FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

FOCUS

Handleiding voor het afbouwen van antidepressiva

In dit artikel worden praktische schema's aangereikt om antidepressiva af te bouwen of om te schakelen. Hierdoor kunnen onttrekkingsverschijnselen geminimaliseerd worden, wat de kans op slagen van het stoppen of aanpassen van antidepressiva verhoogt.

Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie

Antibiotica bij niet-gecompliceerde diverticulitis?

Een follow-up van de DIABOLO-studie levert bijkomende argumenten dat, althans bij patiënten met een eerste episode van niet-gecompliceerde diverticulitis, antibiotica geen voordelen bieden op korte en lange termijn, hoewel enkele vragen onbeantwoord blijven.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- patiromer (Veltassa®)

Nieuwigheden in de oncologie

- pegaspargase (Oncaspar®)

Schrappingen

- alimemazine (Théralène®)
- cibenzoline (Cipralan®)
- nitroglycerine sublinguaal (Nitrolingual®)

Andere wijzigingen

- nasale corticosteroïden

GENEESMIDDELENBEWAKING

Ongewenste effecten van melatonine

La Revue Prescrire geeft voor melatonine een bilan van de ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale, neurologische en psychische reacties en huidreacties) en interacties. Deze incidenten zijn meestal niet ernstig, maar samen met andere aspecten zoals geringe doeltreffendheid, maakt dit dat melatonine niet aanbevolen kan worden bij de aanpak van slapeloosheid.

Nieuws

Deze maand in de Folia

Bij het afbouwen van antidepressiva moet de arts concrete adviezen kunnen geven aan zijn patiënt om ervoor te zorgen dat dit met zo weinig mogelijk problemen kan verlopen. Omdat deze adviezen vrij complex kunnen zijn worden in dit nummer van de Folia de aandachtspunten bij dit afbouwen aangegeven en staan er concrete afbouwschema's met aanvullende informatie rond magistraal bereide doseereenheden als deze nodig zijn.

De adviezen rond de plaats van acetylsalicylzuur (ASA) in de primaire cardiovasculaire preventie zijn in het verleden al een aantal keren gewijzigd. Volgens de huidig beschikbare gegevens is er geen plaats voor ASA in de primaire cardiovasculaire preventie, tenzij misschien bij patiënten met het hoogste cardiovasculaire risico die een laag bloedingsrisico hebben. Een belangrijke notie in deze context is dat voor het weergeven van het cardiovasculaire risico niet altijd dezelfde criteria worden gehanteerd, maar dat deze kunnen verschillen afhankelijk van de studie of richtlijn waarin over een dergelijk risico wordt gesproken. Bij sommige evaluaties van het cardiovasculaire risico wordt een risico van cardiovasculaire morbiditeit beoordeeld en bij andere een risico van cardiovasculaire mortaliteit. Ook de cardiovasculaire eindpunten bij het beoordelen van het risico van cardiovasculaire morbiditeit zijn niet altijd dezelfde. Het is dan ook essentieel dit goed te analyseren als men een percentage leest van cardiovasculair risico met bijhorende kwalificatie van laag/matig/hoog.

Focus

Handleiding voor het afbouwen van antidepressiva

Artsen staan regelmatig voor de uitdaging om een antidepressivum af te bouwen (*"tapering"*) of om het ene middel om te schakelen naar een ander. Het plots stoppen of onderbreken van een behandeling kan immers aanleiding geven tot onttrekkingsverschijnselen, voornamelijk duizeligheid, misselijkheid, lethargie, tremor, anorexie en hoofdpijn. Voor de keuze van het afbouwschema moet men zich baseren op consensus en opinies van experten. Er wordt aanbevolen om antidepressiva over minstens 2 tot 4 weken af te bouwen, waarbij de halfwaardetijd van het antidepressivum een belangrijke factor is. Men bouwt trager af bij het bestaan van risicofactoren (een hogere dosis, klachten bij het overslaan van een inname of eerdere, mislukte, stoppogingen) of als er tijdens het afbouwen onttrekkingsverschijnselen ontstaan. Dit artikel geeft concrete schema's voor het afbouwen en omschakelen. Centraal staat de gedeelde besluitvorming tussen arts en patiënt, de regelmatige opvolging door de arts en, indien mogelijk, psychologische ondersteuning.

Vaak wordt een arts geconfronteerd met de uitdaging om een antidepressivum af te bouwen (*in het Engels: tapering*), bijvoorbeeld op het einde van de behandeling van een depressieve periode. Afbouwen kan ook nodig zijn om het ene middel te vervangen door een ander als er ongewenste effecten zijn of onvoldoende effect is bij het gebruik van het eerste. Er is echter een gebrek aan op evidentie gebaseerde aanbevelingen. Vanuit het *Nederlands Huisartsen Genootschap* en *Australian Prescriber* heeft men daarom handvaten ontwikkeld die gebaseerd zijn op een combinatie van de laatste wetenschappelijke literatuur, kennis over de psychofarmacologie, expert opinion en praktijkervaringen[1,2]. Deze tekst is hier grotendeels op gebaseerd en heeft als doel een praktische leidraad aan te reiken voor het stopzetten of omschakelen van antidepressiva.
Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) tussen patiënt en arts is essentieel om een goede afbouw of omschakeling te bekomen.

Onttrekkingsverschijnselen

Het abrupt stoppen, onderbreken of plots omschakelen van een antidepressivum kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen die meestal bestaan uit *duizeligheid, misselijkheid, lethargie, tremor, anorexie en hoofdpijn.*

In het artikel van de NHG worden de onttrekkingsverschijnselen ingedeeld in 8 groepen:
- *Griepachtige verschijnselen*: hoofdpijn, lethargie, zweten, rillingen, moeheid, eetlustvermindering, spierpijn
- *Slaapstoornissen*: slecht inslapen; nachtmerries
- *Gastro-intestinale symptomen*: misselijkheid, braken, diarree en anorexie
- *Evenwichtsproblemen*: duizeligheid en coördinatiestoornissen
- *Sensorische symptomen*: sensaties van elektrische schokken, paresthesieën en pallinopsie (dit is het lang visueel aanhouden van nabeelden van een object of een persoon nadat deze niet meer aanwezig is in het gezichtsveld)
- *Psychische klachten*: angst, somberheid en prikkelbaarheid/irritatie of het optreden van (hypo-)manie (ontremming)
- *Extrapiramidale verschijnselen*: bewegingsstoornissen en tremoren
- *Overige verschijnselen*: cognitieve stoornissen en hartritmestoornissen.[1,3,9]

Deze symptomen treden vooral op met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), maar het kan ook met tricyclische antidepressiva (TCA's) en andere voorkomen.

Onttrekkingsverschijnselen ontstaan meestal binnen een paar dagen na het stoppen of het verlagen van de dosis van een antidepressivum, zelden na 1 week, en verdwijnen meestal volledig binnen de 1 à 3 dagen als het oorspronkelijke antidepressivum (of de vorige dosis) wordt hervat. Duren deze klachten toch nog langer dan 1 week, dan dient men eerder te denken aan een recidief van de depressie of angststoornis. Het onderscheid tussen een herval en onttrekkingsverschijnselen kan soms moeilijk zijn.

De prevalentie van onttrekkingsverschijnselen bij het abrupt stoppen van een antidepressivum varieert naargelang de studies tussen 20 tot 78% van de patiënten[1]. Een recente systematische review toont aan dat geleidelijk afbouwen het optreden van deze symptomen vermindert[10]. Hoe langer de halfwaardetijd (zoals bij fluoxetine), hoe minder vaak onttrekkingsverschijnselen (zie*Tabel 1*). Er zijn echter ook sterke interindividuele verschillen. ***Risicofactoren*** voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen zijn:

- als de patiënt behandeld werd met hogere dosissen SSRI's of SNRI's om een therapeutisch effect te verkrijgen;
- als deze al werden ervaren bij het onderbreken van de behandeling (bv. door therapie-ontrouw);
- bij eerder mislukte stoppogingen.

