnselen verdwijnen binnen enkele dagen (meestal binnen de 24 uur) als de medicatie (of de voorgaande dosis) wordt herstart.
- **Aard van de symptomen**: typische onttrekkingsverschijnselen zoals duizeligheid, nausea en shockachtige gewaarwordingen verschillen van de symptomen van depressie of angst.

Risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen

SSRI's en SNRI's

In onze geraadpleegde bronnen worden een aantal risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen gedefinieerd. Wij baseren ons in dit Folia-artikel op de afbouwschema's in het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"⁵ dat schema's voorstelt in functie van de aanwezigheid of afwezigheid van factoren die consistent in de literatuur worden vermeld als risicofactor (hierna "consistente risicofactoren" genoemd), met een veel tragere afbouw in aanwezigheid van consistente risicofactoren. De auteurs van het Multidisciplinaire document benadrukken evenwel dat er onvoldoende onderbouwing is om aan te geven hoe sterk de gedefinieerde risicofactoren – ook de consistent gerapporteerde - verband houden met het optreden van onttrekkingsverschijnselen.

- **Consistente risicofactoren, zoals gedefinieerd in het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's", zijn :**
 - antecedenten van optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het missen van een dosis, therapie-ontrouw of een drug-holiday ;
 - eerdere mislukte stoppogingen ;
 - gebruik tijdens de behandelingsfase van hogere doseringen dan de gebruikelijke dosering bij depressie
- Het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's" definieert ook een aantal factoren die in de literatuur wisselend en inconsistent gerapporteerd worden als risicofactor (zie + **meer info**). Op individuele basis kan beslist worden om ook in aanwezigheid van deze risicofactoren trager af te bouwen.

TCA's, MAO-inhibitoren en diverse antidepressiva¹⁴

- De auteurs van het Multidisciplinair document "Afbouwen Overige Antidepressiva" vonden onvoldoende bewijs om klinische relevante risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen aan te wijzen.
- Toch definiëren de auteurs - in lijn met de risicofactoren voor SSRI's en SNRI's - volgende **mogelijke risicofactoren voor TCA's, MAO-remmers en de diverse antidepressiva agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon, vortioxetine:**
 - antecedenten van optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het missen van een dosis, therapie-ontrouw of een drug-holiday) ;
 - eerdere mislukte stoppogingen.
- Er zijn onvoldoende gegevens om "hogere dosis" als risicofactor voor deze antidepressiva aan te nemen.

Goed gebruik van de afbouwschema's die in dit artikel worden voorgesteld

1. SSRI's en SNRI's

Concrete afbouwschema's worden voorgesteld voor de SSRI's citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline, en voor de SNRI's duloxetine en venlafaxine. Enkele commentaren bij de schema's.

- De afbouwschema's voor de **SSRI's** en de **SNRI's** zijn gebaseerd op de schema's aangereikt in het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"⁵, met enerzijds schema's "**in afwezigheid van consistente risicofactoren**" en anderzijds veel tragere schema's "**in aanwezigheid van consistente risicofactoren**". In het Multidisciplinair document worden voor de verschillende afbouwstappen soms tijdsintervallen voorgesteld (bv. "gedurende 2 à 4 weken"). Het BCFI kiest in dat geval steeds voor het meest voorzichtige en dus langste tijdsinterval (in het voorbeeld dus "gedurende 4 weken").
- Indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, **geldt altijd dat** de dosis, na overleg met de patiënt, tijdelijk kan verhoogd worden naar de dosis waarbij er geen klachten waren. Er kan dan beslist worden om trager af te bouwen (qua tempo en/of qua doseringsstappen). Wanneer wisselend en inconsistent gerapporteerde risicofactoren aanwezig zijn, kan dadelijk beslist worden om trager af te bouwen.
- **Over de "Afbouwschema's vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering"**
 - Wanneer de patiënt bij het begin van de afbouw op een **hogere dosering staat dan gebruikelijk bij depressie**, wordt aanbevolen om in een periode van minimaal 4 weken af te bouwen tot de gebruikelijke dosering (concrete afbouwstappen worden niet gegeven). Deze dosering wordt dan ten minste 2 weken aangehouden. Voor de verdere afbouw wordt het trage afbouwschema ("in aanwezigheid van consistente risicofactoren") aanbevolen. In overleg met de patiënt, en wanneer hij/zij eventuele onttrekkingsverschijnselen accepteert, kan toch gekozen worden voor het snellere afbouwschema ("in afwezigheid van consistente risicofactoren").
- **Over de "Afbouwschema's in afwezigheid van consistente risicofactoren"**

- Volgens het Multidisciplinair document zijn in afwezigheid van consistente risicofactoren in het algemeen lichte onttrekkingsverschijnselen te verwachten.
- Globaal gezien komt het er in dit afbouwschema op neer dat de dosis wordt gehalveerd en na een periode van 4 weken wordt gestopt; voor fluoxetine wordt – gezien zijn zeer lange halfwaardetijd – geen halveringsstap voorzien. Het afbouwschema start telkens aan de gebruikelijke dosering bij depressie.
- In de **Belgische situatie** is afbouw mogelijk met commercieel beschikbare preparaten.
- **Over de “Afbouwschema’s in aanwezigheid van consistente risicofactoren”**
 - Volgens het Multidisciplinair document neemt in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren de kans op onttrekkingsverschijnselen toe.
 - In dit afbouwschema wordt een trage afbouw aanbevolen, met stappen van 1 week. De auteurs huldigen op deze manier het hierboven vermelde **“stop slow as you go low”** en hun voorgestelde afbouwdoseringen benaderen een daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap. Voor fluoxetine voorziet het Multidisciplinair document – omwille van zijn zeer lange halfwaardetijd - geen dosisreductie alvorens volledig te stoppen [nota van de redactie van het BCFI: vanuit het voorzichtigheidsprincipe is een dosishalvering te overwegen alvorens fluoxetine volledig te stoppen].
 - Het afbouwschema start telkens aan de gebruikelijke dosering bij depressie. Bij patiënten die aan het begin van de afbouw op een hogere dosis staan dan gebruikelijk bij depressie wordt aanbevolen om in een periode van minimaal 4 weken af te bouwen tot de gebruikelijke dosering (zie hoger).
 - **In de Belgische situatie zijn** voor de zeer lage doseringen **magistrale preparaten** nodig. Er wordt best **vooraf met de apotheker** besproken wat de meest haalbare (en meest economische) opties zijn).

2. TCA's

- Het Multidisciplinair document “Afbouwen overige antidepressiva”¹⁴ beveelt aan om TCA's af te bouwen met **doserverlagingen van 25 mg per stap, in stappen van ≥ 2 weken**: zie telkens **“Afbouwschema in afwezigheid van risicofactoren”**. We vertrekken van de maximale dosering in het Repertorium, tenzij het aantal tabletten dat een patiënt zou moeten nemen om tot aan die maximale dagdosis te geraken niet realistisch is.
- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft of indien risicofactoren (zie hoger) aanwezig zijn, kan een tragere afbouw gewenst kan zijn, met een extra laatste stap van 25 mg per dag naar 10 mg per dag gedurende 2 tot 4 weken: zie telkens **“Afbouwschema in aanwezigheid van risicofactoren”**. Als onttrekkingsverschijnselen optreden bij afbouwstappen van 25 mg per stap kunnen ook tussenliggende stappen worden gemaakt met 10 mg tabletten.¹⁴
- Wanneer in het Multidisciplinair document het tijdsinterval “2 tot 4 weken ” wordt voorgesteld, kiest het BCFI voor het meest voorzichtige en dus langste tijdsinterval (in het voorbeeld dus “gedurende 4 weken”).
- Indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, **geldt altijd dat** de dosis, na overleg met de patiënt, tijdelijk kan verhoogd worden naar de dosis waarbij er geen klachten waren. Er kan dan beslist worden om trager af te bouwen (qua tempo en/of qua doseringsstappen), eventueel met gebruik van magistrale bereidingen.

3. MAO-inhibitoren

- Het Multidisciplinair document “Afbouwen overige antidepressiva”¹⁴ beveelt aan om voor het afbouwen van MAO-inhibitoren de patiënt door te verwijzen naar een psychiater.
 - Als afbouwschema voor **fenelzine** wordt aanbevolen de dosis te verlagen **met 15 mg in stappen van ≥ 2 weken** (eventueel met gebruik van kleinere doseringseenheden op het einde van de afbouw). Als snellere stopzetting noodzakelijk of wenselijk is, moet de patiënt nauwlettender worden opgevolgd.
 - Voor **moclobemide** worden er geen concrete adviezen gegeven.

