

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2022

INTRO :

Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva

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

GOED OM TE WETEN

COVID-19: medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting: een Belgische leidraad (UPDATE van 29/04/22)

80+

Subklinische hypothyreoïdie bij ouderen: geen klinisch relevant voordeel van substitutietherapie met thyroïdhormonen

De risico-batenverhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie is ongunstig.

GENEESMIDDELENBEWAKING

Teratogeen risico en neuropsychiatrische stoornissen met de retinoïden: een rappel van de te nemen maatregelen

RECENTE INFORMATIE

mei 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- diosmine (Diosmin EG®)
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- levodopa + carbidopa + entacapon gel (Lecigimon®)
- paliperidon zesmaandelijks injectie (Byannli®)

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- acebutolol + hydrochloorthiazide (Sectrazide®)
- ethylmorphine siroop (Tussethyl®)
- aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat (Syngel®)

Andere wijzigingen

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

Deze maand in de Folia

Antidepressiva worden vaak voorgeschreven en soms voor lange periodes. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd om ontwenningsverschijnselen te vermijden. In dit artikel bekijken we hoe men de verschillende klassen antidepressiva kan afbouwen en stellen we enkele concrete afbouwschema's voor.

Het nut van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen is omstreden, vooral door de ongewenste effecten van een dergelijke behandeling.

Orale retinoïden, waarvan het teratogeen risico goed gekend is, zijn strikt gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of vrouwen met een zwangerschapswens. Uit farmacovigilantierapporten blijkt echter dat deze geneesmiddelen nog te vaak door zwangere vrouwen worden gebruikt. In dit artikel herinneren we aan de te nemen voorzorgsmaatregelen en bespreken we de mogelijke ongewenste neuropsychiatrische effecten.

Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva

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

- Enkele inleidende aandachtspunten
- Algemene principes van afbouw
- De onttrekkingsverschijnselen: symptomen, duur, onttrekkingsverschijnselen versus terugval en risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen
- Goed gebruik van de afbouwschema's die in dit artikel worden voorgesteld
- Concrete afbouwschema's:
 - de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline;
 - de serotonine- en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) duloxetine en venlafaxine
 - het tricyclisch antidepressivum (TCA) amitriptyline.

Dit is een aangepaste versie van het artikel van de Folia april 2019, dat een revisie vereiste wegens nieuwe gegevens over onttrekkingsverschijnselen en afbouwschema's.

Enkele inleidende aandachtspunten

- **Personen verschillen onderling sterk in hun gevoeligheid voor het ervaren van onttrekkingsverschijnselen.** Terwijl voor sommige patiënten het stoppen zonder problemen verloopt, lukt het voor anderen niet om hun antidepressivum te stoppen ondanks een trage afbouw.¹ Ongewenste effecten van antidepressiva zoals seksuele disfunctie, emotionele afvlakking en gewichtstoename kunnen een sterke motivatie zijn om af te bouwen, maar patiënten moeten er zich van bewust zijn dat sommige (bijvoorbeeld de seksuele stoornissen, zie Folia maart 2020) soms persisteren na stoppen.¹
- **Alle antidepressiva kunnen bij stoppen of onderbreken van de behandeling onttrekkingsverschijnselen uitlokken, en men erkent dat onttrekkingsverschijnselen frequenter optreden en bij sommige patiënten ernstiger en langduriger zijn dan voorheen werd gedacht.**^{2,3}

Volgens een systematische review van 2019² zou ongeveer de helft van de patiënten onttrekkingsverschijnselen ervaren bij het stoppen (abrupt of geleidelijk) van antidepressiva (range van 27 tot 86% naargelang de studie), en ervaart één op twee patiënten deze als ernstig. De onttrekkingsverschijnselen kunnen meerdere maanden aanhouden, bij sommige patiënten zelfs meer dan een jaar. Naar aanleiding van deze systematische review en een oproep van academici uit verschillende landen in BMJ [zie Folia september 2019] is de NICE-richtlijn³ over depressie bij volwassenen in 2019 bijgewerkt: de richtlijn erkent nu dat bij sommige patiënten onttrekkingsverschijnselen lang (soms gedurende maanden of langer) aanhouden en ernstig zijn.

