

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2022

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten

Protonpompinhibitoren (PPI's): gegevens uit voornamelijk observationele studies wijzen op een risico van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Hoewel momenteel voor de meeste van deze ongewenste effecten geen causaal verband kan worden aangetoond, lijkt voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van PPI's op lange termijn.

Empagliflozine bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie: gunstig effect op hospitalisaties, maar niet op mortaliteit

Het gunstige effect van empagliflozine ten opzichte van placebo op het samengestelde primaire eindpunt van 'cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen' bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie werd vooral veroorzaakt door een significante afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen; de cardiovasculaire mortaliteit was niet significant verschillend tussen beide groepen.

Lisdexamfetamine, een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met ADHD

Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is in België gecommmercialiseerd voor kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat, als onderdeel van een behandelingsprogramma voor ADHD en onder toezicht van een specialist. Lisdexamfetamine lijkt snel in te werken op de ADHD-symptomen, maar er blijven een aantal hiaten in de kennis over de werkzaamheid en de veiligheid.

Beperkt effect van methylfenidaat op apathie bij patiënten met ziekte van Alzheimer

Een recente dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht het effect van methylfenidaat op apathie scores bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De studie vond, naast een kleine symptoomverbetering, geen bewijs van effect op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van verzorger en patiënt.

GOED OM TE WETEN

Immunoglobulinen: vanaf 1 juni 2022 alleen nog vergoedbaar in de ziekenhuisapotheek

RECENTE INFORMATIE: april 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox®▼)



Nieuwigheden in de oncologie

- isatuximab (Sarclisa®▼)

Nieuwe indicaties

- COVID-19 vaccin Moderna (Spikevax®)



Terug op de markt

- mesterolone (Proviron®)



Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- exenatide dagelijkse injectie (Byetta®)
- hypromellose (Isopto Tears®)
- quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®)

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal
- Direct Healthcare Professional Communications
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Deze maand in de Folia

In een gedetailleerd artikel bespreken we de ongewenste effecten van de protonpompinhibitoren (PPI's). PPI's worden veel gebruikt, en vaak op lange termijn. Ze worden over het algemeen goed verdragen, maar er zijn aanwijzingen van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Het is belangrijk hiermee rekening te houden.

Slechts weinig geneesmiddelen hebben een bewezen werkzaamheid bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie. Empaglifozine werd in deze indicatie vergeleken met placebo. De studie toonde met empagliflozine (als 'add-on' behandeling) een vermindering van het aantal hospitalisaties omwille van hartfalen ten opzichte van placebo.

Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). In dit nummer bespreken we de gegevens over werkzaamheid en veiligheid van lisdexamfetamine, dat volgens de SKP geïndiceerd is bij onvoldoende respons op methylfenidaat.

In dit Foli nummer bespreken we eveneens de resultaten van een studie over methylfenidaat in de behandeling van apathie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden veel gebruikt, en vaak op (zeer) lange termijn. Ze worden over het algemeen goed verdragen, maar in de Folia van 2016 meldden we reeds dat bepaalde publicaties een **risico van ernstige ongewenste effecten** suggereerden, vooral **na langdurig PPI-gebruik**.

Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI's wordt onderzocht, maken we de balans op van de publicaties die sinds 2016 zijn verschenen over de veiligheid van PPI's.

- Een aantal **publicaties** vonden **opnieuw** een verband tussen PPI-gebruik en de volgende aandoeningen: **nierlijden, gastro-intestinale infecties, fracturen bij volwassenen**.
- In recente publicaties zijn nieuwe ongewenste effecten gemeld: **overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, fracturen en astma bij kinderen, darmkolonisatie met multiresistente kiemen**, risico op ernstige COVID-19.
- Over het risico op dementie en pneumonie blijven de gegevens tegenstrijdig.

De **meeste** gegevens zijn afkomstig van **observationale studies**, waaruit geen harde conclusies of causale verbanden kunnen worden getrokken, en die soms tegenstrijdig zijn. De resultaten van deze studies moeten in ieder geval **aanzetten tot voorzichtigheid**, zeker bij langdurig PPI-gebruik: de indicatie moet gerespecteerd worden en men moet zich houden aan de vooraf bepaalde behandelingsduur. Er moet ook regelmatig nagegaan worden of de behandeling nog relevant is. Bij stoppen van de behandeling is het aanbevolen de PPI geleidelijk af te bouwen gezien het hoog risico van rebound reflux na plots stoppen. De patiënt moet geïnformeerd worden over dit risico alvorens de behandeling te starten. Het feit dat geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn, vergemakkelijkt het stopzetten van PPI's niet.

PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen ter wereld, en zeer vaak worden ze op lange termijn gebruikt. Volgens gegevens van het RIZIV kreeg in 2020 meer dan 1 op de 6 Belgen een PPI (zie Folia maart 2022). En het is niet onwaarschijnlijk dat dit cijfer nog zal stijgen ten gevolge van de terugtrekking in 2020 van de H₂-antihistaminica.

- PPI's worden over het algemeen goed verdragen, met weinig ernstige ongewenste effecten (o.a. gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash). Benigne fundic-gland poliepen worden ook in de SKP's vermeld als frequent ongewenst effect.
- Andere zeldzamere maar potentieel ernstige ongewenste effecten worden ook in de SKP's vermeld, zoals ernstige huidaandoeningen en interstitiële nefritis.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling.
- In de Folia van november 2016 publiceerden we een overzicht van observationale studies die suggereren dat langdurig PPI-gebruik kan leiden tot **nog andere zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten**, waarvan sommige laattijdig optreden: nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, subacute cutane lupus erythematosus, osteoporose en fracturen, malabsorptie van magnesium en vitamine B12.
- Bij gebruik van de PPI's op zulke grote schaal en gedurende lange tijd, kunnen ook zeldzame ongewenste effecten belangrijk worden op populatieniveau.
- Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI wordt geëvalueerd, maken we - anno 2022 - de balans op van de mogelijke ernstige ongewenste effecten bij PPI-gebruik. Het gaat om één gerandomiseerde gecontroleerde studie (COMPASS RCT) en één prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen.
- Naast deze twee publicaties zijn er sinds 2016 nog andere studies gepubliceerd: het gaat hier meestal om observationale studies, met soms tegenstrijdige resultaten. Zoals bij alle observationale studies zijn de resultaten moeilijk te interpreteren wegens mogelijke bias (bv. overwegend oudere populatie, comorbiditeiten, polymedicatie), en kan geen causaal verband worden vastgesteld. Bovendien zijn sommige studies te klein of van te korte duur om zeldzame of laattijdige ongewenste effecten te detecteren.

Beschrijving van de belangrijkste studies

Voor dit artikel zochten we naar recente studies en meta-analyses met diverse mogelijke ongewenste effecten van PPI als vraagstelling. Twee van deze studies zijn belangrijk: één RCT (COMPASS-studie) en één grote prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen. Deze studies zijn interessant omdat ze minder onderhevig zijn aan de gebruikelijke bias van veiligheidsstudies, die meestal een observationele en retrospectieve opzet hebben.

- In de **COMPASS-studie**, een **RCT**, wordt onder meer de veiligheid van PPI's geëvalueerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die een antitrombotische behandeling krijgen. Ook al is het interessant om een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek te hebben over de veiligheid van PPI's, toch moet worden opgemerkt dat deze studie een sterk geselecteerde populatie betreft, met een opvolgingsduur van slechts 3 jaar. De hieronder beschreven resultaten moeten dus met de nodige voorzichtigheid worden bekeken.
- De **prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen** vergeleek het sterfterisico van nieuwe PPI-gebruikers met nieuwe H₂-antihistaminica-gebruikers.

Nieuwe signalen van ongewenste effecten

Globale sterfte

- Recent observationele gegevens suggereren dat **PPI-gebruik zou kunnen leiden tot een verhoogde globale sterfte** in vergelijking met het gebruik van H₂-antihistaminica. De oorzaken zouden cardiovasculair of renaal zijn. In de COMPASS RCT werd een dergelijk verband echter niet gezien.