Onderstaande tabel toont (bij benadering) de halfwaardetijden van de meest gebruikte antidepressiva (in de SKPs)[2].

Tabel 1: gemiddelde halfwaardetijden van enkele frequent gebruikte antidepressiva

Antidepressivum	Gemiddelde halfwaardetijd (in dagen)
Citalopram	1,5
Escitalopram	1,5
Paroxetine	1,0
Sertraline	1,1 - 1,3
Fluoxetine	4 – 16*
Fluvoxamine	0,6
Duloxetine	0,5
Venlafaxine	0,6**
Amitriptyline	1 – 1,9
* Fluoxetine + actieve metaboliet norfluoxetine	
** Venlafaxine + actieve metaboliet desvenlafaxine	

Concreet: het afbouwen

Eén systematische review onderzocht de doeltreffendheid van de verschillende methodes om antidepressiva te stoppen (*Maund 2019*), maar concrete schema's worden daarin niet gegeven. Men concludeert dat ondersteunende cognitieve of op mindfulness gebaseerde gedragstherapie bijdraagt aan het voorkomen van een herval of het verminderen van onttrekkingsverschijnselen[10]. De meeste onderbouwing voor het meer geleidelijk afbouwen komt uit case-reports, observationeel cohortonderzoek (*Groot 2018*), een gerandomiseerde prospectieve studie (*Tint 2008*) en literatuur reviews (*Haddad 2007*)[6,7,8]. Men besluit hieruit dat de *duur van de afbouw op z'n minst 2 tot 4 weken* zou moeten zijn, omdat er dan minder onttrekkingsverschijnselen optreden of ze worden als minder ernstig ervaren[6].

De afbouwmethode hangt af van of men het antidepressivum wil stoppen, de dosis verminderen of wil omschakelen.

1. Stoppen of verminderen van de dosis van het antidepressivum

Is volledig stoppen van het antidepressivum het doel, dan zijn de*aanwezigheid van risicofactoren*, *het optreden en de ernst van onttrekkingsverschijnselen tijdens het afbouwproces* de bepalende factoren. Het is daarom van belang de patiënt regelmatig op te volgen[3,4]. Algemeen is het af te raden om als afbouwschema antidepressiva, in het bijzonder SSRI's en SNRI's, om de andere dag in te nemen (1 dag wel, 1 dag niet), omdat dit door hun korte halfwaardetijd overeenkomt met telkens abrupt stoppen, wat onttrekkingsverschijnselen kan veroorzaken. Fluoxetine met een lange halfwaardetijd vormt hierop een uitzondering.

Fluoxetine heeft een lange halfwaardetijd met als gevolg minder schommelingen in de plasmaconcentraties en dus minder onttrekkingsverschijnselen, in het geval men bepaalde doses overslaat. Daarom wordt soms gesuggereerd om bij het afbouwen van de antidepressiva met kortere halfwaardetijden, deze af te bouwen tot de dagelijkse richtdosis en dan te vervangen door fluoxetine 20 mg/dag gedurende 7 dagen, waarna men kan stoppen. Deze manier van afbouwen is echter minder goed beschreven en onderbouwd. Ze wordt daarom ook niet aangeraden.

- **Als er vooraf geen risicofactoren aanwezig zijn**, zijn er meestal enkel lichte onttrekkingsverschijnselen te verwachten. Het is belangrijk de patiënt(e) vooraf (ook reeds bij de start van het antidepressivum) in te lichten en hem/haar bij het optreden ervan gerust te stellen. Men kan afbouwen met de commercieel beschikbare dosissen van SSRI's, SNRI's en TCA's. Een hogere posologie dan de normaal aangenomen dagelijkse richtdosis (zoals aangegeven bij de dosering van de verschillende antidepressiva in het Repertorium) kan in een periode van 2 tot 4 weken worden afgebouwd tot deze richtdosis (*stap 1 in tabel 2*). Na ten minste 2 weken op de dagelijkse richtdosis kan deze dan gehalveerd worden (*stap 2*). Deze halve dosis kan vervolgens na 2 tot 4 weken gestaakt worden (*stap 3*). Een voorbeeld van een dergelijk afbouwschema van de meest courant gebruikte antidepressiva in de eerste lijn (in België) wordt in Tabel 2 weergegeven. Dit houdt in dat sommige tabletten in stap 2 met een pillensnijder gedeeld moeten worden.

Tabel 2: Afbouwschema bij afwezigheid van risicofactoren (gebaseerd op NHG)

Stap	Duur	Eenheid	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Stap 1	**2 à 4 weken**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Stap 2	**2 weken**	**mg/d**	***10*** [1]	***5***	***50*** [1]	***0***	***10*** [1]	***25*** [1]	***30***	***37,5***	***35*** [2]
Stap 3	**2 à 4 weken**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxetine, FLV = fluvoxamine, FLX = fluoxetine, PAR = paroxetine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline; grijze & cursief gedrukte vlakken = commercieel beschikbare antidepressiva

[1] De tabletten dienen bij voorkeur met een pillensnijder gedeeld te worden.

[2] Door een combinatie van de commercieel beschikbare 10 mg en 25 mg.

Indien er toch te veel onttrekkingsverschijnselen zijn, kan de dosis teruggebracht worden naar de vorige dosis waarbij er geen klachten waren. Meestal verdwijnen deze dan binnen de 1 à 3 dagen, waarna men het antidepressivum trager afbouwt. In dit geval is het beter het afbouwschema in Tabel 3 te gebruiken. Een uitzondering vormt fluoxetine dat een lange halfwaardetijd heeft, waardoor men van 20 mg naar 0 mg kan gaan zonder af te bouwen. Zit men boven de aanbevolen dagelijkse richtdosis, is het voor fluoxetine waarschijnlijk evenmin nodig om 2 tot 4 weken af te bouwen tot die dosis.

- **Als er vooraf wel risicofactoren aanwezig** zijn, kan men sterkere onttrekkingsverschijnselen verwachten. Men bouwt dan altijd trager af (zie Tabel 3). Ook hier dient men eerst over 2 tot 4 weken af te bouwen naar de dagelijks aanbevolen richtdosis van het antidepressivum. Nadien bouwt men per week geleidelijk verder af. Bij onttrekkingsverschijnselen kan men nog trager afbouwen.

Tabel 3: Afbouwschema bij aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren (gebaseerd op NHG)

Stap	Duur	Eenheid	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Stap 1	**1 week**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Stap 2	**1 week**	**mg/d**	***10***	***5***	***50***	***10***	***25***	***30***	***37,5***	***50***
Stap 3	**1 week**	**mg/d**	**6**	**3**	**30**	**7**	**15**	**15**	**20**	**40**
Stap 4	**1 week**	**mg/d**	**4**	**2**	**20**	**5**	**10**	**10**	**12**	**30**
Stap 5	**1 week**	**mg/d**	**3**	**1,5**	**15**	**3**	**7,5**	**6**	**7**	***25***
Stap 6	**1 week**	**mg/d**	**2**	**1**	**10**	**2**	**5**	**4**	**5**	**20**
Stap 7	**1 week**	**mg/d**	**1**	**0,5**	**5**	**1**	**2,5**	**2**	**3**	**15**
Stap 8	**1 week**	**mg/d**	**0,5**	**0,25**	**2,5**	**0,5**	**1,2**	**1**	**2**	***10***
Stap 9	**1 week**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**		**1**	**5**
Stap 10		**mg/d**							**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, , FLV = fluvoxamine, PAR = paroxetine, SER = sertraline, DUL = duloxetine, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline ; donker grijze & cursief gedrukte vlakken = beschikbare antidepressiva; licht grijze vlakken = magistrale bereidingen

De donkergrijs gearceerde en cursief gedrukte vakken in de Tabellen 2 en 3 zijn de sterktes van de antidepressiva die beschikbaar zijn (of waarbij men slechts 1x moet delen met een pillensnijder); de licht grijs gearceerde vlakken zijn de sterktes die als magistrale bereiding kunnen voorgeschreven worden. Het is, in dit geval, aan te raden om het aantal milligram in capsules te laten bereiden door de apotheker in plaats van gebruik te maken van een pillensnijder of de tabletten te breken, omwille van het risico van te grote doseerfouten. Magistraal bereide vloeibare toedieningsvormen van het antidepressivum zijn niet aanbevolen wegens groter risico op doseringsfouten, zeker bij lagere dosissen.