- Onttrekkingsverschijnselen worden vaak **niet herkend** en de symptomen worden soms **verward met terugval** in een depressie.

Dit maakt dat de behandeling soms wordt verdergezet, zonder dat er daarvoor een therapeutische noodzaak is. Het niet herkennen van onttrekkingsverschijnselen wordt beschouwd als een van de redenen voor het steeds toenemend aantal langdurig antidepressivumgebruikers.^{1,2,4}

Er is een **gebrek aan onderbouwing over de optimale manier van afbouwen van antidepressiva**, en *evidence-based* aanbevelingen daarover zijn voorlopig niet mogelijk.^{1,4,5}

Algemene principes van afbouw

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

- **Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*)** tussen patiënt en arts is de beste manier om te komen tot gedragen beslissingen bij het afbouwen.
 - Het is belangrijk de patiënt vooraf (ook reeds bij de start van het antidepressivum) in te lichten over mogelijk optredende onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen of onderbreken van de behandeling.
 - Het is ook belangrijk de patiënt regelmatig op te volgen, en een goede begeleiding te verzekeren tijdens en na het afbouwproces, met regelmatig overleg en contact.⁵⁻⁸
 - Er is beperkte evidentie dat ondersteunende cognitieve therapie het succes op stoppen verhoogt.^{4,9}
 - **Het hoofddoel van een (trage) afbouw is het vermijden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen.**
 - Een periode korter dan 14 dagen mag niet beschouwd worden als een geleidelijke afbouw: uit studies komt inderdaad naar voren dat onttrekkingsverschijnselen even frequent optreden wanneer wordt afgebouwd in minder dan 14 dagen dan wanneer abrupt wordt gestopt. Ook blijkt dat het risico van onttrekkingsverschijnselen afneemt **wanneer meer geleidelijk wordt afgebouwd**.^{1,5,10} Observationale studies suggereren dat het risico van onttrekkingsverschijnselen vermindert wanneer **traag wordt afgebouwd**, over meerdere weken tot maanden en tot doseringen die veel lager liggen dan de gebruikelijke dosering bij depressie alvorens volledig te stoppen: deze studies geven argumenten voor het principe van **“stop slow as you go low”**.¹⁰
- De rationale achter het principe van “stop slow as you go low” is gebaseerd op aanwijzingen dat het verband tussen de plasmaspiegel van een SSRI en de bezettingsgraad van de serotoninetransporter een hyperbole curve volgt. Dit maakt dat aan het einde van de afbouw steeds kleinere doseringsstappen gewenst zijn als men de bezettingsgraad geleidelijk en in gelijke stappen wil laten dalen.^{5,10}
 - In een Nederlandse observationale studie¹¹ zagen de onderzoekers dat met het gebruik van zogenaamde “taperingstrips”, 71% van de patiënten (636 op 895) erin slaagde het antidepressivum te stoppen over een mediane duur van 56 dagen. De studie includeerde ook patiënten die bij eerdere afbouw pogingen ernstige onttrekkingsverschijnselen vertoonden. “Taperingstrips” zijn medicatiestrips waarin tabletten van het door de patiënt gebruikte antidepressivum aanwezig zijn in zeer geleidelijk afbouwende doseringen, met zeer lage doses in de laatste fase van de afbouw. Zulke taperingstrips bestaan in Nederland, maar niet in België waar op het einde van het afbouwproces voor de zeer lage doseringen vaak overschakelen naar magistrale bereidingen nodig is (zie verder).
- Indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, **kan de dosis, na overleg met de patiënt, teruggebracht worden naar de vorige dosis waarbij er geen klachten waren**. Deze dosis wordt een tijdje aangehouden. Eens de onttrekkingsverschijnselen verdwenen zijn, kan men kiezen voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen).⁵
 - **Afbouwschema's met inname van het antidepressivum om de andere dag (1 dag wel, 1 dag niet) zijn af te raden.**⁵