4. Overige antidepressiva

- Het Multidisciplinair document “Afbouwen overige antidepressiva”¹⁴ stelt dat voor de overige antidepressiva (**agomelatine***, **bupropion**, **mianserine**, **mirtazapine**, **trazodon**, **vortioxetine**) een geleidelijke afbouw gewenst is indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft of indien risicofactoren (zie hoger) aanwezig zijn. Zie **hieronder voor concrete afbouwschema's**.¹⁴ We vertrekken van de maximale dosering in het Repertorium. Wanneer in het Multidisciplinair document het tijdsinterval “gedurende 2 à 4 weken” wordt voorgesteld, kiest het BCFI voor het meest voorzichtige en dus langste tijdsinterval (in het voorbeeld dus “gedurende 4 weken”). [*De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden.]
- In afwezigheid van risicofactoren en wanneer snelle stopzetting de voorkeur heeft, kan eventueel toch geprobeerd worden om

deze antidepressiva abrupt te stoppen.¹⁵ Voor bupropion en trazodon beveelt het Multidisciplinaire document voorzichtigshalve aan om ook bij deze patiënten af te bouwen, bv. in wekelijkse stappen.

- Indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, **geldt altijd dat** de dosis, na overleg met de patiënt, tijdelijk kan verhoogd worden naar de dosis waarbij er geen klachten waren. Er kan dan beslist worden om trager af te bouwen (qua tempo en/of qua doseringsstappen), eventueel met gebruik van magistrale bereidingen.

Concrete afbouwschema's

SSRI's en SNRI's

Citalopram

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|---|
| > 20 | ↓ à naar 20 mg over ≥ 4 weken | 20 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 20 | 10 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| 20 | 10 mg ged. 1 week | 6 mg ged. 1 week | 4 mg ged. 1 week | 3 mg ged. 1 week | 2 mg ged. 1 week | 1 mg ged. 1 week | 0,5 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 20mg-, 30mg- en 40mg-tabletten citalopram. Alle tabletten zijn deelbaar.
- Citalopram in een sterkte van 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4 mg en 6 mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Escitalopram

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| > 10 | ↓ naar 10 mg over ≥ 4 weken | 10 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|-------------------|--------|
| 10 | 5 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 10 | 5 mg ged. 1 week | 3 mg ged. 1 week | 2 mg ged. 1 week | 1,5 mg ged. 1 week | 1 mg ged. 1 week | 0,5 mg ged. 1 week | 0,25 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 5mg-, 10mg-, 15mg- en 20mg-tabletten escitalopram. Alle tabletten zijn deelbaar, met uitzondering van de 5mg-tabletten.
- Escitalopram in een sterkte van 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2mg en 3mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Fluoxetine

Fluoxetine is een uitzondering binnen de SSRI's: omwille van zijn lange halfwaardetijd is de kans op onttrekkingsverschijnselen kleiner, waardoor sneller kan afgebouwd worden.

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|------------------------|---|
| > 20 | 20 mg ged. 2 à 4 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 |
|------------------------|--------|
| 20 | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 20 | 10 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 20mg-harde caps fluoxetine.

Fluvoxamine

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|---|
| > 100 | ↓ 100 mg over ≥ 4 weken | 100 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 100 | 50 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------|
| 100 | 50 mg ged. 1 week | 30 mg ged. 1 week | 20 mg ged. 1 week | 15 mg ged. 1 week | 10 mg ged. 1 week | 5 mg ged. 1 week | 2,5 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 100mg-tabletten fluvoxamine. De tabletten zijn deelbaar.
- Fluvoxamine in een sterkte van 2,5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg en 30mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Paroxetine

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|------------------------|----------------------|---|
| > 20 | ↓ 20 mg over ≥ 4 weken | 20 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 20 | 10 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|--------|
| 20 | 10 mg ged. 1 week | 7 mg ged. 1 week | 5 mg ged. 1 week | 3 mg ged. 1 week | 2 mg ged. 1 week | 1 mg ged. 1 week | 0,5 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 20mg-, 30mg- en 40mg-tabletten. Alle tabletten zijn deelbaar.
- Paroxetine in een sterkte van 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 5mg en 7mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Sertraline

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|------------------------|----------------------|---|
| > 50 | ↓ 50 mg over ≥ 4 weken | 50 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 50 | 25 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 50 | 25 mg ged. 1 week | 15 mg ged. 1 week | 10 mg ged. 1 week | 7,5 mg ged. 1 week | 5 mg ged. 1 week | 2,5 mg ged. 1 week | 1,25 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 50mg- en 100mg-tabletten sertraline. Alle 50mg- en sommige

100mg-tabletten zijn deelbaar.

- Sertraline in een sterkte van 1,25mg, 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg en 15mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Duloxetine

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|------------------------|----------------------|---|
| > 60 | ↓ 60 mg over ≥ 4 weken | 60 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 60 | 30 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| 60 | 30 mg ged. 1 week | 15 mg ged. 1 week | 10 mg ged. 1 week | 6 mg ged. 1 week | 4 mg ged. 1 week | 2 mg ged. 1 week | 1 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 30mg- en 60mg-maagsapresistente capsules duloxetine. Deze zijn **niet** deelbaar.
- Duloxetine in een sterkte van 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, 10mg en 15mg is niet commercieel beschikbaar. **Let op:** het verwerken van de specialiteiten in een magistrale bereiding is problematisch omdat zo het maagsapresistente karakter verloren gaat.

Venlafaxine

1. Afbouwschema vanuit hoge dosering naar de gebruikelijke dosering

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|------------------------|----------------------|---|
| > 75 | ↓ 75 mg over ≥ 4 weken | 75 mg ged. ≥ 2 weken | Ga naar "Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren" |

2. Afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|----------------------|--------|
| 75 | 37,5 mg ged. 4 weken | Stop |

3. Afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 | Stap 9 |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| 75 | 37,5 mg ged. 1 week | 20 mg ged. 1 week | 12 mg ged. 1 week | 7 mg ged. 1 week | 5 mg ged. 1 week | 3 mg ged. 1 week | 2 mg ged. 1 week | 1 mg ged. 1 week | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 37,5mg-, 75mg, 150mg en 225mg-capsules met verlengde afgifte venlafaxine. Deze zijn **niet** deelbaar.

- Venlafaxine in een sterkte van 1mg, 2mg, 3mg, 5mg, 7mg, 12mg en 20mg is niet commercieel beschikbaar. **Let op:** het verwerken van de specialiteiten in een magistrale bereiding is problematisch omdat zo de vertraagde vrijstelling verloren gaat. *Off-label* worden voor venlafaxine soms de micropellets uit de capsule gehaald, verdeeld en gehercapsuleerd. Het Multidisciplinair document zegt hierover: “De capsules mogen wel open worden gemaakt, mits de korrels heel blijven. De werkgroep acht afbouwen met het tellen van korrels, vanwege de kans op rekenfouten, risicovol.”

TCA's

Amitriptyline

1. Afbouwschema in afwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| 150 | 125 mg ged. \geq 2 weken | 100 mg ged. \geq 2 weken | 75 mg ged. \geq 2 weken | 50 mg ged. \geq 2 weken | 25 mg ged. \geq 2 weken | Stop |

2. Afbouwschema in aanwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 150 | 125 mg ged. 4 weken | 100 mg ged. 4 weken | 75 mg ged. 4 weken | 50 mg ged. 4 weken | 25 mg ged. 4 weken | 10 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 10mg- en 25mg-tabletten amitriptyline. De tabletten zijn **niet** deelbaar.

Clomipramine

1. Afbouwschema in afwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 |
|---------------------------------|--|--|--|---|---|--|--------|
| 100 mg tabl. normale afgifte | 75 mg tabl. normale afgifte ged. \geq 2 weken | 50 mg tabl. normale afgifte ged. \geq 2 weken | 25 mg tabl. normale afgifte ged. \geq 2 weken | Stop | | | |
| 225 mg tabl. vertraagde afgifte | 187,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. \geq 2weken | 150 mg tabl. vertraagde afgifte ged. \geq 2weken | 112,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. \geq 2weken | 75 mg tabl. vertraagde afgifte ged. \geq 2weken | 37,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. \geq 2weken | 25 mg tabl. normale afgifte ged. \geq 2weken | Stop |

2. Afbouwschema in aanwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|---------------------------------|--|--|--|---|---|--|--|--------|
| 100 mg tabl. normale afgifte | 75 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | 50 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | 25 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | 10 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | Stop | | | |
| 225 mg tabl. vertraagde afgifte | 187,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. 4 weken | 150 mg tabl. vertraagde afgifte ged. 4 weken | 112,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. 4 weken | 75 mg tabl. vertraagde afgifte ged. 4 weken | 37,5 mg tabl. vertraagde afgifte ged. 4 weken | 25 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | 10 mg tabl. normale afgifte ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 10mg- en 25mg-tabletten (niet deelbaar) en 75mg tabletten verlengde afgifte (deelbaar) clomipramine.