In tegenstelling tot Nederland is er op dit moment nog geen specifieke aflevering voor tapering beschikbaar in België. Dit zijn medicatiestrips waarin vooraf bereide tabletten van antidepressiva aanwezig zijn, in afbouwende hoeveelheden, die achtereenvolgens ingenomen kunnen worden[5].

Tijdens de afbouw hoeft niet elke dosis van het antidepressivum uit het schema apart magistraal voorgeschreven te worden. Men combineert gewoon verschillende capsule-dosissen om de juiste afbouwdosissen te bekomen. Om fouten te vermijden, gebruikt men beter weekmedicatiedozen en/of verschillende capsule-kleuren. Duidelijke afspraken tussen arts, apotheker en patiënt zijn dus nodig. Tabel 4 bevat voorbeelden van capsule-dosissen voor de benodigde magistrale doseereenheden van de voorgestelde afbouwschema's. Hierbij moet de patiënt maximaal 2 capsules per dag innemen. Andere combinaties zijn natuurlijk ook mogelijk.

Tabel 4: Minimaal vereiste capsule-dosissen

Antidepressivum	Benodigde capsules
Citalopram	**Capsules van 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 5 mg**
Escitalopram	**Capsules van 0,25 mg, 0.5 mg, 1 mg en 2 mg**
Fluvoxamine	**Capsules van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg**
Paroxetine	**Capsules van 0,5 mg, 1 mg, 2mg en 5 mg**
Sertraline	**Capsules van 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg en 10 mg**
Duloxetine	**Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg**
Venlafaxine	**Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg**
Amitriptyline	**Capsules van 5mg, 10mg en 20 mg**

Om een idee van de prijs van een afbouwschema te krijgen, worden in onderstaande tabel de prijzen bij benadering gegeven van de in tabel 3 en 4 voorgestelde schema's. De prijs van een terugbetaalbare magistrale bereiding is de optelsom van:

- voor elke benodigde module (dit zijn max. 10 gelules van een bepaalde dosis) die max. 1,23 EUR remgeld kost (bij het voorkeurstarief (Omnio statuut) betaalt men slechts 0,32 EUR per module).
- de specialiteitsverpakking die men moet gebruiken om de bereiding te maken, of de grondstof. Het remgeld wordt gegeven op de website van het BCFI. Dit kan variëren van specialiteit tot specialiteit en van het moment.

Voor citalopram is dit bijvoorbeeld (op 5 maart 2019): de prijs van het goedkoopste doosje 3,23 euro (28x20mg, deelb) + 8 maal 1,23 euro (1 module 0,5mg, 3 modules 1mg, 3 modules 2mg en 1 module 5mg) = 13,07 euro remgeld.

Tabel 5: Kostprijs van de voorgestelde afbouwschema's voor de patiënt (remgeld)

Antidepressivum	Benodigde capsules	Prijs goedkoopste doosje	Modules	Totaal remgeld (gewoon tarief)
Citalopram	**0,5 mg (7[1]), 1 mg (21), 2 mg (28) en 5 mg (7)**	**3,23 EUR 28x20mg (deelb)**	**8**	**13,07 EUR**
Escitalopram	**0,25 mg (7), 0,5 mg (14), 1 mg (21) en 2 mg (21)**	**2,4 EUR 28x 5mg**	**9**	**13,47 EUR**
Fluvoxamine	**2,5 mg (7), 5 mg (14), 10 mg (21) en 20 mg (14)**	**3,05 EUR 30x 100mg (deelb)**	**8**	**12,89 EUR**
Paroxetine[5]	**0,5 mg (7), 1 mg (14), 2mg (21) en 5 mg (14)**	**2,96 EUR 28x 20mg (deelb)**	**8**	**12,80 EUR**
Sertraline	**1,25 mg (7), 2,5 mg (14), 5 mg (21) en 10 mg (14)**	**10,30 EUR 30x 50mg (deelb)**	**8**	**13,14 EUR**
Duloxetine	**1 mg (14), 2 mg (21), 5 mg (14) en 10 mg (14)**	**13,35 EUR 28x 30mg**	**9 (4x ≥13,45 EUR[2]/ bereiding)**	**Geen remgeld maar volle prijs, minstens 67,15 EUR[4]**
Venlafaxine	**1 mg (14), 2 mg (28), 5 mg (14) en 10 mg (21)**	**11,11 EUR 28 x 37,5mg**	**10 (4x ≥13,45 EUR[2]/ bereiding)**	**Geen remgeld maar volle prijs, minstens 64,91 EUR[4]**
Amitriptyline[5]	**5mg (14), 10mg (n-M) en 20 mg (n-M)**	**0,61 EUR 100 x 10mg**	**2**	**3,07 EUR[3]**

[1] De cijfers tussen haakjes in de kolom "Benodigde capsules" zijn het aantal capsules van die bepaalde dosis die men nodig heeft in de voorgestelde afbouwschema's.

[2] De apotheker mag hier een honorarium naar wens aanrekenen. Dit is niet vastgelegd. Het bedrag 13,45 EUR is wat het RIZIV voorziet en vergoedt aan de apotheker voor terugbetaalde bereidingen en is slechts richtinggevend.

[3] Amitriptyline 10 mg (Redomex 10mg) is op de markt. Voor veelvouden van 10mg moet men de gecommercialiseerde middelen gebruiken, want anders is de bereiding niet terugbetaalbaar.

[4] Een magistrale bereiding is niet terugbetaalbaar als men vertrekt van maagsapresistente tabletten of tabletten met vertraagde afgifte. Duloxetine en venlafaxine bestaan enkel onder deze vorm, vandaar dat men de volledige prijs betaalt.

[5] Amitriptyline (Redomex) en paroxetine (Seroxat) bestaan ook als grondstof, maar deze worden niet terugbetaald; de apotheker moet de specialiteit gebruiken om de bereiding terugbetaalbaar te houden. Men schrijft in dit geval de commercieel beschikbare dosissen dus best niet als VOS (voorschrift op stofnaam) voor.

Men kan alle bereidingen van een afbouwschema van 1 molecule op 1 voorschrift zetten. Men mag immers op 1 voorschrift tot maximaal **6 modules** (60 gelules) voorschrijven **voor 1 specifieke dosering**. In de voorgestelde schema's zit men nergens boven deze limiet. Hieronder vindt men 3 voorbeelden (citalopram, paroxetine en amitriptyline) van hoe magistrale voorschriften dienen opgesteld te worden in het geval men de voorgestelde afbouwschema's gebruikt:

Citalopram	R/ citalopram 5mg f. gel. 1 DT 7 S/ volgens afbouwschema

	R/ citalopram 2mg f. gel. 1 DT 28 S/ volgens afbouwschema R/ citalopram 1 mg f.gel. 1 DT 21 S/ volgens afbouwschema R/ citalopram 0,5 mg f.gel. 1 DT 7 S/ volgens afbouwschema
Amitriptyline	R/ Redomex 5mg f. gel. 1 DT 14 S/ volgens afbouwschema
Paroxetine	R/ Seroxat 5mg f.gel. 1 DT 14 S/ volgens afbouwschema

Begeleiding door een arts en het ernstig nemen van de onttrekkingsverschijnselen zijn niet alleen belangrijk voor het slagen van de afbouw, maar ze verminderen ook de kans op herval[3]. Bovendien blijkt uit de recente systematische review van Maund et al. (2019) dat extra begeleiding met cognitieve of op mindfulness gebaseerde gedragstherapie hiertoe bijdraagt. De mogelijkheden hiertoe zijn echter vaak beperkt[10].