Onttrekkingsverschijnselen

Symptomen

Frequent voorkomende onttrekkingsverschijnselen van SSRI's en SNRI's zijn griepachtige verschijnselen, slaapstoornissen, misselijkheid, evenwichtsproblemen, sensorische symptomen en psychische klachten (bv. angst, somberheid, prikkelbaarheid).^{5,10} De onttrekkingsverschijnselen bij TCA's lijken op die bij SSRI's en SNRI's, maar sensorische symptomen treden niet op met de TCA's; parkinsonisme en ernstige evenwichtsproblemen lijken dan weer typisch voor het staken van TCA's.⁵

- Het Engelse acroniem FINISH kan een hulp zijn om de belangrijkste onttrekkingsverschijnselen van SSRI's en SNRI's te onthouden: **F**lu-like symptoms, **I**nsomnia, **N**ausea, **I**mbalance, **S**ensory disturbances, **H**yperarousal.
- In het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"⁵ 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 (het lang visueel aanhouden van beelden 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.
- Er is geen bewijs dat patiënten "craving" (hunkering) ervaren na stoppen van het antidepressivum.^{5,12}

Duur

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

Onttrekkingsverschijnselen versus terugval

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

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

Aan de patiënt kan gevraagd worden om de nieuwe symptomen te vergelijken met de symptomen van de aandoening waarvoor het antidepressivum werd voorgeschreven.⁴

Risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen

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

- **Consistente risicofactoren, zoals gedefinieerd in het Multidisciplinair document, zijn:**
 - antecedenten van optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het missen van een dosis, therapie-ontrouw of een drug-holiday;
 - eerdere mislukte stoppogingen;
 - gebruik tijdens de behandelingsfase van hogere doseringen dan de gebruikelijke dosering bij depressie

- De gebruikelijke doseringen bij depressie zoals vermeld in het Repertorium en zoals verder in dit artikel gebruikt, zijn:
 - citalopram: 20 mg p.d.
 - escitalopram: 10 mg p.d.
 - fluoxetine: 20 mg p.d.
 - fluvoxamine: 100 mg p.d.
 - paroxetine: 20 mg p.d.
 - sertraline: 50 mg p.d.
 - duloxetine: 60 mg p.d.
 - venlafaxine: 75 mg.p.d.
 - amitriptyline: 75 mg p.d.
- Deze doseringen komen overeen met de doseringen vermeld in het Multidisciplinair document “Afbouwen SSRI's & SNRI's”⁵, behalve voor fluvoxamine waarvoor in het Multidisciplinair document een dosering van 50 mg p.d. wordt vermeld. Amitriptyline komt niet aan bod in het Multidisciplinair document.

- Het Multidisciplinair document definieert ook een aantal factoren die in de literatuur **wisselend en inconsistent** gerapporteerd worden als risicofactor (zie **+ meer info**). Op individuele basis kan beslist worden om ook in aanwezigheid van deze risicofactoren trager af te bouwen.

- **Inconsistenste risicofactoren:**
 - duur van het antidepressivumgebruik (hoe langer het gebruik, hoe hoger het risico);
 - optreden van bijwerkingen bij starten van het antidepressivum (als risicofactor gemeld voor paroxetine);
 - de afbraaksnelheid van het antidepressivum, die kan beïnvloed zijn door gebruik van enzyminhibitoren of -inductoren (hoe sneller de afbraak, hoe hoger het risico);
 - andere mogelijke risicofactoren die uit praktijkervaring naar voren zijn gekomen: sterke angst voor het afbouwen, polyfarmacie, zwangerschap.

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

In dit artikel worden concrete afbouwschema's voorgesteld voor de SSRI's citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline, voor de SNRI's duloxetine en venlafaxine, en voor het TCA amitriptyline. Enkele commentaren bij de schema's.