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

- Recent gegevens uit observationele studies en RCT's tonen een **verhoogde cardiovasculaire mortaliteit** bij PPI-gebruik (in vergelijking met gebruik van H₂-antihistaminica) of een **toename van het aantal cardiovasculaire events**.
- In de COMPASS-studie werd geen verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gevonden.

Maagkanker

- Resultaten van verschillende observationele studies lijken te wijzen op een **verband tussen PPI-gebruik** en het optreden van **maagkanker** (inclusief sterfgevallen), ten opzichte van H₂-antihistaminica-gebruik. In de COMPASS-studie werd **geen verband** gevonden **tussen PPI-gebruik en kanker** in het algemeen.¹

Diabetes

- In verschillende recente prospectieve cohortstudies wordt gewezen op een **mogelijk verband** tussen PPI-gebruik en het risico op ontwikkelen van **type 2-diabetes**, waarbij verschillende plausibele mechanismen naar voren worden geschoven. Dit verband werd niet gevonden in de COMPASS studie.

Astma bij kinderen

- Een observationele studie wijst op een verhoogd **risico van astma** bij kinderen, vooral bij **zuigelingen en jonge kinderen**.

Fracturen bij kinderen

- Observationele gegevens wijzen op een **risico van fracturen** bij **kinderen** ouder dan 6 jaar, dat gerelateerd is aan de duur van het gebruik.

Infecties

Darmkolonisatie met multiresistente bacteriën

- In een systematisch overzicht van observationele studies was PPI-gebruik geassocieerd met een hoger **risico van darmkolonisatie met multiresistente bacteriën** (multiresistente enterobacteriën en vancomycine-resistente enterokokken). Het relatieve risico zou met 80% toenemen. In 2 van de 17

studies werd een verband gevonden tussen de duur van de behandeling en het risico van kolonisatie.¹⁸⁻²²

COVID-19

- Sommige meta-analyses van observationele studies vonden een verband tussen PPI-gebruik en het **risico op (een ernstiger verloop van) COVID-19**, maar de resultaten zijn tegenstrijdig. Er zijn aanwijzingen dat het risico toeneemt bij recent PPI-gebruik (de voorbije 30 dagen), maar niet bij patiënten die langer geleden een PPI gebruikten.²³⁻²⁸

Bevestiging van signalen

Nierlijden

- Gegevens uit observationele studies lijken te wijzen op een risico van nierlijden en een verhoogd risico van sterfte door chronische nierinsufficiëntie. Het risico van nierlijden werd reeds in eerdere publicaties gevonden. In de COMPASS studie werd echter geen verband gevonden.

Gastro-intestinale infecties

- PPI-gebruik werd in eerdere publicaties al in verband gebracht met een **risico op gastro-intestinale infecties, vooral *Clostridioides difficile***. De COMPASS studie vond ook een verband met gastro-intestinale infecties, maar het resultaat was niet statistisch significant voor *Clostridioides difficile*. Vermoed wordt dat de remming van de secretie van maagzuur, dat een natuurlijke barrière vormt tegen infecties, hierbij een rol speelt.

Fracturen

- Observationele gegevens wijzen opnieuw op een **risico van fracturen bij volwassenen**. Dit werd echter niet gezien in de COMPASS studie.

Controversiële gegevens

De signalen van dementie en luchtweginfecties die in 2016 werden gemeld, zijn niet bevestigd. Er kan momenteel niet gesteld worden dat er een verhoogd risico is voor deze aandoeningen.

Dementie

- Eerder toonde een prospectieve studie een verband tussen PPI-gebruik en het risico van dementie, in vergelijking met niet-gebruikers. Dit ongewenste effect werd niet meer gevonden in een systematische review van observationele studies, en ook niet in de COMPASS studie.

Luchtweginfecties

- De COMPASS studie toonde **geen verhoogd** risico van pneumonie. Eerdere publicaties vonden **tegenstrijdige resultaten**: sommige tonen een verhoogd risico, andere niet.

Subacute cutane lupus erythematosus

- In de Folia van 2016 werd een mogelijk verband gemeld tussen PPI's en **enzeldzame gevallen van subacute cutane lupus erythematosus**. Volgens publicaties uit 2017 behoren PPI's tot de geneesmiddelen met het grootste risico van lupus erythematosus. Deze schatting is gebaseerd op het aantal meldingen in de literatuur, en geeft geen numerieke schatting van het eventuele risico.³⁵

Commentaar van het BCFI

- Wat het risico van ernstige ongewenste effecten met PPI's betreft, laat de COMPASS studie geruiststellende resultaten zien, maar de populatie is sterk geselecteerd en de opvolgingsduur is beperkt tot drie jaar. Deze gegevens moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd,

vooral wat de risico's op lange termijn betreft.

- Verder bevestigt een recent overzicht van systematische reviews (*umbrella review*), met RCT's en cohortstudies over de veiligheid van PPI's, dat RCT's over het algemeen geen verband tonen met ongewenste effecten, en dat dit inherent is aan de aard van RCT's (o.a. hun duur en beperkte populatie). Als men alleen rekening houdt met de evidentie van hoge kwaliteit (vooral RCT's), bevestigt dit overzicht van systematische review dat vooral moet rekening gehouden worden met een risico van fractures, chronische nierinsufficiëntie en *Clostridioides difficile*-infectie.³⁶
- Om de veiligheid van geneesmiddelen op lange termijn te beoordelen, zijn we afhankelijk van mogelijk vertekende signalen uit observationele studies. Dit geldt ook voor PPI's, maar **de herhaling van bepaalde resultaten is een teken dat men alert moet zijn voor het optreden van (mogelijk ernstige) ongewenste effecten met PPI's, vooral bij langdurig gebruik.** Gezien het zeer grote aantal PPI-gebruikers kan zelfs een klein risico een belangrijk probleem vormen op populatieniveau.
- Het profiel van de patiënten met risico op ongewenste effecten bij PPI-gebruik blijft momenteel onbekend.
- In afwachting van meer betrouwbare gegevens is voorzichtigheid geboden bij het **instellen van de behandeling: onderbouwde indicatie, vooraf bepaalde behandelingsduur en regelmatige evaluatie.**
- In verschillende studies bleek het gebruik van H₂-antihistaminica veiliger te zijn dan PPI-gebruik. Ze veroorzaken ook minder rebound-effect. Het is jammer dat er in België geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn, in tegenstelling tot de meeste buurlanden.
- Men mag ook niet vergeten de patiënt te informeren over het mogelijk rebound-effect bij het stopzetten van een PPI. Verschillende strategieën kunnen de patiënt helpen om te stoppen in geval van problemen: afbouwschema (dosisverlaging of verlenging van het interval tussen de doses), inname van een antacidum zo nodig, als noodmedicatie bij klachten [zie ook Auditorium "Langdurig PPI-gebruik"].