*Dosulepine***1. Afbouwschema in afwezigheid van risicofactoren**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 | Stap 9 |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|
| 225 | 200 mg ged. \geq 2 weken | 175 mg ged. \geq 2 weken | 150 mg ged. \geq 2 weken | 125 mg ged. \geq 2 weken | 100 mg ged. \geq 2 weken | 75 mg ged. \geq 2 weken | 50 mg ged. \geq 2 weken | 25 mg ged. \geq 2 weken | Stop |

2. Afbouwschema in aanwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 | Stap 9 | Stap 10 |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| 225 | 200 mg gedurende 4 weken | 175 mg gedurende 4 weken | 150 mg gedurende 4 weken | 125 mg gedurende 4 weken | 100 mg gedurende 4 weken | 75 mg gedurende 4 weken | 50 mg gedurende 4 weken | 25 mg gedurende 4 weken | 10 mg gedurende 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 25mg harde capsulen en 75mg-tabletten dosulepine. Deze vormen zijn **niet** deelbaar.

*Nortriptyline***1. Afbouwschema in afwezigheid van risicofactoren**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| 150 | 125 mg ged. \geq 2 weken | 100 mg ged. \geq 2 weken | 75 mg ged. \geq 2 weken | 50 mg ged. \geq 2 weken | 25 mg ged. \geq 2 weken | Stop |

2. Afbouwschema in aanwezigheid van risicofactoren

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 150 | 125 mg ged. 4 weken | 100 mg ged. 4 weken | 75 mg ged. 4 weken | 50 mg ged. 4 weken | 25 mg ged. 4 weken | 10 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 25mg-tabletten nortriptyline. De tabletten zijn **niet** deelbaar.

Diverse antidepressiva*Agomelatine***1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|--------------------|--------|
| 50 | 25 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 25mg tabletten.

Bupropion**1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 |
|------------------------|---------------------|--------|
| 300 | 150 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 150mg en 300mg tabletten met geregleerde afgifte (niet deelbaar).

Mianserine**1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 90 | 60 mg ged. 4 weken | 30 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 10mg tabletten (niet deelbaar).

Mirtazapine**1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 45 | 30 mg ged. 4 weken | 15 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 15mg, 30mg en 45mg deelbare tabletten.

Trazodon**1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 | Stap 5 | Stap 6 | Stap 7 | Stap 8 |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------|
| 400 | 350 mg ged. 4 weken | 300 mg ged. 4 weken | 250 mg ged. 4 weken | 200 mg ged. 4 weken | 150 mg ged. 4 weken | 100 mg ged. 4 weken | 50 mg ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 100mg deelbare tabletten.

Vortioxetine**1. Afbouwschema**

| Startdosering (mg/dag) | Stap 1 | Stap 2 | Stap 3 | Stap 4 |
|------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| 20 | 15 mg ged. 4 weken | 10 mg per dag ged. 4 weken | 5 mg per dag ged. 4 weken | Stop |

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 5mg, 10mg en 20mg tabletten.

Specifieke bronnen

1. Horowitz M et Wilcock M. Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2022;60:7-12. DOI: 10.1136/dtb.2020.000080
2. Davies J et Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111-21. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
3. NICE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (gepubliceerd in oktober 2009, met in september 2019 een update over het stoppen van antidepressiva (zie ook *BMJ* 2019;367:l6103 doi: 10.1136/bmj.l6103))
4. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2.
5. Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. Avec aussi "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Voir site Web de la KNMP [et site Web du NHG](#) Voir aussi Ruhe HG, Horikx A et al. Het afbouwen van SSRI's en SNRI's. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:D4004. Informations pour les patients et leurs proches: voir <https://depressievereniging.nl/depressie/depressie-en-medicatieafbouw/> (uniquement en néerlandais)
6. Wilson E et Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334
7. Tom Declercq, Hilde Habraken, Hans van den Aemele, Jan Callens, Jan De Lepeleire, Hanne Cloetens. Depressie bij volwassenen. Februari 2017. Richtlijn van Domus Medica. Via <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen>. La recommandation est soutenue par la SSMG et disponible aussi en français (La dépression chez l'adulte) via <http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique>
8. Prescrire. Arrêt d'un antidépresseur. *La Revue Prescrire* 2021;41:288-90
9. Maund E, Stuart B, Moore M et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review *Ann Fam Med* 2019;17:52-60. <https://doi.org/10.1370/afm.2336>
10. Horowitz AB, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6:538-46. DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30032-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30032-X/fulltext)
11. Groot PC et van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018;10:142-145. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163
12. Haddad PM et Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2018;13:447-57. DOI: doi: 10.1192/apt.bp.105.001966
13. Warner CH, Bobo W et al. Antidepressant Discontinuation Syndrome *American Family Physician* 2006;74:449-456
14. Multidisciplinair document 'Afbouwen overige antidepressiva (andere dan SSRI's en SNRI's)'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Mei 2023. Met ook een "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Zie website KNMP en website NHG. Informatie voor patiënten en naasten: <https://depressievereniging.nl/depressie/depressie-en-medicatieafbouw/>
15. Gastaldon C, Schoretsanitis G et al. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Safety* 2022;45:1539-15 (<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01246-4>)

Focus

Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers

Een **tweede vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 10 januari 2024 beschikbaar in België: **Abrysvo®** (hoofdstuk 12.1.1.17.). Abrysvo® werd in juni 2023 vergund op Europees niveau via een versnelde evaluatieprocedure (News EMA, 21/7/2023 en EPAR Abrysvo®). Een eerste RSV-vaccin, Arexvy®, werd gecommmercialiseerd in augustus 2023 [zie Nieuwigheden

Indicaties Abrysvo®:

- Abrysvo® heeft - net zoals Arexvy® - als indicatie **de actieve immunisatie van volwassenen \geq 60 jaar** ter preventie van RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen. **In dit artikel bespreken we de gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Abrysvo® bij volwassenen \geq 60 jaar.**
- Abrysvo® heeft daarenboven als indicatie **de passieve bescherming van zuigelingen tot en met 6 maand oud** tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen **door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36 van de zwangerschap)**. Arexvy® heeft deze indicatie niet. De werkzaamheid en veiligheid van Abrysvo® ter bescherming van de zuigeling wordt in een apart artikel besproken: zie "Passieve bescherming tegen RSV van de zuigeling door vaccinatie van de moeder" [Folia januari 2024].

Het **vaccinatieschema** voor Abrysvo® bestaat uit 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus). De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

De **kostprijs** van Abrysvo® bedraagt **€ 185,10 voor 1 injectie**. De RSV-vaccins worden **niet terugbetaald** (situatie op 10/01/2024).

De Renoir-studie: gerandomiseerde studie over Abrysvo® bij volwassenen \geq 60 jaar

De vergunning van Abrysvo® voor volwassenen \geq 60 jaar is vooral gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij \pm 34 000 volwassenen in 7 landen (Renoir-studie, NEJM april 2023^{1,2}). Het gaat om een analyse over 1 RSV-seizoen. De studie onderzoekt verder de bescherming van 1 dosis van het vaccin over een 2^{de} RSV seizoen, maar die resultaten zijn nog niet gepubliceerd (situatie op 10/1/2024). In het kort over deze studie:

- **Geïnccludeerde personen:** 34 284 personen van 60 jaar en ouder (gemiddeld 68,3 jaar; ongeveer 5,5 % \geq 80 jaar). 51,5% van de personen in de vaccin- en in de placebogroep hadden aandoeningen met verhoogd risico van ernstige RSV-infectie (bv. COPD, hartfalen, diabetes).
- **Waren onder andere uitgesloten:** immuungecompromitteerde personen, personen met ernstige of niet-stabiele medische aandoeningen.
- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair.

Werkzaamheid

Werkzaamheid werd gemeten vanaf 14 dagen na de injectie, met een mediane follow-up van 7 maanden.

- **Primaire eindpunten:**
 - **Eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoening met minstens 2 tekenen of symptomen** (zie "+ meer info"): 11 gevallen in de RSV-vaccingroep (n=13.273) versus 33 gevallen in de placebogroep (n=13.122). Dit komt neer op een bescherming van **66,7%** [96,66%-BI van 28,8 tot 85,8]. *Geneesmiddelenbulletin* berekende een **Number Needed to Vaccinate** (NNV, zie "+ meer info") van **598** over 7 maanden.
 - **Eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoening met minstens 3 tekenen of symptomen** (wijzend op een ernstiger ziektebeeld, zie "+ meer info"): 2 gevallen versus 14 gevallen. Dit komt neer op een bescherming van **85,7%** [96,66%-BI van 32,0 tot 98,7]. *Geneesmiddelenbulletin* berekende een **NNV van 1.086** over 7 maanden.
 - **Secundair eindpunt: eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde acute luchtweginfectie:**
- Er was bescherming tegen PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen in vooraf gespecificeerde subgroepen (in functie van leeftijd, van RSV-subtype, van aanwezigheid van risicofactoren), maar de betrouwbaarheidsintervallen waren soms zeer breed en bereikten niet altijd de grens van de statistische significantie. Het geringe aantal gevallen in de groepen kan dit mogelijk verklaren. Ook laat de studie geen uitspraak toe over effect op hospitalisatie of overlijden.