2. Omschakelen tussen antidepressiva

Er bestaan 4 methodes voor het omschakelen tussen antidepressiva[2]:

1. De *conservative switch* bestaat uit het traag afbouwen (over 2 à 4 weken) van het te stoppen antidepressivum; hierna wacht men 5 keer de halfwaardetijd van dat middel (de *wash-out* periode genoemd) vooraleer men het nieuwe antidepressivum opstart. Dit kan minder efficiënt zijn, omdat het lang duurt en het nieuwe middel pas laat gestart kan worden.
2. Bij de *moderate switch* doet men het afbouwen sneller in ongeveer 2 dagen, waarna de *wash-out* periode en het opstarten van het nieuwe antidepressivum volgt.
3. Bij de *cross-taper switch* kan men het nieuwe middel reeds geleidelijk opstarten tijdens de geleidelijke afbouw van het eerste middel en zonder een *wash-out* periode.
4. Men kan abrupt omschakelen zonder af te bouwen of een *wash-out* periode te voorzien, mits er geen potentiële interacties zijn. Dit is de *direct switch*.

De *"cross-taper"* en de *"direct switch"* worden beter opgevolgd door een psychiater, maar de *"conservative"* en *"moderate switch"* kunnen ook door de huisarts.
Drie zaken mag men niet vergeten:

- Hoe sneller de omschakeling, hoe meer risico op onttrekkingsverschijnselen.
- Elke omschakeling kan onttrekkingsverschijnselen geven.
- Niet elk antidepressivum mag op hetzelfde moment gestart of afgebouwd worden, met andere woorden:*cross-tapering* is soms niet aangewezen.

In Tabel 6 worden de mogelijke omschakelingen tussen de meest gebruikte antidepressiva weergegeven. De situaties waar **enkel** een conservatieve omschakeling (*conservative switch)* aanbevolen is, worden aangeduid, evenals de antidepressiva die niet samen mogen worden toegediend. Als *cross-tapering* toch mogelijk is, wordt dit zo vermeld. Soms mag men ook de *wash-out* periode laten wegvallen en onmiddellijk starten met het nieuwe middel. Waar dit kan, wordt dit ook aangeduid. Mits voldoende expertise is het mogelijk om deze kortere schema's als huisarts te volgen, maar men kan even goed, in samenspraak met de patiënt, ervoor kiezen, in deze gevallen, de *moderate* of *conservative switch* toe te passen: men bouwt het eerste antidepressivum in 2 dagen (*moderate*) of over 2 à 4 weken (*conservative*) af, daarna wacht men gedurende de *wash-out* periode, waarna men het nieuwe middel start.
Elke omschakeling moet strikt opgevolgd worden en, indien mogelijk, samen met cognitieve of op mindfulness gebaseerde

gedragstherapie. Het is altijd mogelijk dat het omschakelschema moet aangepast worden naar een tragere methode, afhankelijk van de patiënt, ziekte en/of ander medicatiegebruik op dat moment[2].

Tabel 6: Switch schema tussen antidepressiva (gebaseerd op Keks et al., Australian Prescriber 2016)

van/naar	CIT/EsCIT/PAR/SER	FLX	FLV	DUL/VLX	AMT
CIT/EsCIT/PAR/SER	Afbouwen eerste SSRI en tegelijkertijd starten tweede SSRI aan lage dosis [1]	Afbouwen en stoppen SSRI, geen wash-out periode, dan FLX starten aan 10mg [2]	Afbouwen en stoppen SSRI, geen wash-out periode, daarna FLV starten aan 50mg [2]	Afbouwen en tegelijkertijd starten DUL/VLX aan lage dosis [1]	Afbouwen SSRI, tegelijkertijd AMT starten aan lage dosis (25mg) [1]
FLX	Stop FLX (of afbouwen als >40mg/d), wacht 7 dagen voor wash-out, dan tweede SSRI starten aan lage dosis [2] [3]		Stop FLX (of afbouwen als >40mg/d), wacht 14 dagen voor wash-out, dan FLV starten aan 50mg [2] [3]	Afbouwen en stoppen van FLX, wacht 7 dagen voor wash-out, dan DUL/VLX starten aan lage dosis [2] [3]	Stop FLX (of afbouwen als >40mg/d), wacht 14 dagen voor wash-out, dan AMT starten aan lage dosis (25mg) gedurende 3 weken [4]
FLV	Afbouwen en stoppen FLV, geen wash-out, daarna SSRI starten aan lage dosis [2]	Afbouwen en stoppen FLV, geen wash-out, dan FLX starten aan 10mg [2]		Afbouwen en stoppen FLV, geen wash-out, daarna start DUL/VLX aan lage dosis [2]	Afbouwen FLV, tegelijkertijd starten van AMT aan 25mg [1]
DUL/VLX	Afbouwen DUL/VLX, tegelijkertijd starten SSRI aan lage dosis [1]	Afbouwen en stoppen DUL/VLX, geen wash-out, daarna FLX starten aan 10mg [2]	Afbouwen en stoppen DUL/VLX, geen wash-out, daarna FLV starten aan 50mg [2]	Afbouwen DUL/VLX, tegelijkertijd alternatief SNRI starten aan lage dosis [1]	Afbouwen DUL/VLX, tegelijkertijd starten AMT aan 25mg [1]
AMT	Afbouwen AMT, tegelijkertijd SSRI opstarten aan lage dosis [1]	Afbouwen en stoppen AMT, geen wash-out, daarna FLX opstarten	Afbouwen AMT, tegelijkertijd starten FLV aan 50mg [1]	Afbouwen AMT, tegelijkertijd starten DUL/VLX aan lage dosis [1]	

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxetine, FLV = fluvoxamine, PAR = paroxetine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline

[1] Dit is cross-tapering, maar men kan als huisarts opteren om de *moderate* of *conservative* switch als schema te volgen, wat minder risico geeft op onttrekkingsverschijnselen. Dit houdt dan in: men bouwt het eerste antidepressivum in 2 dagen (*moderate*) of over 2 à 4 weken (*conservative*) af, daarna wacht men gedurende de *wash-out* periode, waarna men het nieuwe middel start.

[2] Het samen voorschrijven van deze 2 antidepressiva wordt niet aangeraden.

[3] Fluoxetine kan nog steeds interacties geven met het nieuwe antidepressivum tot 5 tot 6 weken na stoppen (voornamelijk de hogere dosissen) door zijn lange halfwaardetijd en actieve metaboliet.

[4] Fluoxetine kan gedurende verschillende weken de concentratie van tricyclische antidepressiva verhogen.

Bronnen

1 KNMP, NHG, NVvP en MIND. Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's en SNRI's." September 2018. (https://www.thuisarts.nl/depressie/ik-wil-antidepressiva-afbouwen)

2 Keks N. et al. Switching and stopping antidepressants. Australian Prescriber 2016; 39: 76-83. http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.039

3 Wilson E. et al. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015, Vol. 5(6) 357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334

4 Declercq T. et al. Depressie bij volwassenen. Richtlijn Domus Medica september 2017. https://domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20depressie%20bij%20volwassenen_0.pdf

5 Groot P.C. et al. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. Tijdschrift voor psychiatrie 55 (2013) 10: 789-794.