Bronnen

- 1 Moayyedi P et al. for the COMPASS investigators, Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multiyear, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin, *Gastroenterology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.
- 2 Gastrointestinal disease: observational study and randomised trial give conflicting evidence on association between long-term PPI use and increased risk of death. NICE Medicines Evidence Commentary. September 2019.
- 3 Pirson L, Molenaar E. Protonpompremmers veilig genoeg? *Pharma Selecta*. November 2019.
- 4 Soloway B. Proton-Pump Inhibitors Probably Are Safe for at Least 3 Years of Chronic Use. *NEJM Journal Watch General Medicine* 2019. December 30.
- 5 Xie et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;365:l1580 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580>
- 6 Serious harms with long-term PPI use in older adults. *Therapeutics letter*. June 2020 <https://www.ti.ubc.ca/2020/06/26/126-serious-harms-with-long-term-ppi-use-in-older-adults/>
- 7 Vahdatzade, B.; de Vries, R. Verhoogde mortaliteit bij protonpompremmers. *Pharma Selecta*. September 2019.
- 8 Koretz, Ronald L. In US veterans, PPIs were linked to increased all-cause and some cause-specific mortality compared with H₂-blockers. *Annals of Internal Medicine* (2019 Jan 1) 171 (6): JC35-JC35.
- 9 Sun, S. et al. (2017), Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 29: e12926. <https://doi.org/10.1111/nmo.12926>.
- 10 Abrahams D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2021;gutjnl-2021-325097. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097>
- 11 Wan Q, Wu X, Li N, et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019;68:762-764.
- 12 Yuan J et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studie. *Gut* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ gutjnl-2020-322557
- 13 Czarniak P, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Dec 15. doi: 10.1111/bcp.15182. Epub ahead of print. PMID: 34907592.
- 14 Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):394-403. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2776162>
- 15 Proton Pump Inhibitors Associated With Increased Risks of Fractures and Asthma in Children. *Worts pills, best pills*. June 2021.

- 16** Wang Y-H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007
- 17** Stapleton FB. Do Proton-Pump Inhibitors Increase Risk for Fractures in Children? *NEJM Journal Watch Pediatric and Adolescent Medicine*, 2020. March 26.
- 18** Willems Roel P.J. et al. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 2020. February, 24.
- 19** Hamerlinck H. Antiacides et augmentation du risque de colonisation intestinale par des germes multirésistants. *Minerva*. December 2020.
- 20** Lee TC. McDonal EG. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Overcoming Resistance. *JAMA Internal Medicine* 2020, February 24.
- 21** Zuger A. Does Gastric Acid Suppression Encourage Antibiotic Resistance? *NEJM Journal Watch* 2020, March 3.
- 22** Van den bogert S. Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? *Ge-Bu* 2020. 8(54) : 85-88
- 23** Li G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2020 *gutjnl-2020-323366*.
- 24** Lee S. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021. 70 (1): 76-84.
- 25** DeVault K. Are Proton-Pump Inhibitors Associated with Increased COVID-19 Risk? *NEJM Journal Watch Gastroenterology*. 2020, July 29.
- 26** Inhibiteurs de la pompe à protons : risque plus grand de covid-19 grave. *Rev. Presc.* Octobre 2020. 40(444) : 746
- 27** Brett A. Proton-Pump Inhibitors and COVID-19 Severity. *NEJM Journal Watch General Medicine*. 2020, November 17.
- 28** Brett A. Another Look at PPI Use and COVID-19. *NEJM Journal Watch General Medicine, Infectious Disease* 2021. January, 12.
- 29** Hussain S et al. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019;7(1):46-52. DOI: 10.1016/j.cegh.2017.12.008.
- 30** Wu B et al. Association between proton pump inhibitors use and kidney diseases: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(7):6465-6473. EMBASE: 20180549422.
- 31** Saltzman J.R. Randomized Trial Supports Long-Term Safety of Proton-Pump Inhibitors. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2019. June, 26.
- 32** More data on the association between PPIs and fracture risk. *DTB* 2020. DOI: 10.1136/dtb.2020.000014. Review of: Poly Tn, islam MM, Wu cc, et al. proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta analysis of observational studies. *Osteoporosis Int* 2019;30:103–14.
- 33** Khan M.A. et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol* 2019;00:1–8. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000500>
- 34** DeVault KR. Further Evidence That PPI Use Is Not Associated with Dementia. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2020. February 6.
- 35** He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5):490-497. doi:10.1097/BOR.0000000000000522.
- 36** Veettil S.K. et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes : A systematic umbrella review of meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 ; 1-16. DOI: 10.1111/bcp.15103.

Empagliflozine bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie: gunstig effect op hospitalisaties, maar niet op mortaliteit

• Kernboodschap

- In de EMPEROR-Preserved-studie reduceerde een behandeling met empagliflozine bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen ten opzichte van placebo. Dit gunstige resultaat werd vooral veroorzaakt door een significante afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen; op vlak van cardiovasculaire mortaliteit was er geen significant verschil tussen beide groepen¹.
- Op basis van deze ene studie, is het nog moeilijk de plaats van empagliflozine in de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie te bepalen (basisbehandeling of *add on*-behandeling) alsook welke patiënten het meest gebaat zouden zijn met een behandeling met empagliflozine. Ook mogen enkele zeldzame ernstige ongewenste effecten, gezien met de gliflozines in de behandeling van diabetes, niet uit het oog verloren worden.

• Waarom is deze studie belangrijk?

- Voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie zijn er weinig geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid (zie Folia december 2020)². Voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er duidelijke aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving. Een update van de Cochrane-review over dit onderwerp in 2021 bevestigt dit en toont voor sommige klassen (de aldosteronantagonisten en het complex sacubitril/valsartan) een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen³.
- De gliflozinen dapagliflozine en empagliflozine werden recent toegevoegd aan het behandelarsenaal voor hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al is hun exacte plaats in de behandeling nog onduidelijk (zie Folia februari 2021). In de EMPEROR-Preserved-studie werd onderzocht of empagliflozine ook werkzaam is voor patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

• Opzet van de studie

- Dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 5 988 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) en een ejectiefractie van meer dan 40%. De patiënten werden gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg eenmaal daags of placebo, bovenop de “gebruikelijke behandeling” van hartfalen met bewaarde ejectiefractie (dus *add-on* behandeling). De fabrikant van empagliflozine sponsorde het onderzoek en was nauw betrokken bij de opzet, de uitvoering en de analyse van de studie.
- De deelnemers waren gemiddeld 72 jaar oud. 80% van de patiënten had NYHA klasse II-hartfalen. De helft van de patiënten had diabetes mellitus. Eveneens de helft van de patiënten had matige of ernstige nierinsufficiëntie. Een derde van de patiënten had een ejectiefractie tussen 40 en 50%. 85% van de patiënten nam bij aanvang reeds een bètablokker, 80% een remmer van het RAS-systeem (ACE-inhibitor, sartan of, een kleine minderheid van 2%, het complex sacubitril/valsartan) en 40% een aldosteronantagonist.
- Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van hospitalisaties wegens hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren onder andere de individuele componenten van het samengestelde eindpunt en globale mortaliteit.

• Resultaten in het kort

- Na een mediane follow up van 26 maanden was de incidentie van het primaire eindpunt significant lager in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep (13,8% vs 17,1%; HR 0,79; 95% BI 0,69 tot 0,90; NNT = 31 over de mediane duur van follow up). Dit gunstige effect werd vooral veroorzaakt door een duidelijke daling van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen (8,6% vs 11,8%; HR 0,71; 95% BI 0,60 tot 0,83). Er was geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft de cardiovasculaire mortaliteit (7,3 vs 8,2%; HR 0,91; 95% BI 0,76 tot 1,09) en globale mortaliteit (14,1 vs 14,3%; HR 1,00; 95%BI 0,87 tot 1,15).
- De gunstige resultaten werden zowel gezien bij patiënten met als zonder diabetes.
- Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 50%. Er was geen

statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectiefractie van 60% of meer.

- Ongecompliceerde genitale en urinaire infecties en hypotensie deden zich frequenter voor in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep. De rapportering van ernstige ongewenste effecten in het hoofdartikel is heel summier; volgens de tabel in de supplementaire appendix deden hypoglykemie, ketoacidose en gecompliceerde genitale infecties zich even frequent voor in beide groepen.