Veiligheid

De resultaten zijn gebaseerd op een analyse bij een subgroep van 7.169 patiënten.

- **Lokale reacties (RSV-vaccin versus placebo):** pijn ter hoogte van de injectieplaats was meest frequent: 11% (versus 6%). Andere reacties: erytheem (3% versus 1%) en zwelling (2% versus <1%).
- **Systemische reacties (RSV-vaccin versus placebo):** moeheid was meest frequent: 16% (versus 14%). Andere reacties: hoofdpijn (13% versus 12%), spierpijn (10% versus 8%), gewrichtspijn (8% versus 7%), diarree (6% versus 5%), nausea (3% versus 4%), koorts (1% versus 1%).
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig, traden op binnen de 2 tot 4 dagen, en verdwenen na 1 à 2 dagen.
- In de RSV-vaccingroep waren er **3 ernstige ongewenste events** die door de onderzoekers causaal werden gerelateerd aan het vaccin: 1 geval van een vertraagde allergische reactie (7 u na de vaccinatie), 1 geval van Guillain-Barré-syndroom en 1 geval van Miller-Fisher-syndroom (zeldzame variant van het Guillain-Barré-syndroom).

Enkele commentaren van het BCFI over vaccinatie tegen RSV van ouderen

- **Zowel voor Arexvy® als voor Abrysvo® is een statistisch significante werkzaamheid aangetoond voor de preventie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij ouderen boven de 60 jaar.** De Numbers Needed to Vaccinate voor de primaire eindpunten in de studies variëren van 378 over 589 tot 1.086. Omdat de studies zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus, zijn de gevonden incidentiecijfers lager dan gebruikelijk en de Numbers Needed to Vaccinate hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- **De twee RSV-vaccins zijn niet direct met elkaar vergeleken.** Indirecte vergelijking is moeilijk omdat de eindpunten in de fase 3-studies verschillend zijn gedefinieerd. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over eventuele verschillen in werkzaamheid of veiligheid. Arexvy® bevat een adjuvans wat mogelijk verklaart waarom lokale reacties en systemische reacties kort na vaccinatie frequenter waren met Arexvy® dan met Abrysvo®.
- **Zoals in detail besproken in de Folia van oktober 2023** stelt de **Hoge Gezondheidsraad** (Advies 9725, september 2023) dat RSV-vaccinatie **op individuele basis kan aangeboden worden aan patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor voor ernstige RSV-ziekte** (o.a. chronische longaandoening, chronisch hartfalen, immuundeficiëntie). Als voorkeursmaanden voor de vaccinatie vermeldt de HGR september en oktober. Een prospectieve cohortstudie in verschillende Europese landen (waaronder België) toont dat bij gezonde, zelfstandig wonende ouderen boven de 60 jaar RSV-infecties in het algemeen een mild beloop kennen⁴.
- **Zoals in detail besproken in de Folia van oktober 2023** blijven **belangrijke vragen** over RSV-vaccinatie bij ouderen op dit ogenblik onbeantwoord:
 - Gegevens over **bescherming bij de personen met het hoogste risico van ernstige RSV-ziekte** (kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden, personen die in een zorgcentrum leven) ontbreken of zijn zeer schaars.
 - De beschikbare gegevens laten **geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden**.
 - **Verdere follow-up** is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.
 - Ook het **veiligheidsprofiel** moet nog beter worden gedefinieerd.
 - De RSV-vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin. Gegevens over gelijktijdige toediening met andere vaccins dan het influenzavaccin, bv. vaccin tegen COVID-19 of tegen pneumokokken ontbreken.

Specialiteitsnamen

- Vaccins tegen RSV: Abrysvo®, Arexvy® (zie Repertorium)

Algemene bronnen

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: website EMA
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

Specifieke bronnen

- Walsh EE, Marc GP, Zareba AM et al. (Renoir Clinical Trial Group). Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023; 388:1465-1477 (DOI: 10.1056/NEJMoa2213836)
- Karron RA. Editorial. RSV illness in the young and the old – The beginning of the end? N Engl J Med 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. Vaccine 2015;33:753-8

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14016867>)

4 Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *European Respiratory Journal* 2021;57:2002688 (DOI: 10.1183/13993003.02688-2020)

Focus

Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder

Met de commercialisering van Abrysvo® is er in België een eerste RSV-vaccin bestemd voor de **passieve bescherming van zuigelingen via vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36)**.

Vaccinatie van de moeder leidt tot een daling van het aantal **symptomatische RSV-infecties bij zuigelingen tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte**, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties) en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 58 resp. 81.

Belangrijke vragen blijven onbeantwoord (bv. over toediening aan vrouwen met een hoogrisicozwangerschap en over effect op mortaliteit) en de veiligheid moet beter worden gedocumenteerd.

Het vaccin is duur en wordt niet terugbetaald (situatie op 10/01/2024).

Een **tweede vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 10 januari 2024 beschikbaar in België: **Abrysvo®** (hoofdstuk 12.1.1.17.).

Abrysvo® is het **eerste vaccin tegen RSV bestemd voor de passieve bescherming van zuigelingen in de eerste 6 levensmaanden, dit via vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap**. Het doel van de vaccinatie is het opwekken van antilichamen tegen RSV-glycoproteïne F bij de moeder, die dan via de placenta terecht komen in de bloedbaan van de foetus. In dit artikel bespreken we de gegevens over werkzaamheid ter bescherming van de zuigeling, en veiligheid.

Het **vaccinatieschema** voor Abrysvo® bestaat uit 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus) tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

De **kostprijs** van Abrysvo® bedraagt € 185,10 voor 1 injectie (niet terugbetaald, situatie op 10/01/2024).

Abrysvo® kan ook gebruikt worden voor de vaccinatie van volwassenen ≥ 60 jaar tegen RSV: zie het Folia-artikel **Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers** [Folia januari 2024].

De Matisse-studie: gerandomiseerde studie bij zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling

De vergunning van Abrysvo® voor de passieve bescherming van de zuigeling is vooral gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij zwangere vrouwen in 18 landen (Matisse-studie). De publicatie in NEJM (april 2023^{1,2}) gaat over 7 358 zwangere vrouwen en betreft een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse. De studie liep over vier RSV-seizoenen (twee in het noordelijk halfrond en twee in het zuidelijk halfrond). In het kort over de studie:

- **Geïnccludeerde vrouwen:** 3 682 vrouwen kregen het RSV-vaccin, 3 676 vrouwen kregen placebo. Mediane leeftijd: 29 jaar op ogenblik van de vaccinatie.
- **Waren uitgesloten:** immuungecompromitteerde vrouwen; vrouwen met antecedenten van of risicofactoren voor zwangerschapscomplicaties
- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. De zwangerschapsduur bedroeg 31 weken (mediaanwaarde) op het ogenblik van de vaccinatie.

Werkzaamheid: bescherming tegen RSV bij de zuigeling

We vermelden hier enkel de resultaten “gedurende 180 dagen na de geboorte” voor de primaire eindpunten en voor het secundaire eindpunt “hospitalisatie”. Andere resultaten (bv. “gedurende 90 dagen na de geboorte”) zijn te vinden in de studiepublicatie, en in het KCE-rapport **Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in adults(19/12/2023)**. We hebben de absolute cijfers en de Numbers Needed to Vaccinate (NNV, zie “+ meer info”) overgenomen van het KCE-rapport.

• Primair eindpunten

- Preventie van **symptomatische** (zie “+ meer info”), PCR-bevestigde **RSV-infecties** vastgesteld door een gezondheidswerker **gedurende 180 dagen na de geboorte:** 57/3 495 kinderen (1,6%) in de RSV-vaccingroep en 117/3 480 kinderen (3,4%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 51%** [97,6%-BI van 29 tot 67]. Het absolute risicoverschil bedraagt 1,7% en de **Number Needed to Vaccinate (NNV) 58 (95%-BI van 41 tot 100)**.
- Preventie van **symptomatische, ernstige** (zie “+ meer info”), PCR-bevestigde **RSV-infecties** vastgesteld door een gezondheidswerker **gedurende 180 dagen na de geboorte:** 19/3 495 kinderen (0,5%) in de RSV-vaccingroep versus 62/3 480

kinderen (1,8%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 69%** [97,6%-BI van 44 tot 84]. Het absoluut risicoverschil bedraagt 1,2% en de **NNV 81 (95%-BI van 57 tot 136)**.