- De afbouwschema's voor de **SSRI's** en de **SNRI's** zijn gebaseerd op de schema's aangereikt in het Multidisciplinair document “Afbouwen SSRI's & SNRI's”⁵, met enerzijds schema's “**in afwezigheid van consistente risicofactoren**” en anderzijds veel tragere schema's “**in aanwezigheid van consistente risicofactoren**”. In het Multidisciplinair document worden voor de verschillende afbouwstappen soms tijdsintervallen voorgesteld (bv. “gedurende 2 à 4 weken”). Het BCFI kiest in dat geval steeds voor het meest voorzichtige en dus langste tijdsinterval (in het voorbeeld dus “gedurende 4 weken”).
- **Altijd geldt dat** indien er na een dosisvermindering te veel onttrekkingsverschijnselen zijn of indien de afbouw als te moeilijk wordt ervaren, de dosis, na overleg met de patiënt, tijdelijk kan verhoogd worden naar de dosis waarbij er geen klachten waren, en kan beslist worden om trager af te bouwen (qua tempo en/of qua doseringsstappen). Wanneer **wisselend en inconsistent** gerapporteerde risicofactoren aanwezig zijn, kan dadelijk beslist worden om trager af te bouwen.
- Het Multidisciplinair document geeft geen afbouwschema voor **amitriptyline**. Het hier aangereikte schema is gebaseerd op een document van Groot P. en van Ingen Schenau J¹⁴, maar het schema werd, in overleg met experts, voor de lagere doseringen door de BCFI-redactie uitgebreid om de afbouw nog meer geleidelijk te laten verlopen.
- **Over de “schema's in afwezigheid van consistente risicofactoren”**
 - Volgens het Multidisciplinair document zijn in afwezigheid van consistente risicofactoren in het algemeen lichte onttrekkingsverschijnselen te verwachten.
 - Wanneer de patiënt bij het begin van de afbouw op een dosis staat die hoger is dan de gebruikelijke dosering bij depressie, kan in een periode van minimaal 4 weken worden afgebouwd tot de gebruikelijke dosering (concrete afbouwstappen worden niet gegeven). Na ten minste 2 weken op de gebruikelijke dosering kan de dosis worden gehalveerd en na een periode van 4 weken worden gestopt; voor fluoxetine wordt – gezien zijn zeer lange halfwaardetijd – geen halveringsstap voorzien.
 - Bij patiënten die bij het begin van de afbouw op de gebruikelijke dosering bij depressie staan, kan de dosis worden gehalveerd en na een periode van 4 weken worden gestopt; voor fluoxetine wordt – gezien zijn zeer lange halfwaardetijd – geen halveringsstap voorzien.
 - In de **Belgische situatie** is afbouw mogelijk met commercieel beschikbare preparaten

• Over de “schema’s in aanwezigheid van consistente risicofactoren”

- Volgens het Multidisciplinair document neemt in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren de kans op onttrekkingsverschijnselen toe.
- Wanneer de patiënt bij het begin van de afbouw op een dosis staat die hoger is dan de gebruikelijke dosering bij depressie, kan in een periode van minimaal 4 weken worden afgebouwd tot de gebruikelijke dosering (concrete afbouwstappen worden niet gegeven). Na het aanhouden van de gebruikelijke dosis gedurende tenminste 2 weken, wordt een heel trage afbouw aanbevolen, met stappen van 1 week. De auteurs huldigen op deze manier het hierboven vermelde **“stop slow as you go low”** en hun voorgestelde afbouwdoseringen benaderen een daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap. Voor fluoxetine voorziet het Multidisciplinair document – omwille van zijn zeer lange halfwaardetijd – geen dosisreductie alvorens volledig te stoppen [nota van de redactie van het BCFI: vanuit het voorzichtigheidsprincipe is een dosishalvering te overwegen alvorens fluoxetine volledig te stoppen].
- **In de Belgische situatie zijn** voor de zeer lage doseringen **magistrale preparaten** nodig. Er wordt best **vooraf met de apotheker** besproken wat de meest haalbare (en meest economische) opties zijn.