• Commentaar van het BCFI

- De EMPEROR-Preserved-studie wordt aangekondigd als de eerste studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie die zijn primaire eindpunt bereikt. Er zijn echter **nog maar weinig grote studies uitgevoerd bij patiënten met hartfalen met een bewaarde ejectiefractie**. Enkel candesartan en irbesartan, spironolacton en het complex sacubitril/valsartan werden in studies van vergelijkbare grootte en met vergelijkbare eindpunten onderzocht. In geen van deze studies werd een voordeel aangetoond op een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen⁴⁻⁷. Oudere geneesmiddelen zoals de bètablokkers en de ACE-inhibitoren werden voor deze indicatie nooit in dergelijke grote studies onderzocht.
- Het gunstige effect op het primaire samengestelde eindpunt **wordt gedreven door een reductie van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen**; op de cardiovasculaire mortaliteit wordt geen effect gezien. Ook sommige andere geneesmiddelengroepen tonen een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op de cardiovasculaire mortaliteit³⁻⁷. Het gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen lijkt meer uitgesproken met empagliflozine dan met de andere geneesmiddelenklassen, maar dit zijn indirecte vergelijkingen; er zijn geen studies die empagliflozine rechtstreeks met andere geneesmiddelenklassen vergelijken in deze indicatie.
- Sinds 2016 worden in de richtlijnen **hartfalenpatiënten met mid-range of mildly reduced ejectiefractie (tussen 40 en 50%) gezien als een aparte groep**, waarvoor een specifieke behandelstrategie aangewezen kan zijn⁸. Deze studie includeert deze patiënten echter nog bij de patiënten met bewaard hartfalen. Gezien net deze patiënten het meest leken te profiteren van een behandeling met empagliflozine, lijkt het waarschijnlijk dat de resultaten veel minder positief zouden uitvallen als enkel patiënten met een bewaarde ejectiefractie volgens de actuele criteria (ejectiefractie van meer dan 50%) waren geïnccludeerd. Ter vergelijking: de meeste andere grote studies bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie legden de ondergrens voor inclusie op een ejectiefractie van 45%⁴⁻⁷.
- **Meer dan 80% van de patiënten in de EMPEROR-Preserved-studie had milde hartfalenklachten (NYHA-klasse I en II)**. Doordat er zo weinig patiënten met ernstigere hartfalenklachten (NYHA-klasse III en IV) geïnccludeerd werden, is er onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van empagliflozine bij deze patiënten.
- De studie vergelijkt empagliflozine met placebo als *add on*-behandeling bovenop “gebruikelijke behandeling”. Er zijn echter **nauwelijks richtlijnen over de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie** en deze “gebruikelijke behandeling” kan dus verschillen van patiënt tot patiënt. We kunnen op basis van deze studie moeilijk de plaats van empagliflozine ten opzichte van de andere hartfalenbehandelingen bepalen, noch bepalen in welke fase van de behandeling (basisbehandeling of *add on*-behandeling) empagliflozine best wordt ingezet.
- Bij het gebruik van gliflozines voor de behandeling van diabetes werden enkele zeldzame maar ernstige **ongewenste effecten** waargenomen (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier). Net als in de studies bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie, werden deze ernstige ongewenste effecten in de EMPEROR-Preserved-studie in de interventiegroep niet frequenter waargenomen dan in de placebogroep, maar deze studies zijn te klein en te kort om dergelijke zeldzame ongewenste effecten te detecteren. Waakzaamheid voor deze zeldzame ernstige ongewenste effecten blijft dus vereist.
- **Conclusie:** het lijkt erop dat empagliflozine zich voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie schaaft bij de andere geneesmiddelen die een gunstig effect hebben op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op cardiovasculaire mortaliteit (bètablokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, kaliumsparende diuretica, het complex sacubitril/valsartan). Het effect van empagliflozine lijkt, op basis van indirecte vergelijkingen, substantiëler dan dat van de andere

geneesmiddelen, zeker bij patiënten met *mildly reduced* hartfalen. Of empagliflozine werkelijk een gamechanger wordt voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie en welke patiënten het meest baat ervan zullen ondervinden, moet nog blijken uit verder onderzoek. Bij het afwegen van de voor- en nadelen van empagliflozine voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie moeten ook de zeldzame ernstige ongewenste effecten, die eerder aan het licht kwamen bij de behandeling van diabetes met gliflozinen, in overweging genomen worden (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier).

- Het Europese Geneesmiddelenagentschap keurde in maart 2022 de uitbreiding van de indicatie van empagliflozine naar hartfalen met bewaarde ejectiefractie goed. Of ook de andere gliflozinen kunnen ingeschakeld worden bij de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie, moet nog onderzocht worden. De recente ESC-richtlijn, die ongeveer gelijktijdig met de EMPEROR-Preserved-studie gepubliceerd werd, vermeldt de gliflozinen nog niet als behandelingsoptie voor patiënten met hartfalen met *mildly reduced* ejectiefractie of bewaarde ejectiefractie⁸.

Bronnen

- 1 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- 2 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction. *Aust Prescr*. 2020;43:12-7. doi: 10.18773/austprescr.2020.006
- 3 Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021, Issue 5. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
- 4 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and a preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003; 362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- 5 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67. doi:10.1056/NEJMoa0805450
- 6 Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731
- 7 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655
- 8 European Society of Cardiology. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Lisdexamfetamine, een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met ADHD

- Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is volgens de SKP geïndiceerd als onderdeel van een behandelingsprogramma voor ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar met onvoldoende respons op methylfenidaat. De behandeling moet volgens de SKP plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.
- Placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten is beperkt. Bij kinderen en adolescenten zonder voorafgaand falen van methylfenidaat wordt een groter effect gevonden op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo. Of dit zich ook vertaalt in een betere levenskwaliteit is niet duidelijk.
- Slechts één gerandomiseerde studie onderzocht lisdexamfetamine in de doelgroep waarvoor het vergund is (bij falen van methylfenidaat). Deze vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine en stelde vast dat de ADHD-symptomen sneller verbeterden met lisdexamfetamine.
- Alle gerandomiseerde studies met lisdexamfetamine zijn van zeer korte duur (maximaal 5 weken behandeling met een stabiele dosis), wat in contrast staat met de vaak jarenlange inname van ADHD-medicatie.
- Zeer vaak optredende ongewenste effecten van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten zijn verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn en bovenbuikpijn. In vergelijking met placebo wordt de behandeling vaker stopgezet vanwege ongewenste effecten.
- Hoewel lisdexamfetamine in het buitenland al langer op de markt is, blijven er vraagtekens over de veiligheid, met name over cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten zoals suïcidale ideaties/gedrag en psychose. Meer onderzoek is nodig.
- Behandeling met lisdexamfetamine gaat bij een klein deel van de kinderen en adolescenten gepaard met klinisch relevant gewichtsverlies; dit kan een reden zijn om de behandeling te onderbreken. Ook groeivertraging kan optreden, maar of langdurig gebruik van lisdexamfetamine een nadelig effect heeft op de uiteindelijke lichaamslengte is niet geweten.
- Lisdexamfetamine is qua reglementering gelijkgesteld aan de verdovende middelen en een risico van oneigenlijk gebruik en misbruik kan niet uitgesloten worden.

Inleiding

Lisdexamfetamine behoort tot de klasse van amfetaminederivaten en wordt gebruikt bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Lisdexamfetamine is een farmacologisch inactieve **prodrug van dexamfetamine**, een sympathicomimeticum met centraal stimulerende werking. Na orale inname wordt lisdexamfetamine gehydrolyseerd tot dexamfetamine, dat verantwoordelijk is voor de werking van het middel.¹ De piekconcentratie van dexamfetamine wordt bereikt 3,5u na inname.²

Tot voor kort was dexamfetamine in magistrale bereiding het enige beschikbare amfetamin derivaat in België. Sedert september 2021 is ook lisdexamfetamine op de markt gekomen onder de specialiteitsnaam Elvanse® (niet terugbetaald, situatie op 20/04/2022). In andere landen is lisdexamfetamine al langer op de markt, in de Verenigde Staten reeds sinds 2007.