- **Secundair eindpunt: preventie van RSV-gerelateerde hospitalisatie gedurende 180 dagen na de geboorte:** 19/3 495 kinderen (0,5%) in de RSV-vaccingroep versus 44/3 480 kinderen (1,3%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 57%** [99,17%-BI van 10 tot 81]. Het absoluut risicoverschil bedraagt 0,7% en de **NNV 138 (95%-BI van 85 tot 361)**. (nota: niet alle gehospitaliseerde kinderen hadden een RSV-infectie die voldeed aan het criterium “ernstig”).
- Er was geen effect van vaccinatie op de incidentie van lage-luchtweginfecties om eender welke reden.

Veiligheid

- **Lokale reacties** (RSV-vaccin versus placebo) binnen de 7 dagen na de injectie: **pijn ter hoogte van de injectieplaats** was meest frequent: 41% (versus 10%). Andere reacties: erytheem (7% versus < 1%) en zwelling (6% versus < 1%).
- **Systemische reacties** (RSV-vaccin versus placebo) binnen de 7 dagen na de injectie: **spierpijn** (27% versus 17%) en **hoofdpijn** (31% versus 28%) waren frequenter in de RSV-vaccingroep. De frequentie van moeheid (46% versus 44%), nausea (20% versus 19%) en diarree (11% versus 12%) was vergelijkbaar.
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig, en duurden minder dan 2 dagen bij de helft van de vrouwen.
- Hoewel statistisch gezien niet frequenter in de RSV-vaccingroep dan in de placebogroep, was de incidentie numeriek wel iets hoger in de RSV-vaccin groep voor de “adverse events of special interest” premature bevalling” (gedefinieerd als zwangerschapsduur < 37 weken: 5,7% versus 4,7%) en laag geboortegewicht (5,1% versus 4,3%). De incidentie van pre-eclampsie tot 6 maand na vaccinatie bedroeg 1,8% (vaccingroep) en 1,4% (placebogroep).
- In de RSV-vaccingroep waren er 4 ernstige ongewenste events die door de onderzoekers causaal werden gerelateerd aan het vaccin: 1 geval van pijn in de arm gevolgd door pijn ter hoogte van de onderste ledematen; 1 geval van premature arbeid; 1 geval van systemische lupus erythematoses; 1 geval van eclampsie.

Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad (HGR)?

- Voor het **RSV-seizoen 2023-2024** “steunt de HGR de individuele toediening van het vaccin bij elke zwangere vrouw die naar verwachting vóór eind maart 2024 zal bevallen”: zie Advies 9760 (21/12/2023).⁴

Enkele commentaren van het BCFI over bescherming tegen RSV van de zuigeling via vaccinatie van de moeder

- Het aantal **symptomatische RSV-infecties bij zuigelingen tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte neemt af door vaccinatie van de moeder**, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties) en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 58 resp. 81. Omdat de studies zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus, zijn de gevonden incidentiecijfers lager dan gebruikelijk en de Numbers Needed to Vaccinate hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Er blijven een aantal **aandachtspunten en onbeantwoorde vragen**.
 - De studie laat **geen** uitspraak toe over het effect op RSV-gerelateerde **mortaliteit of opname op een intensieve zorgafdeling** bij de zuigelingen.
 - Er zijn op dit ogenblik geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van RSV-vaccinatie bij **immuungecompromiteerde vrouwen en bij vrouwen met een hoogrisicozwangerschap (bv. met hoog risico van preterme geboorte)**.
 - Er moeten **meer gegevens worden verzameld over de veiligheid** van de RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Hoewel statistisch gezien niet significant was de frequentie van onder andere premature geboorte toch in het nadeel van het RSV-vaccin, en dit blijft een bezorgdheid^{5,6}. De fase 3-studie van een ander RSV-vaccin (van de firma GSK) bij zwangere vrouwen werd in 2022 vroegtijdig gestopt wegens een verhoogde incidentie van neonatale sterfte en premature geboorte in de RSV-vaccingroep⁶.
- **Toediening samen met andere vaccins:**
 - De SKP van Abrysvo® beveelt een **interval van minstens 2 weken** aan tussen **toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest**. Kinkhoestvaccinatie gebeurt met het gecombineerd vaccin difterie-tetanus-kinkhoest, en wordt aanbevolen tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek. De immunrespons op de kinkhoestcomponent was bij gezonde niet-zwangere vrouwen lager bij gelijktijdige toediening dan bij afzonderlijke toediening, al is de klinische significantie van deze bevinding niet duidelijk. Rekening houdend met het interval van minstens 2 weken beveelt de **Hoge Gezondheidsraad de RSV-vaccinatie** aan in de loop van de **zwangerschapsweken 28 tot 36**.
 - Er moeten nog gegevens verzameld worden over gelijktijdige toediening met het **influenzavaccin** en het **COVID-19-vaccin**. Volgens de SKP en de Hoge Gezondheidsraad kan het RSV-vaccin gelijktijdig met het influenzavaccin worden toegediend.

- **Bronchiolitis door RSV** is wereldwijd de meest voorkomende lage luchtweginfectie bij jonge kinderen, met nood aan hospitalisatie (en vaak ook intensieve zorg) bij ongeveer 2% van de geïnfecteerde kinderen. Tot meer dan 95% van de fatale gevallen van RSV-infecties treden op in **lage- en middelhoge-inkomstlanden**.⁷ Een cohortonderzoek⁸ in **5 Europese hoge-inkomstlanden** (o.a. Nederland), met cijfers van 2017-2020 (vóór de COVID-pandemie), toont dat sterfte van pasgeborenen door een RSV-infectie nauwelijks voorkomt. De incidentie van RSV-gerelateerde hospitalisaties bij gezonde atermen zuigelingen in het 1^{ste} levensjaar bedroeg 1,8% (waarvan 60% bij kinderen jonger dan 3 maanden): dit werd omgerekend als 1 op 56 gezonde atermen kinderen per jaar.
- Naast de RSV-vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap zit er nog een andere strategie ter preventie van RSV bij de zuigeling in de pijplijn: **nirsevimab**. Het gaat om een langwerkend antilichaam gericht tegen RSV, dat slechts eenmalig in een RSV-seizoen moet worden toegediend aan de zuigeling (in tegenstelling tot palivizumab dat tot 5 keer in een RSV-seizoen moet worden toegediend).

Specialiteitsnamen:

- Vaccins tegen RSV: Abrysvo®, Arexvy® (zie Repertorium)

Algemene bronnen

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: website EMA
- KCE. Abrysvo® (19/12/2023): Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in infants. Website KCE of PDF
- Vaccin RSVPreF (Abrysvo®) chez les femmes enceintes en prévention des infections par le VRS chez leur enfant après la naissance. Moins d'infections sévères et d'hospitalisations, mais plus de prématurités et de nombreuses inconnus. La Revue Prescrire 2023 ;43 :885-890
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

Specifieke bronnen

- 1 Kampmann B, Madhi SA, Munjal I et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med 2023; 388:1451-1464 (DOI: 10.1056/NEJMoa2216480)
- 2 Karron RA. Editorial. RSV illness in the young and the old – The beginning of the end? N Engl J Med 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- 3 Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. Vaccine 2015;33:753-8 (DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.12.033)
- 4 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Preventie tegen RSV bij kinderen. Advies 9760.21/12/2023
- 5 Boytchev H. News. FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns. BMJ 2023;381:p1187 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1187>)
- 6 Boytchev H. News analysis. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. BMJ 2023;381:p1021 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1021>)
- 7 Robinson E en Smyth RL. Editorial. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. BMJ 2023;381:p1023 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1023>). Met verwijzing naar Li Y et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:2047-64 (doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- 8 Wildenbeest JG et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. Lancet Respir Med 2023;11:341-53 ([https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00414-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00414-3/fulltext))

Nieuws

Informatiecampagne 2024 over nucleaire risico's en de distributie van jodiumtabletten

In het kader van de informatie- en sensibiliseringscampagne over nucleaire risico's doen de overheden een beroep op de medewerking van de apothekers om patiënten correct te informeren rond het gebruik en de bewaring van de jodiumtabletten en om de tabletten uit 2010 om te ruilen.

De Folia van april 2022 en april 2018 geven ook informatie over de jodiumtabletten en over de eerder gevoerde campagnes.

De sensibiliseringscampagne betreft heel België, al moet een onderscheid worden gemaakt tussen de zones binnen een straal van 20/10 km van nucleaire installaties (de zogenaamde "noodplanningszones") en de zones buiten die perimeter.