- Voor elk antidepressivum wordt hieronder, bij het afbouwschema, vermeld welke sterktes commercieel beschikbaar zijn (situatie op 21/03/2022) en welke sterktes magistraal moeten worden bereid. Voor meerdere antidepressiva is er geen “vergunde grondstof” (website FAGG). De specialiteit kan dan gebruikt worden. Let op: duloxetine en venlafaxine zijn niet beschikbaar als grondstof, en het verwerken van de specialiteiten in een magistrale bereiding is problematisch omdat zo het maagsapresistente karakter (voor duloxetine) of de vertraagde vrijstelling (voor venlafaxine) verloren gaat. *Off-label* worden voor venlafaxine soms de micropelletts uit de capsule gehaald, verdeeld en gehercapsuleerd. Het Multidisciplinair document zegt hierover: *“De capsules mogen wel open worden gemaakt, mits de korrels heel blijven. De werkgroep acht afbouwen met het tellen van korrels, vanwege de kans op rekenfouten, risicovol.”*
- Magistraal bereide vloeibare toedieningsvormen van het antidepressivum zijn niet aanbevolen wegens groter risico op doseringsfouten, zeker bij lagere dosissen.
- Het gebruik van een weekmedicatiebox kan helpen om foutieve medicatie-inname te vermijden.

Concrete afbouwschema’s

Citalopram

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 20	↓ naar 20 mg over ≥ 4 weken	20 mg ged. ≥ 2 weken	10 mg ged. 4 weken	Stop
20	10 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 20	↓ naar 20 mg over ≥ 4 weken	20 mg ged. ≥ 2 weken	10 mg ged. 1 week	6 mg ged. 1 week	4 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	Stop
20	10 mg ged. 1 week	6 mg ged. 1 week	4 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 20mg-, 30mg- en 40mg-tabletten citalopram. Alle tabletten zijn deelbaar.

- Citalopram in een sterkte van 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4 mg en 6 mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Escitalopram

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 10	↓ naar 10 mg over ≥ 4 weken	10 mg ged. ≥ 2 weken	5 mg ged. 4 weken	Stop
10	5 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 10	↓ naar 10 mg over ≥ 4 weken	10 mg ged. ≥ 2 weken	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1,5 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	0,25 mg ged. 1 week	Stop
10	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1,5 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	0,25 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

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

Fluoxetine

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

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2
> 20	20 mg ged. 2 à 4 weken	Stop
20	Stop	

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3
> 20	20 mg ged. 2 à 4 weken	10 mg ged. 2 à 4 weken	Stop
20	10 mg ged. 4 weken	Stop	

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 20mg-tabletten en -harde caps fluoxetine. De tabletten zijn deelbaar.

Fluvoxamine

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 100	↓ naar 100 mg over ≥ 4 weken	100 mg ged. ≥ 2 weken	50 mg ged. 4 weken	Stop
100	50 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 100	↓ naar 100 mg over ≥ 4 weken	100 mg ged. ≥ 2 weken	50 mg ged. 1 week	30 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	2,5 mg ged. 1 week	Stop
100	50 mg ged. 1 week	30 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	2,5 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

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

Paroxetine

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 20	↓ naar 20 mg over ≥ 4 weken	20 mg ged. ≥ 2 weken	10 mg ged. 4 weken	Stop
20	10 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 20	↓ naar 20 mg over ≥ 4 weken	20 mg ged. ≥ 2 weken	10 mg ged. 1 week	7 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	Stop

20	10 mg ged. 1 week	7 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	Stop		
----	-------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	-----------------------------	------	--	--