6 Groot P.C. et al. Antidepressant taperingstrips to help people safely come off medication. Psychosis 2018;10-2:142-5. DOI 10.1080/17522439.2018.1469163

7 Tint A. et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. J Psychopharmacol 2008;22:330-2. DOI: 10.1177/0269881107081550

8 Haddad P.M. et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment 2007;13:447-57. DOI: 10.1192/apt.bp.105.001966

9 Pitchot W. et al. Syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. Rev Med Liege 2007; 62 : 10 : 624-627

10 Maund E. et al. Managing antidepressant discontinuation: a systematic review. Ann. Fam Med 2019; 17: 52-60. DOI 10.1370/afm.2336

Focus

Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie

Het BCFI stelt reeds vele jaren dat er geen plaats is voor acetylsalicylzuur in de primaire cardiovasculaire preventie. De beperkte winst op cardiovasculaire morbiditeit (maar niet op mortaliteit), weegt niet op tegen de toename van het risico van majeure bloeding. Dit wordt bevestigd door de resultaten van drie grote studies in primaire preventie bij verschillende patiëntengroepen die in het najaar van 2018 werden gepubliceerd:
- in de ARRIVE-studie bij patiënten met een matig cardiovasculair risico en de ASPREE-studie bij ouderen worden geen significante verschillen gezien tussen acetylsalicylzuur en placebo voor wat betreft de incidentie van cardiovasculaire events, maar er was wel een toename van het risico van majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep;
- in de ASCEND-studie bij patiënten met diabetes is er in de acetylsalicylzuurgroep een statistisch significante, maar beperkte daling van de incidentie van cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, maar deze wordt uitgevlakt door een even belangrijke toename van het risico van majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep.
In een meta-analyse, gepubliceerd net voor deze 3 grote studies, wordt een mogelijk verband tussen lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie geobserveerd; dit wordt niet bevestigd in minstens 2 van deze 3 grote studies. Of een aanpassing van de dosis acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie in functie van het lichaamsgewicht aangewezen is, blijft dus ook na deze studies onduidelijk. Tot nader order blijft een dosis van 80-100 mg acetylsalicylzuur de aanbevolen dosis voor cardiovasculaire preventie.

Het BCFI stelt reeds vele jaren dat er geen plaats is voor acetylsalicylzuur in de primaire cardiovasculaire preventie (zie Folia september 2012). De beperkte winst op cardiovasculaire morbiditeit (maar niet op mortaliteit), weegt niet op tegen de toename van het risico van majeure bloeding. Dit geldt ook voor diabetici (zie Folia september 2010). De Europese richtlijn over cardiovasculaire preventie (2016)[1] komt op basis van dezelfde argumentatie tot hetzelfde besluit. De Amerikaanse richtlijnen (2016)[2] maken een specifiekere inschatting van de baten en risico's op basis van leeftijd, cardiovasculair risico en bloedingsrisico en zien voor bepaalde sterk geselecteerde patiëntengroepen nog een plaats voor acetylsalicylzuur in primaire preventie (aangeraden voor patiënten 50-59 jaar met een matig tot hoog cardiovasculair risico (10% of meer volgens ASCVD (zie glossarium onderaan)), in afwezigheid van verhoogd bloedingsrisico en met een levensverwachting van minstens 10 jaar; te overwegen op individuele basis bij patiënten van 60-69 jaar die aan dezelfde voorwaarden voldoen).
In het najaar van 2018 kwam dit onderwerp weer in de actualiteit: de resultaten van 3 grote langetermijnstudies[3-5] over acetylsalicylzuur in primaire preventie bij verschillende patiëntengroepen werden gepubliceerd en even voordien hadden de resultaten van een meta-analyse[6] een mogelijk verband tussen de dosis acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie en het lichaamsgewicht gesuggereerd.

De ARRIVE-studie bij patiënten met matig cardiovasculair risico

De ARRIVE-studie[3] is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten zonder gekend cardiovasculair lijden en met een matig cardiovasculair risico (14% gemiddeld 10-jaarsrisico op cardiovasculaire aandoeningen, berekend volgens Framingham (zie glossarium onderaan)). Na een gemiddelde follow up van 5 jaar, was er geen significant verschil tussen acetylsalicylzuur (100 mg/d) en placebo in de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct, onstabiele angor, CVA, TIA). De globale incidentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen beide groepen, maar in de acetylsalicylzuurgroep was er wel een significant hogere incidentie van ongewenste effecten die door de onderzoekers aan de behandeling werden toegeschreven, met in het bijzonder een verdubbeling van de incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep (NNH 196 over 5 jaar).

Deze door de industrie gesponsorde ARRIVE-studie includeerde 12.546 patiënten. Mannen waren ouder dan 55 jaar en hadden 2-4 cardiovasculaire risicofactoren; vrouwen waren ouder dan 60 jaar en hadden 3 of meer cardiovasculaire risicofactoren. Als cardiovasculaire risicofactoren werden in aanmerking genomen: verhoogde cholesterolwaarden, roken, laag HDL-cholesterol, systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandelde hypertensie, familiale voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, met diabetes of met hoog bloedingsrisico werden geëxcludeerd. Het gemiddelde 10-jaarsrisico van cardiovasculaire morbiditeit bedroeg 14% volgens Framingham en 17% volgens ASCVD, wat overeenkomt met een matig cardiovasculair risico (zie glossarium onderaan).
Na een gemiddelde follow up van 5 jaar zag men tussen beide groepen geen significant verschil in de incidentie van het primaire eindpunt: 4,29% (acetylsalicylzuur) versus 4,48% (placebo); relatief risico 0,96 [95%BI 0,81 tot 1,13]. Ook op de secundaire eindpunten (individuele componenten van het primaire eindpunt en globale mortaliteit) werden geen significante verschillen gezien tussen beide groepen.
Ongewenste effecten kwamen even frequent voor met acetylsalicylzuur als met placebo. Er waren significant meer gastro-intestinale bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep (0,97%) dan in de placebogroep (0,46%): relatief risico 2,11 [95%BI 1,36 tot 3,28], waarvan 6 ernstig (4 in de acetylsalicylzuurgroep, 2 in de placebogroep).

De ASCEND-studie bij patiënten met diabetes

De ASCEND-studie[4] is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 40 jaar met diabetes type 1 of 2 zonder gekend cardiovasculair lijden. Na een gemiddelde follow-up van 7,4 jaar zag men een beperkt maar significant voordeel van acetylsalicylzuur (100 mg/d) ten opzichte van placebo: een vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 12% (NNT 91 over 7,4 jaar). De mortaliteit werd niet beïnvloed. Anderzijds zag men significant meer majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep (NNH 112 over 7,4 jaar). De auteurs concluderen dat de voordelen grotendeels worden uitgevlakt door het verhoogde bloedingsrisico.

De ASCEND-studie includeerde 15.480 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 63,2 jaar. 94% had diabetes type 2. 40% had een laag cardiovasculair risico, 42% had een matig cardiovasculair risico en 17% had een hoog cardiovasculair risico.
Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA/TIA en cardiovasculaire mortaliteit (met uitzondering van intracerebrale bloeding). Na een gemiddelde follow-up van 7,4 jaar verminderde acetylsalicylzuur op statistisch significante wijze de incidentie van het primaire eindpunt: 8,5% (acetylsalicylzuur) versus 9,6% (placebo); relatief risico: 0,88 [95%BI 0,79 tot 0,97]. Er was geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft cardiovasculaire en globale mortaliteit.
Er waren significant meer majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep (4,1%) dan in de placebogroep (3,2%): relatief risico 1,29 [95%BI 1,09 tot 1,52], maar er was geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft de incidentie van fatale of intracraniële bloedingen.