In de noodplanningszones dienen de apothekers proactief aan de burgers te vragen of ze al jodiumtabletten hebben en, als dat niet het geval is, de tabletten uit te delen aan **elke burger of gemeenschap**.

De nucleaire noodplanningszones zijn de zones binnen een straal van 20 km rond de sites van Doel, Tihange, Mol/Dessel, Borssele en Chooz en 10 km rond de site van Fleurus.

Gelijktijdig met deze campagne zullen de apotheken een actieve distributiecampaagne van jodiumtabletten voeren en zal er communicatiemateriaal ter beschikking worden gesteld.

Jodiumtabletten

Op het doosje van de jodiumtabletten staat enkel de productiedatum vermeld, zonder uiterste gebruiksdatum. De jodiumtabletten hebben een geldigheidsduur van minstens 10 jaar. De overheid controleert de werkzaamheid van de tabletten. De bewaartermijn wordt elk jaar getest.

De tabletten uit 2010 hebben een levensduur tot minstens 18 april 2024.

Tijdens de campagne van 2024 is daarom voorzien om de doosjes met jodiumtabletten uit 2010 om te ruilen en terug te nemen. Apotheken die beschikken over jodiumtabletten met als productiedatum 2017, hoeven die doosjes niet om te ruilen of terug te nemen.

De rol van de apotheken

- De **oude jodiumtabletten** (met als productiedatum 2010 of ouder) verzamelen en afvoeren via het gebruikelijke inzamelsysteem (gele containers);
- **de jodiumtabletten uit 2017 afleveren:**
 - *binnen de noodplanningszones*: **aan elke burger en gemeenschap**;
 - *buiten de noodplanningszones*: **aan de kwetsbare doelgroepen** (kinderen jonger dan 18 jaar, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven) en aan **bepaalde gemeenschappen** (die kwetsbare doelgroepen opvangen, bijvoorbeeld kinderdagverblijven, scholen, enz.) [zie Folia april 2022]. De jodiumtabletten kunnen echter ook worden uitgedeeld aan burgers die daarom vragen;
- burgers de nodige informatie geven voor een correct gebruik van de jodiumtabletten (*zie hieronder*);
- de aflevering registreren op naam van de persoon die de doos afhaalt (1 doos voor een gezin van 4 personen) (CNK: 3641222);
- de voorraad jodiumtabletten op peil houden om een snelle en reactieve distributie te garanderen in geval van een nucleair incident. Elke apotheek moet beschikken over een voorraad van minstens 240 doosjes (100 g kaliumjodide).

Correct gebruik van de jodiumtabletten

Aanwijzingen voor het gebruik

- De jodiumtabletten dienen **enkel op uitdrukkelijke aanbeveling van de overheden** te worden ingenomen. De inname van stabiel jodium is alleen effectief binnen een zeer precies tijdsbestek dat wordt aangegeven door de experts.
- De in te nemen dosis jodium is afhankelijk van de leeftijd.
- De tabletten kunnen worden opgelost in een kleine hoeveelheid water, waarna die oplossing wordt verdund in een grotere hoeveelheid water of fruitsap.
- De doosjes met jodiumtabletten moeten worden bewaard in hun verpakking, droog en uit het licht.
- De patiënt kan meer informatie vinden in de bijsluiter en op de website nucleairrisico.be/nl.

Doelpopulatie

De doelgroepen voor de toediening van kaliumjodide in geval van een nucleair incident zijn de personen die het grootste risico hebben om schildklierkanker te ontwikkelen na blootstelling aan radioactief jodium. Dat zijn **kinderen (<18 jaar), zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en, in mindere mate, volwassenen tussen 18 en 40 jaar.**

Vanaf 40 jaar is het risico om schildklierkanker te ontwikkelen na blootstelling aan radioactief jodium zeer klein, terwijl bij die leeftijdsgroep een groter risico bestaat van miskende schildklieraandoeningen, die een contra-indicatie vormen voor profylactische inname. Daarom is profylaxe over het algemeen niet aangewezen voor deze leeftijdscategorie.

Bronnen

- FAGG, Communicatie: distributiecampagne jodiumtabletten, geraadpleegd op 02/01/2024.
- OPHACO, Campagne 2023-2024 sensibilisation risques nucléaires, circulaire grande série n°67, 02/01/2024.
- Nucleair risico, geraadpleegd op 02/01/2024.
- Federaal agentschap voor nucleaire controle, Jodiumtabletten, geraadpleegd op 02/01/2024.
- ABP Korte berichten, "Hebt u jodiumtabletten in huis?", 01/04/2024, geraadpleegd op 14/10/2024.

Het Repertorium “editie 2024”: update van een eerste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. Een eerste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Cardiovasculair stelsel, Gastro-intestinaal stelsel, Urogenitaal stelsel, Immuniteit, Mineralen en vitamines, Dermatologie, Diagnostica**. De komende maanden (in maart en juni 2024) zullen de andere hoofdstukken volgen.

De rubriek “Plaatsbepaling” en andere vaste rubrieken van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- **De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”**
 - We begonnen vorig jaar in de hoofdstukken *Gastro-intestinaal stelsel* en *Dermatologie* (en daarna ook in de hoofdstukken *Ademhalingsstelsel* en *Neus-Keel-Oren*) met het doorvoeren van grondige aanpassingen in de zwangerschapsrubriek. Dit jaar werden deze wijzigingen ook doorgevoerd in de hoofdstukken *Cardiovasculair stelsel*, *Urogenitaal stelsel*, *Immuniteit (deel vaccins)*, *Mineralen en Vitamines* en *Diagnostica*. In de komende jaren zal deze rubriek ook in de andere hoofdstukken op deze manier herwerkt worden.
 - De onderliggende methodologie en gebruikte bronnen bleven ongewijzigd (zie Inl 2.1.5.).
 - Tot nu toe werd deze rubriek enkel aangemaakt als er duidelijke aanwijzingen waren voor gevaren bij de mens. Nu plaatsen we een rubriek “Zwangerschap” bij alle geneesmiddelen. Bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen van gevaar bij de mens, wordt nu onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen die als veilig voor gebruik tijdens de zwangerschap beschouwd worden en geneesmiddelen waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap (bij gebrek aan gegevens) niet beoordeelbaar is.
- **Cardiovasculair stelsel**
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd, waar relevant, systematisch toegevoegd (zie boven).
 - 1.1. Hypertensie
 - De boodschap dat antihypertensiva mogelijk werkzamer zijn indien ze ‘s avonds worden ingenomen, werd geschrapt. Na de publicatie van de TIME studie is er onvoldoende evidentie dat het moment van inname (‘s ochtends of ‘s avonds) een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.
 - 1.12. Hypolipemiërende middelen
 - De eerste studieresultaten van bempedoïnezuur op harde cardiovasculaire eindpunten worden vermeld. De plaats van bempedoïnezuur ten opzichte van andere hypolipemiërende middelen blijft echter onduidelijk.
- **Gastro-intestinaal stelsel**
 - 3.1. Maag- en duodenumpathologie
 - In observationeel onderzoek bij patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloedingen die orale anticoagulantia gebruikten, zag men een kleiner bloedingsrisico bij het gebruik van PPI’s.
- **Urogenitaal stelsel**
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” werd, waar relevant, systematisch toegevoegd (zie boven).
 - 7.3. Erectiestoornissen
 - In de plaatsbepaling werd toegevoegd welke geneesmiddelen de oorzaak kunnen zijn van erectiestoornissen.
- **Immuniteit**
 - In het subhoofdstuk 12.1. Vaccins werd de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”, waar relevant, systematisch toegevoegd (zie boven)
 - 12.1.1. Antivirale vaccins
 - Het vaccin tegen varicella en het vaccin tegen zona worden nu voor de duidelijkheid in aparte subhoofdstukken besproken, omdat de doelgroep en het beoogde effect voor deze twee vaccinaties verschillend zijn.
 - 12.3.2.3. Interferonen
 - Gezien de belangrijke verschillen tussen interferon alfa en interferon bèta worden deze nu afzonderlijk besproken.
 - 12.3.2.5.1. JAK-inhibitoren
 - Gezien de nieuwste JAK-inhibitor, de TYK2-inhibitor deucravacitinib, verschilt van de andere JAK-inhibitoren op vlak van werkingsmechanisme en veiligheidsprofiel werd deze klasse geneesmiddelen verder opgedeeld in Inhibitoren van JAK 1/2/3 en Inhibitoren van TYK2
 - 12.3.2.6. Complement-inhibitoren

- Deze nieuwe klasse van geneesmiddelen wordt nu afzonderlijk vermeld in het Repertorium.
- **Mineralen en vitaminen**
 - De rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” werd, waar relevant, systematisch toegevoegd (zie boven), onder andere bij de ijzerpreparaten (zie 14.1.1. Ijzer).
- **Dermatologie**
 - 15.4. Eczeem
 - Er is een nieuw subhoofdstuk volledig gewijd aan eczeem, op basis van onsFolia-artikel van januari 2023.
- **Diagnostica**
 - De rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” werd, waar relevant, systematisch toegevoegd (zie boven), onder andere bij de radiodiagnostica (zie 19.1. Radiodiagnostica).