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

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

Sertraline

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 50	↓ naar 50 mg over ≥ 4 weken	50 mg ged. ≥ 2 weken	25 mg ged. 4 weken	Stop
50	25 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 50	↓ naar 50 mg over ≥ 4 weken	50 mg ged. ≥ 2 weken	25 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	7,5 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	2,5 mg ged. 1 week	1,25 mg ged. 1 week	Stop
50	25 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	7,5 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	2,5 mg ged. 1 week	1,25 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 50mg- en 100mg-tabletten sertraline. Alle 50mg- en sommige 100mg-tabletten zijn deelbaar.
- Sertraline in een sterkte van 1,25mg, 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg en 15mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Duloxetine

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 60	↓ naar 60 mg over ≥ 4 weken	60 mg ged. ≥ 2 weken	30 mg ged. 4 weken	Stop
60	30 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 60	↓ naar 60 mg over ≥ 4 weken	60 mg ged. ≥ 2 weken	30 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	6 mg ged. 1 week	4 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	Stop
60	30 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	6 mg ged. 1 week	4 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

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

Venlafaxine

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 75	↓ naar 75 mg over ≥ 4 weken	75 mg ged. ≥ 2 weken	37,5 mg ged. 4 weken	Stop
75	37,5 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10	Stap 11
> 75	↓ naar 75 mg over ≥ 4 weken	75 mg ged. ≥ 2 weken	37,5 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	12 mg ged. 1 week	7 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	Stop
75	37,5 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	12 mg ged. 1 week	7 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 37,5mg-, 75mg, 150mg en 225mg-capsules met verlengde afgifte venlafaxine. Deze zijn **niet** deelbaar.
- Venlafaxine in een sterkte van 1mg, 2mg, 3mg, 5mg, 7mg, 12mg en 20mg is niet commercieel beschikbaar. **Let op:** het verwerken van de specialiteiten in een magistrale bereiding is problematisch omdat zo de vertraagde vrijstelling verloren gaat. *Off-label* worden voor venlafaxine soms de micropellets uit de capsule gehaald, verdeeld en gehercapsuleerd. Het Multidisciplinair document zegt hierover: "De capsules mogen wel open worden gemaakt, mits de korrels heel blijven. De werkgroep acht afbouwen met het tellen van korrels, vanwege de kans op rekenfouten, risicovol."

Amitriptyline

1. Schema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4
> 75	↓ naar 75 mg over ≥ 4 weken	75 mg ged. ≥ 2 weken	35 mg ged. 4 weken	Stop
75	35 mg ged. 4 weken	Stop		

2. Schema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Dosering bij het begin van de afbouw (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8	Stap 9	Stap 10
> 75	↓ naar 75 mg over ≥ 4 weken	75 mg ged. ≥ 2 weken	50 mg ged. 1 week	40 mg ged. 1 week	30 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	Stop
75	50 mg ged. 1 week	40 mg ged. 1 week	30 mg ged. 1 week	20 mg ged. 1 week	15 mg ged. 1 week	10 mg ged. 1 week	5 mg ged. 1 week	Stop		

3. Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening en over magistrale bereiding

- Commercieel beschikbare sterktes voor orale toediening zijn 10mg- en 25mg-tabletten amitriptyline. De tabletten zijn **niet** deelbaar.
- Amitriptyline in een sterkte van 15mg en 5mg is niet commercieel beschikbaar en moet magistraal bereid worden.