De ASPREE-studie bij ouderen

De ASPREE-studie[5] is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 70 plussers zonder voorafgaand cardiovasculair lijden, dementie of invaliderende aandoeningen. Na een gemiddelde follow-up van 4,7 jaar zag men geen verschil tussen acetylsalicylzuur (100 mg/d) en placebo op het samengestelde primaire eindpunt (mortaliteit, dementie en invaliderende aandoeningen). Ook de cardiovasculaire morbiditeit werd niet beïnvloed door de acetylsalicylzuurbehandeling.
Ietwat onverwacht (want in tegenstelling tot eerdere studies) werd in de acetylsalicylzuurgroep een significante verhoging van de mortaliteit vastgesteld met 14% in vergelijking met placebo. Dit lijkt in de eerste plaats veroorzaakt door een significante toename van de kankergerelateerde mortaliteit met 31% in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep. De auteurs hebben hiervoor geen verklaring. In vroegere studies werden pas na een studieduur van minstens 5 jaar aanwijzingen gevonden voor een mogelijk gunstig effect van acetylsalicylzuur op de kankerincidentie. De studieduur in de ASPREE-studie is korter en de patiënten zijn duidelijk ouder dan in de vroegere studies. In een commentaar[7] wordt de hypothese geformuleerd dat deze onverwachte bevindingen mogelijk verklaard kunnen worden door een beschermend effect van acetylsalicylzuur in het prille ontstaansproces van kankers (bij relatief jonge patiënten) en een eerder nadelig effect in het verdere verloop van het kankerproces (bij ouderen).
Ook in deze studie was de incidentie van majeure bloedingen significant hoger in de acetylsalicylzuurgroep dan in de placebogroep (NNH 100 over 4,7 jaar).

De ASPREE-studie includeerde 19.114 patiënten ouder dan 70 jaar (65 jaar voor patiënten met een Latijns-Amerikaanse achtergrond of zwarte patiënten) zonder onderliggend cardiovasculair lijden, dementie of invaliderende aandoeningen. Personen met een verhoogd bloedingsrisico of een levensverwachting van minder dan 5 jaar werden geëxcludeerd. 30% van de patiënten had geen of 1 cardiovasculaire risicofactor, 40% had 2 cardiovasculaire risicofactoren en 30% had 3 of 4 cardiovasculaire risicofactoren.
Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van mortaliteit, dementie en invaliderende aandoeningen. Men zag tussen beide groepen geen verschil op dit primaire eindpunt: 21,5/1000 persoonsjaren (acetylsalicylzuur) versus 21,2/1000 persoonsjaren (placebo): relatief risico 1,01 [95%BI 0,92 tot 1,11]. Ook op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen (samengesteld secundair eindpunt: fataal coronair lijden, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal CVA, hospitalisatie voor hartfalen) zag men geen verschil tussen beide groepen: 10,7/1000 persoonsjaren (acetylsalicylzuur) versus 11,3/1000 persoonsjaren (placebo): relatief risico 0,95 [95%BI 0,83 tot 1,08].
De mortaliteit in de acetylsalicylzuurgroep was significant hoger dan in de placebogroep: 12,7/1000 persoonsjaren versus 11,1/1000 persoonsjaren: relatief risico 1,14 [95%BI 1,01 tot 1,29]. Dit lijkt primair toe te schrijven aan een verhoogde kankermortaliteit in de acetylsalicylzuurgroep: 3,1% versus 2,3%: relatief risico 1,31 [95%BI 1,10 tot 1,56]. Onderliggend was ook de kankerincidentie in absolute cijfers hoger in de acetylsalicylzuurgroep, maar de statistische significantie wordt niet gerapporteerd.

Verband tussen lichaamsgewicht en werkzaamheid van acetylsalicylzuur

In een meta-analyse[6] op basis van individuele patiëntgegevens uit 10 grote, relatief oude studies met acetylsalicylzuur in primaire preventie, uitgevoerd vóór de publicatie van bovenstaande studies, observeert men een mogelijk verband tussen het lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie. De auteurs voerden heel wat analyses uit en genereerden veel data, die niet eenduidig en zeer selectief gerapporteerd worden. Een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 100 mg/d) lijkt enkel bij personen met een lichaamsgewicht onder de 70 kg gepaard te gaan met een afname van de incidentie van cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, en niet bij personen die 70 kg of meer wegen. Met hoge dosissen acetylsalicylzuur (≥ 325 mg/d) wordt een trend gezien naar betere werkzaamheid ten opzichte van placebo bij hoger lichaamsgewicht, hoewel uit de tabellen in de appendices blijkt dat in geen enkele gewichtsklasse een statistisch significant verschil gezien wordt tussen acetylsalicylzuur in hoge dosis en placebo in de incidentie van cardiovasculaire events.

Commentaar van het BCFI

De resultaten van deze 3 grote primaire preventiestudies bevestigen het standpunt van het BCFI dat acetylsalicylzuur geen plaats heeft in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Toevoegen van de resultaten van deze 3 nieuwe studies aan deze van 10 oudere primaire preventiestudies met acetylsalicylzuur in een nieuwe meta-analyse, gepubliceerd in januari 2019, wijzigde de resultaten van voorgaande meta-analyses niet voor wat betreft de voor- en nadelen van acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie[8].
De meeste commentatoren stellen dat deze bevindingen te verklaren zijn door een in de voorbije 2 decennia steeds verder doorgedreven beleid op vlak van cardiovasculaire preventie met meer aandacht voor niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, voedingsadvies en lichaamsbeweging en meer mogelijkheden op medicamenteus vlak (antihypertensiva, statines), waardoor de toevoeging van acetylsalicylzuur aan dit beleid nog weinig extra winst met zich meebrengt[9,10].
Over het verband tussen lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur kan momenteel onmogelijk een uitspraak gedaan worden aangezien de resultaten van de meta-analyse van grotendeels oudere studies niet bevestigd worden in minstens 2 van deze 3 grote recente studies: in de ASPREE-studie werd geen verband tussen BMI en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur vastgesteld en in de ASCEND-studie zag men eerder een trend in de omgekeerde richting (betere werkzaamheid van lage dosis acetylsalicylzuur bij patiënten met een gewicht ≥ 70 kg). Verder onderzoek is noodzakelijk om hier klaarheid in te scheppen. Een grote gerandomiseerde studie die, evenwel in secundaire preventie, een lage dosis acetylsalicylzuur (81 mg/d) vergelijkt met een hoge dosis (325 mg/d) is momenteel lopend. Merk op dat er geen studiegegevens zijn over de werkzaamheid van intermediaire dosissen acetylsalicylzuur (160 mg/d) in cardiovasculaire preventie.
Tot nader order blijft een dosis van 80-100 mg acetylsalicylzuur de aanbevolen dosis voor cardiovasculaire preventie.

Glossarium

Cardiovasculair risico: Men dient ermee rekening te houden dat er verschillende maatstaven worden gebruikt om het cardiovasculaire risico in te schatten. De bekomen percentages en risicocategorieën verschillen in functie van de gebruikte maatstaven en zijn niet onderling inwisselbaar.

Naam	Regio	Laatste update	10-jaarsrisico van	Categorieën
Framingham	USA	2008	cardiovasculaire *morbiditeit* (coronaire, cerebrovasculaire en perifeer vasculaire aandoeningen en hartfalen)	Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20%
ASCVD	USA	2013	cardiovasculaire *morbiditeit* (fataal of niet-fataal AMI of CVA)	Laag risico: <7,5% Intermediair risico: 7,5-20% Hoog risico: >20%
SCORE	Eur	2016	cardiovasculaire *mortaliteit* (fataal AMI of CVA)	Laag risico: <1% Intermediair risico: 1-5% Hoog risico: >5%
QRISK	UK	2018	cardiovasculaire *morbiditeit* (fatale of niet-fatale coronaire aandoeningen (inclusief angina pectoris) of CVA (inclusief TIA))	Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20%

Specifieke bronnen

1 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Viahttps://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

2 Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2016. Via: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer. doi: 10.7326/M16-0577

3 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X

4 Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018; 379: 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988

5 McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1499-508. doi: 10.1056/NEJMoa1800722

McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819

McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1519-28. doi: 10.1056/NEJMoa1803955

6 Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018; 392: 387-99. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4

7 Hirsch C. In healthy older adults, aspirin did not affect disability-free survival or CVD but increased death and bleeding. Ann Intern Med 2019; 170: JC3. doi: 10.7326/ACPJC-2019-170-2-003

8 Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular evnets and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2019; 321: 277-87. doi: 10.1001/jama.2018.20578

9 Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? N Engl J Med 2018: 379: 1572-4. doi10.1056/NEJMe1812000

10 Gaziano JM. Aspirin for primary prevention: clinical considerations in 2019. JAMA 2019; 321: 253-5. doi:10.1001/jama.2018.20577

Focus

Antibiotica bij niet-gecompliceerde diverticulitis?