Lisdexamfetamine is volgens de SKP geïndiceerd voor kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten met *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), bij wie de **respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat als klinisch onvoldoende** wordt beschouwd. Het dient voorgeschreven te worden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.¹ Lisdexamfetamine is een geneesmiddel dat **qua reglementering gelijkgesteld is aan de verdovende middelen** (zie Repertorium 2.9.1).

Werkzaamheid

Van de gerandomiseerde, dubbelblinde studies die lisdexamfetamine onderzochten bij kinderen en adolescenten met ADHD, is er slechts 1 uitgevoerd in de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine geïndiceerd is, met name kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat.

Uit de studies die lisdexamfetamine onderzochten bij **kinderen en adolescenten met ADHD in het algemeen** (dus niet in de specifieke groep bij wie methylfenidaat gefaald had)^{3, 4} kan het volgende afgeleid worden:

- De deelnemers moesten matig ernstige tot ernstige ADHD hebben (score van minstens 28 punten op een ADHD-beoordelingsschaal met een range van 0 tot 54) om in aanmerking te komen voor de studie. Er mocht geen sprake zijn van cardiovasculaire aandoeningen, psychiatrische comorbiditeit, tics/Tourette, of suïciderisico.
- De studieduur bedroeg maximaal 8 weken, inbegrepen de periode van dosistitratie, en de behandeling met een stabiele dosis duurde maximaal 5 weken.⁵
- Lisdexamfetamine gaf beduidend meer symptoomverbetering volgens het oordeel van de onderzoeker (primaire eindpunt in de meeste studies) en meer kans op respons (secundaire eindpunt) in vergelijking met placebo.
- Het effect op de levenskwaliteit werd zelden gerapporteerd. In de enige studie die dit eindpunt onderzocht, gingen zowel de deelnemers die lisdexamfetamine kregen als de deelnemers uit de placebogroep lichtjes vooruit.
- De bevindingen van de vergelijkende studies met methylfenidaat waren niet eenduidig. Een studie vond meer effect met lisdexamfetamine dan met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten (gemiddeld 5,6 punten extra winst op een schaal van 0 tot 54 punten), maar de hoge studieuitval (>40%) bemoeilijkt interpretatie van de resultaten.⁶ In de studies bij adolescenten was de winst beperkter en niet altijd statistisch significant (gemiddeld 2,1 à 3,4 punten extra winst ten opzichte van methylfenidaat).⁷ Het samenvoegen van de studies bij kinderen en adolescenten in een meta-analyse leverde wel een beter effect op van lisdexamfetamine in vergelijking met methylfenidaat.³
- Zie de overzichtstabel in de +meer info voor meer details.

Vergelijkende klinische studies tussen lisdexamfetamine en dexamfetamine werden niet gevonden.

Over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **op langere termijn** zijn enkele niet-gerandomiseerde opvolgingsstudies vermeld in onze bronnen, met een opvolgingsduur van 1 tot 2 jaar. Bij ca. 2 op 3 deelnemers die aanvankelijk gunstig reageerden op lisdexamfetamine, bleef de respons behouden tijdens de onderhoudsbehandeling. Er was aanzienlijke uitval in deze studies.

Een studie stelt beduidend meer therapiefalen vast zes weken na het abrupt **onderbreken van de onderhoudsbehandeling** met lisdexamfetamine.

Evidentie over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **bij falen van methylfenidaat** is schaars:

- Een dubbelblinde RCT vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine bij 267 kinderen en adolescenten met onvoldoende respons op methylfenidaat (zie +meer info). De behandelingsduur bedroeg 9 weken, inclusief 4 weken dosistitratie. Eén op vier kinderen verliet de studie voortijdig in beide behandelingsgroepen. De tijd tot respons (primaire eindpunt) was significant korter met lisdexamfetamine dan met atomoxetine: mediaan 12 versus 21 dagen. De secundaire eindpunten waren aan het einde van de behandeling eveneens in het voordeel van lisdexamfetamine: meer verbetering in ADHD-symptomen volgens de arts-onderzoeker (middelmatig effect), meer responders (73% vs 50%), meer kinderen in remissie (61% vs 46%), en meer winst in functioneren/gedrag volgens de ouders (klein effect).^{18 19, 20} Er was geen informatie over het effect op de levenskwaliteit.
- Een post-hoc analyse^{8b} van een andere placebogecontroleerde RCT ging het effect na van lisdexamfetamine in de subgroep van 26 kinderen met falen van methylfenidaat. Na vier weken werd in deze subgroep meer verbetering vastgesteld op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo (zie +meer info). De studie was echter van zeer lage kwaliteit.²¹

Veiligheid

Ongewenste effecten¹

- **Verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn en bovenbuikpijn** treden zeer vaak op met lisdexamfetamine (bij >10% van de kinderen en adolescenten).

Duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, droge mond, prikkelbaarheid, vermoeidheid, en koorts zijn frequent (1 tot 10%).

Bij kinderen treden vaak op: tics, emotionele labiliteit, agressie, constipatie, rash; bij adolescenten: angst, depressie, rusteloosheid, tremor, hartkloppingen, dyspneu, gevoel van zenuwachtigheid.

Volgens een netwerkmeta-analyse werd lisdexamfetamine vaker stopgezet dan placebo wegens ongewenste effecten.³

- Zowel in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek als in open-label follow-up onderzoek werd een **verhoging van de bloeddruk en het hartritme** vastgesteld.^{3, 14, 15, 18} Bij een klein deel van de kinderen en adolescenten leek de verhoging klinisch relevant.
- **Groeivertraging** is geobserveerd tijdens de behandeling met lisdexamfetamine, maar over het effect op de definitieve lichaamslengte werd geen onderzoek gevonden.
- Volgende **cardiovasculaire ongewenste effecten** zijn gemeld bij kinderen en/of adolescenten die lisdexamfetamine namen: plotse cardiale dood, cardiomyopathie, syncope, aritmie, fenomeen van Raynaud, CVA. De gegevens laten niet toe het causaal verband te beoordelen. Ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten na gebruik van stimulantia zijn vooral, maar niet uitsluitend, geobserveerd bij kinderen en adolescenten met cardiale abnormaliteiten.^{22, 23}
- **Agressief gedrag, vijandig gedrag en suïcidale ideaties/gedrag** zijn gemeld met lisdexamfetamine.²⁴ Volgens niet-gerandomiseerd onderzoek gaat gebruik van lisdexamfetamine (en andere stimulantia) bij adolescenten gepaard met een verhoogde incidentie van **psychose**.^{23, 25, 26} Een oorzaak-gevolg relatie is uit dit type onderzoek niet af te leiden.
- Er zijn aanwijzingen dat stimulantia de **convulsiedrempel verlagen**, ook bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis en EEG-afwijkingen. In de klinische studies met lisdexamfetamine werden personen met epilepsie uit voorzorg geëxcludeerd.²²
- Lisdexamfetamine kan duizeligheid, sufheid en visusstoornissen veroorzaken, waaronder accommodatiestoornissen en wazig zien. Deze bijwerkingen kunnen een matige invloed hebben op de **rijvaardigheid** en op het vermogen om machines te bedienen.¹ De mogelijkheid om dexamfetamine of lisdexamfetamine te gebruiken in de behandeling van ADHD wordt, in tegenstelling tot methylfenidaat, gelimiteerd bij adolescenten (en volwassenen) die een voertuig (leren) besturen door artikel 37bis van de wegverkeerswet.²⁷

Zwangerschap en borstvoeding²⁸⁻³⁰

- Onze bronnen bespreken dexamfetamine (ze geven geen informatie over lisdexamfetamine).
- Zwangerschap: er zijn geen signalen van aangeboren afwijkingen of andere nefaste effecten door dexamfetamine, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Bij recreatief gebruik van amfetamine zijn er signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en effect op de groei en geboortegewicht.
- Borstvoeding: er zijn geen signalen van nadelige effecten door dexamfetamine bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.