Nieuws

Dankwoord aan de experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikelen worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2023 hun commentaren zonden: N Alders, M-H Antoine, D Bijl, P Bogaerts, R Cauwels, M Ceulemans, G De Loof, A De Sutter, N D'Haese, E Hermans, F Herrebout, G Kefel, G Laekeman, A Mariman, F Matthys, F Nobels, K Paemeleire, P Peeters, U Maniewski-Kelner, H Nielens, M Ponchon, T Roisin, J Schoenen, M Speeckaert, B Vaes, H Van den Aemele, E Vandenoostende.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteuren Prof. dr. T Christiaens, Prof. dr. JM Maloteaux en Dr. E Van Leeuwen

Auditorium

Nieuwe e-learning: observationele studies

Een nieuwe e-learning staat voor je klaar in ons Auditorium!

Zijn vallende katten gevoelig voor bias? En brandweermannen voor confounding? En waarom is dit relevant voor geneesmiddelenonderzoek? Ontdek het in de e-learning 'Observationele studies' aan de hand van enkele leuke voorbeelden. Observationele studies zijn soms de enige bron van informatie nadat een geneesmiddel op de markt is gekomen. Het is dus belangrijk om de resultaten correct te kunnen interpreteren.

- Je leert in welke situaties observationele studies nuttig zijn.
- We verdiepen ons in cohortstudies en case-control studies, en bekijken hoe ze verschillen.
- Je leert hoe je alert kan zijn voor mogelijke valkuilen bij het interpreteren van de resultaten.

Verfijn je kritische geest aan de hand van een boeiende video en veel oefeningen met echte studies. Er is voldoende tijd voorzien om je hierin te kunnen verdiepen.

Benieuwd? Ga naar de e-learning.

Totale duur: 90 minuten

Accreditering is voorzien voor artsen (*ethiek en economie*), apothekers en in aanvraag voor dierenartsen.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning!

Nieuwigheden geneesmiddelen

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

- vaccin tegen het RSV-virus (Abrysvo[®]▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- pasireotide (Signifor[®]): acromegalie en ziekte van Cushing
- roxadustat (Evrenzo[®]▼): anemie ten gevolge van chronische nierschade
- vutrisiran (Amvuttra[®]▼) : transthyretine-gemedieerde amyloïdose

Nieuwigheden in de oncologie

- polatuzumab védotine (Polivy[®]▼) : diffuus grootcellig B-cellymfoom

Nieuwe indicaties

- relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo[®]▼): endometriose

Stopzettingen van commercialisatie

- clorofeen (Neo-Sabenyf[®])
- zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir[®])

Terugbetalingen

- aciclovir (Aciclovir[®]AB)
- insuline glargine (Abasaglar[®])
- interferon alfa-2a (Pegasys[®])

▼: 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 deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 8 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van februari.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 26 januari aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn**vaccin tegen het RSV-virus (Abrysvo[®]▼)**

Een tweede vaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) is sinds 10 januari 2024 in België beschikbaar: **Abrysvo[®]▼** (hoofdstuk 12.1.1.18, een recombinant vaccin op basis van glycoproteïne F, een oppervlakte-eiwit van RSV, gestabiliseerd in de prefusieconformatie, voor intramusculaire injectie).

Het heeft als indicatie de preventie van luchtweginfecties door RSV, door middel van actieve immunisatie van **personen van 60 jaar en ouder**, en passieve bescherming van **zuigelingen tot de leeftijd van 6 maanden via de vaccinatie van zwangere vrouwen** tussen 24 en 36 weken zwangerschap (synthese van de SKP).

Arexvy[®], het in augustus 2023 gecommercialiseerde RSV-vaccin, heeft als enige indicatie de actieve immunisatie van volwassenen ≥ 60 jaar (situatie op 1 januari 2024). Voor meer informatie, zie onze artikels in Folia januari: "Passieve bescherming tegen RSV van de zuigeling door vaccinatie van de moeder" en "Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers".

Dosering: toediening in de deltapier

- ≥ 60 jaar: 1 injectie
- Zwangere vrouwen: 1 injectie tussen de 24^e en de 36^e week van de amenorroe.¹

Kostprijs: € 185,10, niet terugbetaald op 1 januari 2024.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

pasireotide (Signifor®)

Pasireotide (Signifor®, hoofdstuk 5.5.5, voor intramusculaire injectie, weesgeneesmiddel) is een **somatostatine-analoog** met als indicatie de behandeling van **acromegalie** en de **ziekte van Cushing** bij falen van of contra-indicatie voor chirurgie (synthese van de SKP).

Werkzaamheid

- In een vergelijkende studie van pasireotide 10 en 30 mg intramusculair (met een mogelijke dosisverhoging na 4 maanden, indien nodig), kon het urinair cortisol bij ongeveer 40% van de patiënten met de ziekte van Cushing worden genormaliseerd na 7 maanden (primaire eindpunt).
- De SKP vermeldt een studie bij patiënten met acromegalie waarin pasireotide 40 of 60 mg IM werd vergeleken met lanreotide of octreotide bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met deze behandelingen. Na 24 weken was het groeihormoon genormaliseerd bij 10 tot 13% van de patiënten behandeld met pasireotide, tegenover 0% met de actieve comparator.
- De werkzaamheid van pasireotide **op de complicaties** van deze ziekten werd **niet beoordeeld**.

Veiligheid

- De belangrijkste ongewenste effecten zijn **hyperglykemie, galsteenvorming, diabetes en spijsverteringsproblemen**.
- Er werden gevallen gemeld van bradycardie en QT-verlenging.¹⁻³

Dosering: een intramusculaire injectie om de 4 weken.

Kostprijs: € 2661,32 voor een injectie, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

roxadustat (Evrenzo®▼)

Roxadustat (Evrenzo®▼, hoofdstuk 2.3.1.2., oraal) is de **eerste molecule** van een nieuwe klasse van geneesmiddelen: de **inhibitoren van hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylase** (*Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI's*).

Het heeft als indicatie de **behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade** (synthese van de SKP).

Op basis van de huidige gegevens lijkt de **risico-batenverhouding** van roxadustat **ongunstig**. De **werkzaamheid is vergelijkbaar met die van de epoëtines**, maar roxadustat lijkt gepaard te gaan met een **toename van de mortaliteit, trombotische events** (in het bijzonder van de vaattoegang voor dialyse) en **infecties**. Daarom heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) geen vergunning toegekend aan roxadustat.

Voor dialysepatiënten biedt oraal gebruik geen voordeel ten opzichte van epoëtines, aangezien die worden toegediend tijdens de dialyse. Voor andere patiënten zou oraal gebruik een voordeel kunnen zijn, maar **door het doseringsschema bestaat het risico op fouten**.

Oraal gebruik geeft ook een **risico op misbruik** als doping.¹⁻³

Bij hypoxie stimuleert hypoxie-induceerbare factor (HIF) de aanmaak van rode bloedcellen en hemoglobine. Het enzym prolylhydroxylase komt tussen in de afbraak van HIF. Roxadustat inhibeert dit enzym, met als gewenst effect een stijging van HIF.

Werkzaamheid

- Roxadustat werd beoordeeld in niet-geblindeerde non-inferioriteitsstudies versus epoëtines, bij ongeveer 5000 gedialyseerde (4 studies) en niet-gedialyseerde (1 studie) patiënten.