De plaats van antibiotica bij niet-gecompliceerde diverticulitis (d.w.z. diverticulitis in afwezigheid van complicaties zoals peridiverticulitis, abcesvorming, perforatie) is reeds lang onduidelijk. Sinds de publicatie van twee studies bij patiënten met een eerste episode van niet-gecompliceerde diverticulitis (complicaties werden uitgesloten via CT-scan), wordt het nut van antibiotica meer en meer betwijfeld. Deze studies toonden op korte termijn geen voordeel van antibiotische behandeling (amoxicilline + clavulaanzuur) ten opzichte van louter observatie, en dit in termen van duur tot herstel, recidieffrequentie, complicaties en sigmoïdresectie.
Van één van deze studies, de Nederlandse DIABOLO-studie, verscheen recent een follow-up over 2 jaar van ongeveer 90% van de oorspronkelijk geïncludeerde patiënten (468 van de 528 patiënten).[1] Er was na 2 jaar geen verschil tussen de antibioticumgroep en de observatiegroep in optreden van gecompliceerde diverticulitis (3,3% resp. 4,8%, statistisch niet significant) of recidieffrequentie (14,9% resp. 15,4%, statistisch niet significant). De incidentie van sigmoïdresectie na 2 jaar was duidelijk hoger in de observatiegroep (9% vs 5,4%) maar ook hier was het verschil statistisch gezien niet significant. Gezien de beperkte power van de follow-upstudie is het immers onmogelijk te weten of de verschillen tussen de twee groepen reëel zijn, dan wel te wijten zijn aan toeval. Voor de auteur van een editoriaal[2] is de hogere incidentie van sigmoïdresectie in de observatiegroep toch een reden van bezorgdheid, en moet dit toch beter onderzocht worden. Volgens de auteurs van twee artikels in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* versterkt deze follow-upstudie wel de stelling dat antibiotica geen plaats hebben bij de behandeling van een eerste episode van niet-gecompliceerde diverticulitis.[3,4] Al blijven er volgens de auteurs wel nog enkele vragen onbeantwoord, zoals de vraag of er risicogroepen zijn bij wie antibiotica wel aangewezen zijn (in het bijzonder patiënten met comorbiditeit en immuungecompromitteerde patiënten), en de vraag of er risicofactoren zijn die falen van een aanpak bestaande uit louter observatie kunnen voorspellen.[4]

Commentaar van het BCFI

In de eerste lijn is diverticulitis een diagnose die niet met zekerheid te stellen is, en is het niet steeds eenvoudig om, zonder bijkomend onderzoek, te weten of er complicaties aanwezig zijn. Bij vermoeden van ongecompliceerde diverticulitis levert deze studie argumenten om, althans bij een eerste episode, te kiezen voor een afwachtend beleid zonder antibiotica, ook in de eerste lijn. De BAPCOC-aanbevelingen voor anti-infectieuze behandeling in ambulante praktijk (2012) stellen dat de plaats van antibiotica bij diverticulitis onduidelijk is, maar dat "in afwachting van aanvullende studies een antibiotische behandeling toch nog kan overwogen worden". De NHG-Standaard Diverticulitis (2011) stelt duidelijk dat er geen bewijs is van een gunstig effect van antibiotica.

Specifieke bronnen

1 van Dijk ST el al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. Am J Gastroenterol 2018;113:1045-52 (https://doi.org/10.1038/s41395-018-0030-y)

2 Peery AF. It's actually a little complicated: antibiotics for uncomplicated diverticulitis Am J Gastroenterol 2018,113:949-50 (https://doi.org/10.1038/s41395-018-0159-8)

3 Brenninkmeijer VJA en Meijssen MAC. In het kort. Antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis? Niet zinvol, ook niet op de lange termijn. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3080

4 de Wit NJ. Commentaar. Antibiotica niet zinvol bij ongecompliceerde diverticulitis. Het pleit is beslecht. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3170

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie maart 2019

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- patiromer

Nieuwigheden in de oncologie
- pegaspargase

Schrappingen
- alimemazine
- cibenzoline
- nitroglycerine sublinguaal

Andere wijzigingen
- terugbetaling van nasale corticosteroïden

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

patiromer (Veltassa®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI. Patiromer is een nieuwe kaliumchelator voor oraal gebruik. Patiromer kan een optie zijn voor de behandeling van chronische hyperkaliëmie bij volwassenen. Het is niet aangewezen bij levensbedreigende hyperkaliëmie. De werkzaamheid ervan werd niet vergeleken met de andere chelatoren of de lisdiuretica. Het is veel duurder dan de andere kaliumchelatoren.

Patiromer (**Veltassa®▼**, hoofdstuk 20.1.3.1.) is een polymeer voor oraal gebruik dat de fecale uitscheiding van kalium verhoogt door binding in het lumen van het maag-darmkanaal.

Indicatie volgens de SKP
Patiromer heeft als indicatie in de SKP de behandeling van hyperkaliëmie bij volwassenen. Het is niet geschikt voor de behandeling van levensbedreigende hyperkaliëmie.

Doeltreffendheid

- Patiromer werd onderzocht in twee studies bij patiënten met hyperkaliëmie onder ACE-inhibitoren, en met ofwel chronische nierinsufficiëntie ofwel diabetische nefropathie. Patiromer was doeltreffend in termen van verlagen van het serumkalium en behouden van het serumkalium binnen de streefwaarden. De studies, met een duur van 4 en 52 weken, evalueerden geen klinische eindpunten (morbiditeit en mortaliteit).
- Er zijn geen vergelijkende studies met de andere kaliumchelatoren of andere benaderingen.[1-5]

Veiligheid

- De voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale stoornissen: abdominale pijn, obstipatie, diarree, nausea en hypomagnesiëmie.
- Patiromer kan zich binden aan andere geneesmiddelen in het maag-darmkanaal. Andere geneesmiddelen langs orale weg moeten 3 uur voor of 3 uur na inname van patiromer worden ingenomen.
- Voorzichtigheid is geboden bij ernstige, bekende gastro-intestinale stoornissen. Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk in geval van nierinsufficiëntie.

Dosering Eén zakje per dag

Kostprijs 375€ voor 30 zakjes, terugbetaald in

Nieuwigheden in de oncologie

pegaspargase (Oncaspar®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI. Pegaspargase (**Oncaspar®**) is een therapeutische optie voor de behandeling van acute lymfatische leukemie. De doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van pegaspargase zijn vergelijkbaar met de andere asparaginasen. Het dient slechts éénmaal om de 2 weken intramusculair of intraveneus toegediend worden in plaats van elke dag gedurende 1 à 3 weken voor de andere asparaginasen (in de inductiefase), wat een voordeel kan zijn voor de patiënt.

Pegaspargase (**Oncaspar®▼**, hoofdstuk 13.8.) is een uit *E. coli* geproduceerd asparaginase, dat vervolgens gepegyleerd wordt (toevoeging van een polyethyleenglycolgroep of PEG). Deze pegylering verlengt de halfwaardetijd van het product en laat een intramusculaire of intraveneuze toediening toe om de 2 weken in plaats van een dagelijkse toediening voor de andere asparaginases.[6]

Indicatie volgens de SKP
Pegaspargase heeft als indicatie in de SKP de behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen (zuigelingen en kinderen tot 18 jaar) en volwassenen, in associatie met andere antineoplastische middelen. Het is voorbehouden voor gebruik in hospitaalmilieu.