Contra-indicaties, bijzondere voorzorgen, interacties¹

- **Contra-indicaties** voor lisdexamfetamine zijn overgevoeligheid voor sympathicomimetica, gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of binnen twee weken na behandeling met MAO-remmers, hyperthyreoïdie of thyreotoxose, geagiteerde gemoedstoestanden, symptomatische cardiovasculaire ziekte, gevorderde arteriosclerose, matig tot ernstige hypertensie, glaucoom.
- De **groei**, de **cardiovasculaire toestand** (bloeddruk en hartslag) en de **psychische toestand** moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden.
- Centrale stimulantia zoals lisdexamfetamine zijn af te raden bij kinderen en adolescenten met bekende structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen.
- Lisdexamfetamine is een product dat qua regelgeving gelijkgesteld is met de verdovende middelen (zie Inl 2.9.1). Zoals bij alle amfetamines bestaat er een kans op **misbruik of oneigenlijk gebruik**. Lisdexamfetamine werd ontwikkeld in de hoop het risico van misbruik (reeds gekend voor (dex)amfetamine) te verminderen, maar dergelijk risico is niet uit te sluiten (zie + meer info).^{2, 22, 27, 31}

Er is *Risk Minimization Activities* (RMA) materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars. De SKP stelt dat stimulantia met voorzichtigheid moeten voorgeschreven worden aan personen met een voorgeschiedenis van druggebruik of verslaving. Tekenen van chronische intoxicatie zijn: dermatose, insomnia, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, persoonlijkheidsstoornissen, psychose.

- In geval van ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg per dag.
- Plotse stopzetting van langdurig gebruikte hoge doses kan leiden tot extreme vermoeidheid, hyperfagie en depressie.^{28, 33}
- Interacties vermeld in de SKP zijn:
 - Risico van hypertensieve crisis bij associatie met MAO-inhibitoren.
 - Verminderde werkzaamheid van antihypertensiva.
 - Risico van serotoninesyndroom in geval van associatie met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie Inl 6.2.4).
 - Versterking van het analgetische effect van opioïden.
 - Lisdexamfetamine is een zwakke inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c in Inl 6.3).
 - Geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen hebben een effect op de excretie van amfetaminen: urineverzurende middelen (bv. ascorbinezuur) verhogen hun excretie; urine-alkaliserende middelen (bv. acetazolamide, natriumwaterstofcarbonaat) daarentegen verlagen hun excretie wat hun effect kan versterken of verlengen.

Commentaar van het BCFI

- In haar rapport over de Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD raadt de **Hoge Gezondheidsraad** dexamfetamine aan bij kinderen en adolescenten wanneer methylfenidaat niet effectief is, bij voorkeur in een preparaat met vertraagde vrijstelling. Op het moment van publicatie van dit rapport bestond er in België geen preparaat met vertraagde vrijstelling: dexamfetamine was uitsluitend beschikbaar als magistrale bereiding (met normale afgifte) en lisdexamfetamine was nog niet gecommmercialiseerd. Voor het advies omtrent dexamfetamine baseerde de Hoge Gezondheidsraad zich op de richtlijn van NICE³⁴ en de Nederlandse Zorgstandaard ADHD³¹ (waarin de evidentie over medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren overgenomen was van NICE).
- Een argument van NICE om te kiezen voor **stimulantia** bij kinderen en adolescenten met ADHD, is hun **snellere werking** in vergelijking met andere ADHD-medicatie (vb. atomoxetine en guanfacine). De keuze om methylfenidaat aan te bevelen als eerste stap en pas over te schakelen op lisdexamfetamine bij falen van methylfenidaat, is gestoeld op een combinatie van evidentie, ervaringen van de experts en de vergunde indicaties.³⁴ De NICE-richtlijn en de bijhorende *evidence reports* vertonen wel een aantal tekortkomingen.
- Wat betreft onze kennis over de werkzaamheid van lisdexamfetamine blijven een aantal belangrijke hiaten aanwezig:
 - In de studies werden **stringente selectiecriteria** gehanteerd. Zo moesten de deelnemers minstens matig ernstige ADHD hebben en mocht er geen sprake zijn van tics/Tourette, psychiatrische comorbiditeit, suïciderisico, of een voorgeschiedenis van epileptische insulten. Ook cardiovasculaire risicofactoren mochten niet aanwezig zijn. De studieresultaten kunnen dus niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar kinderen met minder uitgesproken beelden en/of co-morbiditeit.
 - De **korte onderzoeksduur** van de gerandomiseerde studies en aanzienlijke **uitval** van deelnemers in de opvolgingsstudies bemoeilijken interpretatie van de resultaten voor de klinische praktijk.
 - Alle studies vonden klinisch relevante **verbetering in de symptomen** volgens de arts-onderzoeker. Symptoomverbetering gaat echter niet altijd gepaard met een verbetering in de levenskwaliteit.³⁶ Levenskwaliteit van het kind of de adolescent werd in slechts 1 studie met lisdexamfetamine gerapporteerd, en deze vond geen verschil met placebo. Meer aandacht voor dit eindpunt is zeker wenselijk.
 - Er werd slechts één gerandomiseerde studie gevonden **bij kinderen en adolescenten met falen van methylfenidaat** – de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine vergund is – en deze was van korte duur. Positief in deze studie was wel dat verbetering sneller optrad met lisdexamfetamine dan met atomoxetine en dat er geen verschil was in ongewenste effecten.
- Aangaande de **veiligheid van lisdexamfetamine op lange termijn** blijft er nog onduidelijkheid over het risico van ernstige cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten, en over het risico van

groeiachterstand. De Hoge Gezondheidsraad stelt voor om op regelmatige basis te evalueren of de medicatie nog noodzakelijk is en eventueel medicatiepauzes in te bouwen. De opvolging kan volgens de Hoge Gezondheidsraad door de huisarts gebeuren, met een goede interactie tussen huisarts en specialist en met aandacht voor de volgende aspecten: lengte en gewicht, pols en bloeddruk, tics, psychiatrische symptomen zoals somberheid, angst, psychose.

- Potentieel **misbruik** is bekend bij alle ADHD medicatie en vraagt bij amfetamine-achtige stoffen zeker extra aandacht.
- Behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD richt zich niet enkel op de symptomen maar ook op de geassocieerde problemen en de impact op het dagelijks leven. Voor meer informatie over de **aanpak van ADHD** kan de website “Zorgpad ADHD” geraadpleegd worden. Deze web-tool werd ontwikkeld met steun van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid en baseert zich op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad en op internationale richtlijnen over ADHD (aangepast aan de Belgische context).
- Voor meer informatie over andere **ADHD-medicatie**, zie het Repertorium H10.4.

Bronnen

- 1 Anonymous. Elvanse® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product. 2021.
- 2 Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2.doi: 10.1016/.
- 3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;5:727-38.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4
- 4 Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009996.doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2
- 5 DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull 2013;51:114-7.doi:10.1136/dtb.2013.10.0208
- 6 Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1208-18.doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
- 7 Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2017;31:999-1014.doi:10.1007/s40263-017-0468-2
- 8 Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. 2007;29:450-63.doi:https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X
- 8b Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2011;5:35. doi:https://doi.org/10.1186/1753-2000-5-35
- 9 Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:395-405.doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
- 10 Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. CNS Drugs 2013;27:743-51.doi:10.1007/s40263-013-0086-6
- 11 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552915. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552915
- 12 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552902. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902
- 13 Findling RL, Adeyi B, Chen G, et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2010;15:559-68.doi:10.1017/S1092852900000535
- 14 Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2008;13:614-20.doi:10.1017/s1092852900016898
- 15 Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. CNS Drugs 2017;31:625-38.doi:10.1007/s40263-017-0443-y