- Voor wat betreft het aantal responders (gemeten aan de hand van het hemoglobine) na 24 weken of tussen 28 en 36 weken was roxadustat niet-inferieur aan een epoëtine.
- Voor wat betreft de werkzaamheid van roxadustat op het vlak van transfusienood of van de hoeveelheid intraveneus toegediend ijzer, zijn de resultaten heterogeen.
- De werkzaamheid van roxadustat bij patiënten die niet reageerden op een behandeling met epoëtines, werd niet beoordeeld.^{1,3}

Veiligheid

- **Ten opzichte van epoëtines** werd een **oversterfte** vastgesteld in bepaalde groepen patiënten, namelijk patiënten in stabiele dialyse onder behandeling met epoëtines, non-responders en patiënten met een hemoglobinegehalte > 12 g/dL.
- Op basis van het werkingsmechanisme wordt in twee publicaties van *deLancet* en *La Revue Prescrire* bezorgdheid geuit over een mogelijk risico op met name cardiovasculaire, trombo-embolische en glykemische stoornissen en kankers.^{2,3}
- Contra-indicaties
 - 3^e trimester van de zwangerschap en borstvoeding
 - Pinda- of soja-allergie
- Ongewenste effecten
 - Het vaakst (≥10%): hypertensie, trombose van de vaattoegang, gastro-intestinale stoornissen, perifeer oedeem en hyperkaliëmie.
 - Vaak (1-10%): sepsis, insomnia, convulsies, hoofdpijn, diepe veneuze trombose.
 - Ook werden gevallen gemeld van hypothyroïdie en gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Het 3^e trimester van de zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.
 - Doeltreffende anticonceptie moet worden gebruikt tijdens de behandeling en tot een week na de laatste dosis.
- Interacties
 - Roxadustat moet minstens 1 uur na de toediening van fosfaat-chelatoren of supplementen die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
 - Roxadustat is een substraat van CYP2C8. Het hemoglobinegehalte moet worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van krachtige inhibitoren of inductoren van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3).
 - Roxadustat is een inhibitor van OATP1B1 en kan dus de plasmaconcentraties (en het risico op ongewenste effecten) van de statines verhogen.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
 - Het gebruik van roxadustat wordt afgeraden in geval van ernstige leverfunctiestoornis!

Dosering: sterkte afhankelijk van het gewicht, inname op 3 niet-opeenvolgende dagen per week.

Kostprijs: afhankelijk van de sterkte tussen € 51,76 en € 327,65 voor een maand, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024

vutrisiran (Amvuttra®▼)

Vutrisiran (Amvuttra®▼, hoofdstuk 20.3, subcutaan, weesgeneesmiddel) heeft als indicatie de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose bij volwassenen met een polyneuropathie van stadium 1 of 2 (synthese van de SKP).

- Transthyretine-gemedieerde amyloïdose is een zeldzame erfelijke ziekte die fataal kan zijn door de aantasting van het centrale en perifere zenuwstelsel en van het hart. De ziekte leidt tot sensorische en vervolgens motorische polyneuropathie.
- Vutrisiran is vergelijkbaar met patisiran, dat dezelfde indicatie heeft. Het zijn kleine interfererende RNA's die de synthese van transthyretine remmen en de amyloïdafzetting beperken. Vutrisiran wordt subcutaan toegediend en patisiran intraveneus.
- Indirecte gegevens lijken te wijzen op een werkzaamheid vergelijkbaar met die van patisiran op scores die de neurologische aantasting meten.
- De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn artralgie en pijn aan de ledematen, maar ook dyspneu en reacties op de injectieplaats.^{1,2}

Dosering: 1 subcutane injectie per trimester.

Kostprijs: € 105 205 voor een injectie, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

Nieuwigheden in de oncologie

polatuzumab vedotine (Polivy®▼)

Polatuzumab vedotine (Polivy®▼, hoofdstuk 13.2.1, weesgeneesmiddel, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is de associatie van een monoklonaal antilichaam en een antimitotisch agens die zich bindt aan de maligne B-lymfocyten, wat leidt tot apoptose van deze lymfocyten.

Polatuzumab vedotine, in associatie met andere middelen, heeft als indicatie de behandeling van bepaalde diffuus grootcellige B cellymfomen (synthese van de SKP).

- Hoewel polatuzumab vedotine ten opzichte van de standaardbehandeling de progressievrije overleving doet toenemen (intermediair eindpunt), is dit niet het geval voor de totale overleving.
- De associatie geeft voornamelijk (> 30%) een risico op perifere neuropathie, gastro-intestinale klachten en neutropenie.
- De vaakst voorkomende ernstige ongewenste effecten (34%) zijn febriele neutropenie en pneumonie.
- Er werd één geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met fatale afloop gemeld.^{4,3}

Kostprijs: afhankelijk van de sterkte € 2119 of € 10 384, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

Nieuwe indicaties

relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼)

- **De associatie relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼**, hoofdstuk 6.9.2) heeft een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van **endometriose** bij vrouwen die eerder al een medische of chirurgische behandeling kregen (synthese van de SKP). Deze associatie had reeds als indicatie de behandeling van baarmoederfibromen.
- De werkzaamheid bij endometriose werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies versus placebo, met een identiek opzet, bij in totaal 1261 vrouwen met matige tot ernstige endometriose.
 - De associatie bleek na 24 weken een **betere werkzaamheid** te hebben **dan placebo** voor het bekomen van een **respons op het vlak van dysmenorroe** (respons bij 75% van de patiëntes versus 27-30% voor placebo) en **niet-menstruele bekenpijn** (respons bij 59-66% van de patiëntes versus 40-43% voor placebo) (gezamenlijke primaire eindpunten).
 - De associatie had ook een betere werkzaamheid voor het verminderen van het opioïdengebruik, maar niet voor dyspareunie (secundaire eindpunten). Er was een hoog opioïdengebruik in de onderzochte populaties.
- Een beoordeling na 6 maanden toonde geen verminderde botdensiteit versus placebo, maar de vrouwen die werden opgenomen in de studie waren jong (gemiddelde leeftijd 34 jaar) en een evaluatie na 6 maanden, in het bijzonder in het kader van een mogelijk chronische behandeling, is niet voldoende om zeker te kunnen zijn dat er geen botverlies zal optreden.
- Een extensiestudie van 80 weken is lopend om de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie op langere termijn te verduidelijken.^{1,2}
- Voor een meer gedetailleerd veiligheidsprofiel, zie hoofdstuk 6.9.2

Dosering: 1 tablet p.d.

Kostprijs: € 253,35 voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 januari 2024).

Stopzettingen van commercialisatie

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

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

clorofeen (Neo-Sabenyl®)

Clorofeen (Neo-Sabenyl®), dat werd gebruikt voor ontsmetting van de huid en desinfectie van instrumenten, wordt niet meer gecommmercialiseerd.

Andere antiseptische oplossingen zijn beschikbaar (chloorxylenol, natriumhypochloriet, tosylchlooramide).

zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®)

Zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®) worden niet meer gecommercialiseerd. Deze sterkte bestaat nog als siroop (Retrovir® siroop) voor gebruik in de pediatrie, wat minder praktisch in gebruik kan zijn voor kinderen die de harde capsules gewend zijn. De harde capsules van 250 mg worden nog steeds gecommercialiseerd, maar zijn tijdelijk niet beschikbaar (situatie op 9 januari 2024).

Terugbetalingen

aciclovir (Aciclovir®AB)

De specialiteit **Aciclovir® AB 200 mg tabletten** wordt nu **terugbetaald in b**. Voor alle andere specialiteiten op basis van aciclovir oraal of intraveneus is voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig voor de terugbetaling.

Aciclovir 200 mg oraal is geïndiceerd bij **genitale herpes**: bij primo-infectie, als zelfbehandeling in geval van recidief en als profylactische behandeling in geval van frequente recidieven (jaarlijks te beoordelen) (zie doseringen).

insuline glargine (Abasaglar®)

De specialiteit **Abasaglar®** (insuline glargine) wordt niet meer terugbetaald. Andere vormen van insuline glargine met dezelfde sterkte worden nog steeds terugbetaald in a.

interferon alfa-2a (Pegasys®)

Interferon alfa-2a (Pegasys®) wordt nu ook terugbetaald in voor de behandeling van cutaan T-cellymfoom (zie voorwaarden en formulier). Het werd reeds terugbetaald in voor de behandeling van hepatitis B en C (zie voorwaarden en formulier).

Bronnen

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

Specifieke bronnen

vaccin tegen het RSV-virus

1 Abrysvo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

relugolix + estradiol + norethisteron

1 Ryeqo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022 June 18;399(10343):2267-2279. DOI :[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

pasireotide

1 André Lacroix et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. Epub 2017 Oct 12.

2 Pasiréotide intramusculaire - Signifor® et maladie de Cushing. *Rev Prescrire* 2019 ; 39 (425) : 172

3 Signifor®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

roxadustat

1 Evrenzo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Roxadustat (Evrenzo®) et anémie liée à une insuffisance rénale chronique. Plus dangereux qu'une époétine injectable, sans être plus efficace. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (469) : 807

3 Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00120-9.

vutrisiran

1 Amvuttra®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Vutrisiran (Amvuttra®) et polyneuropathie liée à une amylose à transthyrétine *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (477) : 496

polatuzumab vedotine

1 Polivy®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Polatuzumab vedotin (Polivy) for Lymphoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 May 29;65(1677):e89-90 doi:10.58347/tml.2023.1677f

3 Polatuzumab vedotin for B-cell lymphoma. *Aust Prescr* 2020;43:218-9. First published 22 October 2020 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.069>

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.