Doeltreffendheid
Pegaspargase werd in verschillende klinische studies vergeleken met het niet-gepegyleerde asparaginase bij kinderen met acute lymfatische leukemie. De overleving op 5 jaar (secundair eindpunt) was vergelijkbaar in beide groepen.
Bij volwassenen werd pegaspargase alleen onderzocht in studies zonder comparator.[7]

Veiligheid
- Pegaspargase is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie, antecedenten van trombose of ernstige bloeding, pancreatitis.
- De ongewenste effecten zijn deze van de asparaginasen : soms ernstige overgevoeligheidsreacties, stollingsstoornissen met trombo-embolische events, pancreasaandoeningen, nausea, braken, diarree, neurologische, renale of hepatische stoornissen, neutropenie en infecties, zelden reversibele posterieure leuko-encefalopathie.[6]
- Vrouwen moeten een niet-orale anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste 6 maanden na stoppen ervan.
- Pegaspargase bindt zich aan serumeiwitten, remt de celdeling, en kan ook de leverfunctie wijzigen. Dit kan leiden tot interacties met geneesmiddelen die afhankelijk zijn van deze mechanismen.
- Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk in geval van nierinsufficiëntie.

Dosering Pegaspargase wordt om de 14 dagen intraveneus of intramusculair toegediend. De dosis wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak (zie SKP).

Kostprijs Een flacon van 3.750 E: 1.660 € terugbetaald in [hospitaalgebruik]

Schrappingen

alimemazine (Théralène®)

De specialiteit op basis van alimemazine (**Théralène®**, hoofdstuk 12.4.1.2.) is uit de markt genomen. Het was één van de orale antihistaminica met sederende eigenschappen. Vele andere antihistaminica zijn beschikbaar (zie hoofdstuk 12.4.1. H_1-antihistaminica). Het BCFI herinnert eraan dat zoals voor alle geneesmiddelen met sedatief effect, voorzichtigheid geboden is bij zuigelingen, jonge

cibenzoline (Cipralan®)

De specialiteit op basis van cibenzoline (**Cipralan®**, hoofdstuk 1.8.3.2.) is uit de markt genomen. Dit antiaritmicum werd gebruikt bij supraventriculaire en ventriculaire aritmieën. Voor de aanpak van aritmieën, zie ook Repertorium, hoofdstuk 1.8. Antiaritmica en de Transparantiefiche "Aanpak van voorkamerfibrillatie".

nitroglycerine sublinguaal (Nitrolingual®)

De specialiteit op basis van nitroglycerine voor sublinguaal gebruik in spray-vorm (**Nitrolingual®**, hoofdstuk 1.2.1.1.) is uit de markt genomen. Het had als indicatie de profylactische behandeling en behandeling van angoraanvallen. Er bestaan geen nitraatderivaten meer in sprays. Orale en sublinguale toediening in tabletvorm is nog steeds mogelijk met isosorbidedinitraat (Cedocard®). Deze vorm

kan minder geschikt zijn voor ouderen met monddroogte. Voor meer informatie over de behandeling van angina pectoris, zie Repertorium, hoofdstuk 1.2. Angina pectoris.

Andere wijzigingen

nasale corticosteroïden

Vanaf 1 maart 2019 worden de vergoedingsvoorwaarden van de specialiteiten op basis van nasale corticosteroïden gewijzigd. Ze worden beter terugbetaald, op voorwaarde dat ze door de arts in een vergunde indicatie worden voorgeschreven. Ze worden nu ook opgenomen in de berekening van de maximumfactuur. Zie de website van het RIZIV voor meer informatie.

Specifieke bronnen

1 Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkaliemia Receiving RAAS Inhibitors (OPAL-HK), Weir et al, N Engl J Med, 2015;372:211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1410853

2 Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkaliemia and Diabetic Kidney Disease (AMETYST-DN), Bakris et al, JAMA. 2015;314(2):151-161. doi:10.1001/jama.2015.7446

3 Patiromère (Veltassa®) pour traiter l'hyperkaliémie, La Lettre Médicale, vol 39 (24), 155-156

4 Patiromer for the management of hypkaliemia, DTB, January 2018, (56) 6-9 DOI10.1136/dtb.2018.1.0575

5 New Agents for Hyperkaliemia, N Engl J Med 372 ;16

6 Pégaspargase (Oncaspar®) et leucémie aiguë lymphoblastique, La Revue Prescrire, avril 2017, 37 (402) 249-251.

7 Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia, Technology appraisal guidance, National Institute for Health and Care Excellence, 28 September 2016, nice.org.uk/guidance/ta408

Geneesmiddelenbewaking

Ongewenste effecten van melatonine

Melatonine is een hormoon dat wordt uitgescheiden door de epifyse en gesynthetiseerd wordt uit tryptofaan. In de periode tussen 1998 en 2006 werd de aflevering van melatonine als geneesmiddel in België verboden omwille van een gebrek aan gegevens over werkzaamheid en veiligheid, en er was geen vergund geneesmiddel op basis van melatonine in België. Sinds 2008 is melatonine wel beschikbaar als vergund geneesmiddel (Circadin®) voor de kortetermijnbehandeling van primaire slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar en ouder. Melatonine is ook beschikbaar als voedingssupplement.
La Revue Prescrire[1] gaf recent een bilan van de meldingen van ongewenste effecten met melatonine in Frankrijk.
Het Franse geneesmiddelenagentschap (ANSM) registreerde tussen 1985 en 2016 meer dan 200 gevallen van ongewenste effecten, mogelijk veroorzaakt door melatonine, als geneesmiddel of als voedingssupplement. De belangrijkste gerapporteerde **ongewenste effecten** waren de volgende:

- neurologische stoornissen: syncope, slaperigheid, hoofdpijn, convulsies;
- psychische stoornissen: angst, depressieve stoornissen;
- huidreacties: huiduitslag, maculopapuleuze huiderupties;
- gastro-intestinale stoornissen: braken, obstipatie, acute pancreatitis.

De meeste van deze ongewenste effecten worden vermeld in de SKP van Circadin®.

De gevallen van **overdosering** gemeld aan de Franse antigifcentra betroffen vooral:

- neurologische ongewenste effecten en tachycardie (in de context van poging tot zelfdoding);
- nausea, duizeligheid, braken en slaperigheid (in kader van chronische overconsumptie).

De ongewenste effecten die de laatste 10 jaar gemeld zijn bij het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking betreffen vooral neurologische en psychiatrische ongewenste effecten, duizeligheid en nausea.

Voorzichtigheid wordt geboden tijdens de **zwangerschap**: gegevens bij zwangere vrouwen ontbreken, en bij het dier zijn aan hoge doses problemen gezien: gewrichtsaantasting, intra-uteriene groeivertraging, verlies van het embryo, gedragsstoornissen. In de SKP van Circadin® wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden.

Er zijn ook **interacties** mogelijk met melatonine.

- Farmacokinetisch: melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2, met risico van interacties met CYP1A2-inhibitoren en -inductoren. Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine, een krachtige CYP1A2-inhibitor, wordt ontraden omwille van de sterkte toename van de melatonine-plasmaconcentraties.
- Farmacodynamisch: overdreven sedatie kan optreden bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Commentaar van het BCFI

Hoewel de meeste ongewenste effecten en interacties met melatonine niet ernstig zijn, is het niet aanbevolen bij de aanpak van slapeloosheid [zie ook Folia januari 2014] omwille van (1) de beperkte werkzaamheid bij slapeloosheid, (2) de schaarste van gegevens over de veiligheid op lange termijn, en (3) de hoge kostprijs. Ook voor benzodiazepines en Z-producten is de plaats in de aanpak van slapeloosheid beperkt. [Zie ook Transparantiefiche “Slapeloosheid”]. Voor voedingssupplementen is er het bijkomend nadeel dat er geen geneesmiddelenbewakingssysteem zoals voor geneesmiddelen is uitgebouwd, wat het definiëren van het veiligheidsprofiel van dergelijke preparaten bemoeilijkt.

Specifieke bronnen

1 Mélatonine: bilan des notifications d’effets indésirables en France. La Revue Prescrire 2018;38: 835-6

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.