- 16 Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:647-57.e1.doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
- 17 Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1191-203.doi:10.1007/s40263-014-0193-z
- 18 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013;27:1081-92.doi:10.1007/s40263-013-0104-8
- 19 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1059-69.doi:10.1007/s40263-014-0188-9
- 20 Nagy P, Häge A, Coghill DR, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:141-9.doi:10.1007/s00787-015-0718-0
- 21 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE Guideline NG87. March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
- 22 Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents UpToDate Jan 19, 2022.
- 23 FDA. Vyvanse pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. 2020. <https://www.fda.gov/media/142074/download>
- 24 Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:386-92.doi:10.1097/JCP.0000000000001058
- 25 Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019;380:1128-38.doi:10.1056/NEJMoa1813751
- 26 Worst Pills Best Pills. New Study Finds Higher Risk of Psychosis with Amphetamine Treatment for ADHD. Worst Pills Best Pills December 2019.
- 27 Hoge gezondheidsraad. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD. Hoge Gezondheidsraad maart 2021.
- 28 Anonymous. Martindale, The Complete Drug Reference.
- 29 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de zwangerschap. Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 30 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de borstvoedingsperiode Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 31 Agentschap Zorg en Gezondheid. Zorgstandaard ADHD - EBRO module - Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. 04-02-2019.
- 32 Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:477-85.doi:10.3109/15563650.2015.1027903
- 33 Anonymous. Farmacotherapeutisch Kompas.
- 34 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline (NG87) March 2018.
- 35 Faltinsen E, Zwi M, Castells X, et al. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ Evid Based Med* 2019;24:99-102.doi:10.1136/bmjebm-2018-111110
- 36 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6.doi:10.1056/NEJMra1917069

Beperkt effect van methylfenidaat op apathie bij patiënten met ziekte van Alzheimer

• Kernboodschap

- De ADMET-2 studie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT naar het effect van methylfenidaat op scores van apathie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Gebruik van methylfenidaat was in deze studie geassocieerd met een kleine symptoomverbetering op vlak van apathie, zonder verbetering van het dagelijks functioneren of levenskwaliteit van verzorger of patiënt.
- Verder onderzoek naar het veiligheidsprofiel en het effect op eindpunten, zoals levenskwaliteit van zorgverlener en patiënt, op grotere schaal en voor langere duur is noodzakelijk voordat een mogelijke plaats van methylfenidaat bij de ziekte van Alzheimer kan worden bepaald.

• Waarom is deze studie belangrijk?

- Apathie (zie “+ meer info”) is één van de meest voorkomende symptomen bij ziekte van Alzheimer met gedrags- en zorg-gerelateerde problemen. Apathie gaat gepaard met een negatieve impact op vlak van levenskwaliteit voor zowel de patiënt als voor de verzorgers¹.
- Deze placebogecontroleerde RCT onderzocht het nut van methylfenidaat (een middel verwant met amfetamines, gebruikt bij ADHD) bij apathie tijdens dementie, waarvoor de onderbouwing tot dan toe zich beperkte tot gevalstudies, observationele studies en enkele kleine, kortdurende RCT's.)

• Opzet van de studie

- De ADMET-2 trial is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (behandelingsduur van 6 maanden). Er werden 199 patiënten gerekruteerd, zowel ambulante behandelde patiënten als residenten van woonzorgcentra of assistentiewoningen. De mediane leeftijd van de patiënten was 76 jaar (71 tot 81 jaar).
- Behandeling: startdosering 10 mg methylfenidaat per dag, verhoogd naar 20 mg over een periode van 3 dagen, of placebo. In beide groepen kreeg de zorgverlener educatiemateriaal, een wekelijkse therapeutische sessie en een aanspreekpunt in het geval van een crisissituatie. De behandeling duurde in totaal zes maanden.
- Primaire eindpunten: (1) verandering in apathie score na 6 maanden volgens de zorgverlener; (2) kans op verbetering na 6 maanden volgens het globaal oordeel van een arts-onderzoeker.
- Veiligheid werd onderzocht op basis van systematische registratie van ongewenste effecten.

• Resultaten in het kort

- Resultaten primaire eindpunten:
De gemiddelde apathiescore was bij aanvang van de studie 8,0 in de methylfenidaat groep en 7,6 in de placebogroep. Na 6 maanden behandeling was de apathie score 3,5 in de methylfenidaat groep versus 4,7 in de placebogroep. De winst met methylfenidaat was statistisch significant in vergelijking met placebo, maar de klinische relevantie is twijfelachtig (gemiddeld verschil van - 1,25 (95% BI van - 2,03 tot - 0,47) op een schaal van 12 punten).
De kans op verbetering volgens het globaal oordeel van arts-onderzoeker na 6 maanden was niet significant verschillend tussen de groepen.
- Resultaten secundaire eindpunten:
Na 6 maanden had 27% (24/89) van de deelnemers in de behandelingsgroep een NPI apathiescore van 0 in vergelijking met 14% (13/90) in de placebo groep. Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond op vlak van cognitie en schalen die dagelijks functioneren en levenskwaliteit meten. Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 50%. Er was geen statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectiefractie van 60% of meer.
- Er werd geen verschil gezien op vlak van andere neuropsychiatrische symptomen, maar wel een toename in afwijkend motorisch gedrag (repetitieve handelingen) in de interventiegroep tegenover de placebogroep, gemeten met de NPI.
- Er werden 17 ernstige ‘events’ gemeld in de behandelingsgroep en 10 in de placebogroep, dit waren allemaal hospitalisaties voor niet gerelateerde aandoeningen volgens de onderzoekers.
- Een hoger aantal deelnemers in de interventiegroep tegenover de placebogroep verloor meer dan zeven procent van het lichaamsgewicht na 6 maanden (10 versus 6). Op vlak van andere ongewenste effecten werd er geen verschil tussen de groepen gevonden.

• Beperkingen van de studie

- Er werd gekeken naar patiënten met een waarschijnlijke diagnose van ziekte van Alzheimer. De resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar een meer heterogene populatie met (gelijktijdige aanwezigheid van) andere vormen van dementie.
- De studie keek niet rechtstreeks naar de belasting van de zorgverleners, maar enkel via een indirecte meting (*EuroQol 5-dimension 5-level* en “*the dependence scale*”). De impact van apathie op de levenskwaliteit van zorgverleners is één van de meest nadelige effecten van dementie.
- De behandelduur was eerder kort (6 maanden), rekening houdend met de ziekteduur van dementie (gemiddeld 8 jaar).
- Er werden enkel symptoomschalen gebruikt; informatie over belangrijke klinische eindpunten, zoals levenskwaliteit en opname in een instelling, ontbreekt.

• Commentaar van het BCFI

- In deze studie bij personen met ziekte van Alzheimer werd geen effect van methylfenidaat waargenomen op belangrijke eindpunten in de context van dementie, zoals belasting van zorgverleners en levenskwaliteit.
- Er is nog veel onduidelijkheid over het veiligheidsprofiel van methylfenidaat in een oudere populatie. In deze studie kwam er meer afwijkend motorisch gedrag en klinisch relevant gewichtsverlies voor met methylfenidaat dan met placebo.
- Een studieduur van zes maanden is mogelijk te kort om bepaalde ongewenste effecten (o.a. cardiovasculair) te detecteren. Volgens een recente retrospectieve studie is er mogelijk een toename van cardiovasculaire ongewenste effecten bij ouderen die amfetamines nemen⁵. Er dient verder onderzoek te gebeuren naar de cardiovasculaire en andere risico's van methylfenidaat bij personen met dementie, teneinde het risico-batenprofiel in deze populatie beter te kunnen inschatten.