Specifieke bronnen

- Horowitz M en Wilcock M. Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2022;60:7-12. DOI: 10.1136/dtb.2020.000080
- Davies J en Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111-21. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
- NICE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (gepubliceerd in oktober 2009, met in september 2019 een update over het stoppen van antidepressiva (zie ook *BMJ* 2019;367:l6103 doi: 10.1136/bmj.l6103))
- Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2.
- Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. Met ook een "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Zie website KNMP. Zie ook Ruhe HG, Horikx A et al. Het afbouwen van SSRI's en SNRI's. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D4004
- Wilson E en Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334
- Tom Declercq, Hilde Habraken, Hans van den Amele, Jan Callens, Jan De Lepeleire, Hanne Cloetens. Depressie bij volwassenen. Februari 2017. Richtlijn van Domus Medica. Via <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen>
- Prescrire. Arrêt d'un antidépresseur. *La Revue Prescrire* 2021;41:288-90
- Maund E, Stuart B, Moore M et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review *Ann Fam Med* 2019;17:52-60. <https://doi.org/10.1370/afm.2336>
- Horowitz AB, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6:538-46. DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30032-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30032-X/fulltext)
- Groot PC en van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018;10:142-145. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163
- Haddad PM en Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2018;13:447-57. DOI: doi: 10.1192/apt.bp.105.001966

13 Warner CH, Bobo W et al. Antidepressant Discontinuation Syndrome American Family Physician 2006;74:449-456

14 Groot P en van Ingen Schenau. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntanalyse. (2013) ISBN/EAN 978-90-9027306-8. Ebook.

Goed om te weten

COVID-19: medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting: een Belgische leidraad (UPDATE van 29/04/22)

De **Belgische Task Force “COVID Therapeutics”** publiceerde op **29 april 2022** een **update van haar leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting**: website KCE > “Samenvatting voor huisartsen (29/04/2022)”¹. Deze leidraad vertaalt de evidentie over het gebruik van geneesmiddelen die vergund of onderzocht worden bij ambulante patiënten met COVID-19, naar **concrete adviezen voor de huisartsen**. Het gebruik van **kleuren** laat toe snel de plaats van een geneesmiddel te duiden. De leidraad bevat een samenvatting van de evidentie. Een volledig wetenschappelijk rapport is eveneens beschikbaar: “Volledige behandelrichtlijnen voor de huisartsen (versie in het Engels 06/05/22)”.

Verschillende EBM-organisaties waaronder het BCFI werkten hiervoor samen onder coördinatie van het KCE.

Bronnen

1. Task Force “COVID Therapeutics”: Leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 > Leidraad in een ambulante setting. **Website KCE**, of direct in pdf-formaat: **Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-COV-2 infectie bij ambulante patiënten (versie 29/4/2022)** Volledig wetenschappelijk rapport: “Volledige behandelrichtlijnen voor de huisartsen (versie in het Engels 06/05/22)”

Subklinische hypothyreoïdie bij ouderen: geen klinisch relevant voordeel van substitutietherapie met thyroïdhormonen

De risico-batenverhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie is ongunstig: er is geen bewezen klinisch voordeel, een chronische behandeling met levothyroxine is belastend en er zijn de risico's verbonden aan deze behandeling (die een nauwe therapeutisch-toxische marge heeft) bij deze vaak reeds kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen. Het nut van substitutiebehandeling werd goed onderzocht bij ouderen met TSH-waarden tot 20 mIE/L, maar de gegevens zijn beperkter bij ouderen met TSH-waarden < 10 mIE/L.

Subklinische hypothyreoïdie is eerder een biologische dan een klinische entiteit. Subklinische hypothyreoïdie wordt gekenmerkt door verhoogde TSH-spiegels ($> 4,5$ mIE/L) bij normale T3- en T4-waarden. De aanwezigheid van symptomen die gezien worden bij een tekort aan schildklierhormoon, is bij deze patiënten moeilijk vast te stellen [zie Folia maart 2019]. Heel wat patiënten evolueren spontaan naar een normalisering van de TSH-spiegels (in 40-80% van de gevallen na 2 jaar, naargelang de bron - zie Formularium Ouderenzorg).

Er is sprake van persisterende subklinische hypothyreoïdie als de patiënt binnen een bepaalde tijdspanne minstens 2 keer abnormale waarden heeft. Het TSH-gehalte varieert immers in belangrijke mate, afhankelijk van de omstandigheden (circadiane variatie, tijdelijke verhoging in geval van stress of voorbijgaande ziekte enz.). Een abnormale waarde moet dus altijd bevestigd worden via een tweede meting, meestal na 2 tot 3 maanden. Over het algemeen zijn het patiënten met persisterende subklinische hypothyreoïdie die opgenomen worden in klinische studies naar subklinische hypothyreoïdie.