Bronnen

- 1 Scherer RW, Drye L, Mintzer J, et al. The Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):1-15. doi:10.1186/s13063-017-2406-5
- 2 Fredericks C. Methylphenidate for Apathy in Alzheimer Disease—Why Should We Care? *JAMA Neurol* 2021;78(11):1311-1313. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2942
- 3 Dky L, Wc C, A S, Ghy W. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry* 2021;36(9). doi:10.1002/gps.5556
- 4 Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. Published online September 15, 2017. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030316
- 5 Latronica JR, Taylor JC, Tuan WJ, Bone C. Are Amphetamines Associated with Adverse Cardiovascular Events Among Elderly Individuals? *Journal of the American Board of Family Medicine* 2021;34(6). doi:10.3122/jabfm.2021.06.210228

Goed om te weten

Immunoglobulinen: vanaf 1 juni 2022 alleen nog vergoedbaar in de ziekenhuisapothek

Gezien de beperkte beschikbaarheid van immunoglobulinen worden de terugbetalingsvoorwaarden gewijzigd. Vanaf 1 juni 2022 mogen alle polyvalente immunoglobulinen voor intraveneuze en subcutane toediening alleen nog voorgeschreven worden door een arts-specialist en zijn deze geneesmiddelen alleen nog vergoedbaar bij aflevering door een ziekenhuisapothek. Deze wijziging heeft als doel om bij bevoorradingsproblemen snel te kunnen reageren en continuïteit van de behandeling te garanderen. Zie bericht van het FAGG (01/04/22) voor meer informatie.

Recente informatie april 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sferoïden van humane autologe chondrocyten

Nieuwigheden in de oncologie

- isatuximab

Nieuwe indicaties

- Moderna-vaccin tegen COVID-19

Terug op de markt

- mesterolone

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie

(> 1 jaar)

- exenatide dag. inj.
- hypromellose
- quinapril + hydrochloorthiazide

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

▼: geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (Risk Minimization Activities: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand april houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 maart 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand mei opgenomen.

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherex®▼)

Sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherex®▼, hoofdstuk 9.6., hospitaalgebruik) zijn aggregaten van via artroscopie bij de patiënt gepreleveerde en ex vivo geëxpandeerde chondrocyten, geassocieerd met zelf-gesynthetiseerde extracellulaire matrix. Zij worden vervolgens opnieuw via artroscopie ingebracht. Zij hebben als indicatie de reparatie van bepaalde symptomatische gewrichtskraakbeendefecten van de femorale condylus en de knieschijf (synthese van de SKP). Zij mogen niet gebruikt worden in geval van primaire osteoartritis of gevorderde osteoartritis van het aangedane gewricht. Hun toediening bij zwaarlijvige patiënten wordt ontraden en zij werden niet getest bij patiënten ouder dan 50 jaar.

Kostprijs: 12 548 € voor één dosis (10-70 sferoïden/ 1 cm² defect), terugbetaald in b!

Nieuwigheden in de oncologie

isatuximab (Sarclisa®▼▼)

Isatuximab (Sarclisa®▼, hoofdstuk 13.2.1, hospitaalgebruik, weesgeneesmiddel) is een anti-CD38-monoklonaal antilichaam voor intraveneuze toediening. Het heeft als indicatie de derdelijnsbehandeling van volwassenen met bepaalde vormen van multipel myeloom (synthese van de SKP). Isatuximab houdt een risico in van frequente en ernstige ongewenste effecten, met inbegrip van overlijden.⁴⁻⁷

Kostprijs : 517 tot 2586 € voor een flacon van 5 of 25 ml, terugbetaald in a!

Nieuwe indicaties

COVID-19 vaccin Moderna (Spikevax®)

Het Moderna-vaccin tegen COVID-19 (Spikevax®, hoofdstuk 12.1.1.15) is in verlaagde dosering goedgekeurd voor de vaccinatie van 6- tot 11-jarigen. Zie Folia van april 2022.

Terug op de markt

mesterolol (Proviron®)

Mesterolol (Proviron®), hoofdstuk 5.3.4.) is opnieuw beschikbaar in België. Het gaat om een androgeen voor orale toediening met als indicatie hypogonadisme. De contra-indicaties en de ongewenste effecten zijn die van de androgenen (zie hoofdstuk 5.3.4.).

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

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

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

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

exenatide dagelijkse injectie (Byetta®)

Exenatide dagelijkse injectie (Byetta®, hoofdstuk 5.1.6) is niet meer beschikbaar. De vorm met verlengde afgifte, voor wekelijkse injectie, blijft beschikbaar. In de aanpak van type 2-diabetes zijn bepaalde GLP-1-analogen werkzaam gebleken in de preventie van cardiovasculaire events bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, maar dat geldt niet voor exenatide (zie Folia mei 2019).

hypromellose (Isopto Tears®)

Hypromellose (Isopto Tears®, hoofdstuk 16.7), kunsttranen onder de vorm van oogdruppels, is niet meer beschikbaar als monopreparaat. Hypromellose bestaat nog in associatie. Er zijn ook andere preparaten beschikbaar. Voor de aanpak van droge ogen, zie Folia mei 2020.

quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®)

De associatie quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®, hoofdstuk 1.1.4.) is niet meer beschikbaar. Er zijn andere associaties van een ACE-inhibitor en hydrochloorthiazide beschikbaar. Het BCFI wijst erop dat

dergelijke vaste associaties weliswaar de therapietrouw kunnen bevorderen, maar geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen mogelijk maken. Bij het optreden van een ongewenst effect kan het moeilijk zijn te achterhalen welke component de oorzaak is.

Andere wijzigingen

Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal

- **Cariprazine (Reagila®▼)**, hoofdstuk 10.2.4.), een atypisch antipsychoticum, wordt voortaan onder bepaalde voorwaarden in categorie b! terugbetaald bij patiënten met schizofrenie met overwegend negatieve symptomen sinds 6 maanden (hoofdstuk IV, a priori controle). Cariprazine wordt sinds februari 2020 in België gecommmercialiseerd (zie Recente informatie februari 2020). Post-hoc analyses van de gegevens van patiënten met matige tot ernstige negatieve symptomen, geïncordeerd in de studies die in het registratiedossier waren opgenomen, toonden een voordeel van cariprazine (en ook van risperidon) versus placebo.⁹ Een eerdere RCT bij patiënten met overwegend negatieve symptomen sinds meer dan 6 maanden toonde echter geen klinisch relevant verschil ten opzichte van risperidon.^{10,11}

De kostprijs van cariprazine is ook hoger dan die van risperidon.

- **Glucagon nasaal (Baqsimi®▼)**, hoofdstuk 20.1.1.5.), geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus, is opgenomen in de terugbetaling in categorie b. Het is een interessante behandelingsoptie voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus. Het nasale poeder is weliswaar aanzienlijk duurder dan de intramusculaire injectie, maar biedt het voordeel dat het gemakkelijker te gebruiken is en niet in de koelkast bewaard moet worden. Het is niet nodig om na de toediening te inhaleren. Het kan dus aan een bewusteloze patiënt worden toegediend (zie Recente informatie november 2020).

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « Dear Doctor Letter » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurde DHPC's:

- infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®): het gebruik van levende vaccins bij zuigelingen die in utero of tijdens de borstvoeding werden blootgesteld aan infliximab.

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Sacituzumab govitecan (Trodelvy®), nog niet gecommmercialiseerd, werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Trodelvy®.

Algemene bronnen

- British National Formulary, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Martindale, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022

Specifieke bronnen

- 1 EMA EPAR-Assessment Report Spherox® : Procedure No. EMEA/H/C/002736/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 2 NICE, Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee, Technology appraisal guidance [TA508], March 2018
- 3 HAS, Commission de la transparence et Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis Spherox®, juni 2020
- 4 Rev Prescr. 2021. 41 (450) 254-255
- 5 Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations>
- 6 Michael E. Williams, MD, ScM, reviewing Moreau P et al. Lancet 2021 Jun 19. NEJM J Watch 2021, August 27.
- 7 Sarclisa-EPAR Procedural steps taken scientific information after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sarclisa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 8 Sarclisa-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data, Schizophr Res. 2019; 204 : 282
- 10 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire, août 2019, 39(430) : 571-3
- 11 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, The Lancet, 2017, 389 : 1103-13

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.