We spreken van subklinische hypothyreoïdie van graad I als het TSH-gehalte hoger is dan normaal, maar lager dan de drempelwaarde van 10 mIE/L, en van subklinische hypothyreoïdie van graad II als het TSH-gehalte ≥ 10 mIE/L is.¹

Er is controverse over de vraag of subklinische hypothyreoïdie behandeld moet worden, en dat is nog meer het geval bij oudere patiënten. Bij die patiënten is het immers nog belangrijker dat de belasting van een dagelijkse behandeling, vaak in te nemen op een nuchtere maag en met bovendien een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie InL6.2. i.v.m. geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge) niet groter is dan het verwachte nut. Daar komt nog bij dat veroudering op zich de TSH-waarden beïnvloedt (de TSH-waarde stijgt geleidelijk met de leeftijd), zodat we ons kunnen afvragen wat bij ouderen "normale" drempelwaarden zijn². Algemeen wordt aangenomen dat bij ouderen een hogere drempelwaarde kan aangenomen worden, ook al is er geen consensus over de exacte waarde. Bij hoogbejaarden (≥ 80 jaar) tenslotte is het verband tussen de afwijkende biologische parameters enerzijds en een eventuele impact op functioneren of optreden van klinische events niet duidelijk.³

Recentelijk zijn er meerdere studies gepubliceerd naar de voordelen en de risico's van een substitutietherapie met levothyroxine bij ouderen met persisterende subklinische hypothyreoïdie.

Is substitutietherapie met thyroïdhormonen werkzaam (is er een relevant klinisch voordeel) bij oudere patiënten?

In de Folia van november 2017 kwam de TRUST-studie⁴ reeds aan bod. Deze grote gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, gepubliceerd in 2017, werd specifiek uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar of ouder met persisterende subklinische hypothyreoïdie. Uit de resultaten bleek dat substitutietherapie (met levothyroxine) niet leidde tot een verbetering van de symptomen die algemeen met hypothyreoïdie in verband gebracht worden.

- Om in de studie opgenomen te worden, moesten de patiënten bij minstens 2 verschillende metingen met een tussentijd van 3 maanden tot 3 jaar een geïsoleerde verhoging van de TSH-waarde vertonen (tussen 4,60 en 19,99 mIE/L). De gemiddelde TSH-waarde van de geïncludeerde patiënten bedroeg 6,4 mIE/L bij inclusie, en er waren erg weinig patiënten met een TSH hoger dan 10 mIE/L. Dat strookt met de normale verdeling in de bevolking, waarbij slechts 5% van de oudere patiënten met subklinische hypothyreoïdie een TSH-waarde ≥ 10 mIE/L heeft.
- De primaire eindpunten in deze studie waren de symptomen van hypothyreoïdie (geëvalueerd met de *Hypothyroid Symptoms score*) en van vermoeidheid (geëvalueerd met de *Tiredness score*). Na 1 jaar was er geen statistisch significant verschil voor die parameters.

Sindsdien zijn er meerdere substudies van deze TRUST-studie gepubliceerd^{5,6,7}, waarin enkele aanvullende vragen over deze populatie van 65 jaar en ouder onderzocht zijn:

- Is het voordeel van de behandeling groter bij patiënten met een hogere symptoomlast? (en zou het verschil statistisch significant zijn in het voordeel van de behandeling in die subgroep van patiënten?)⁵

- Is er een (statistisch significant) voordeel op de andere symptomen die vaak toegeschreven worden aan een tekort aan schildklierhormonen, zoals hartfalen⁶ of depressieve symptomen⁷?

Geen van die hypothesen kon in deze studies bevestigd worden, maar methodologische beperkingen rechtvaardigen verder onderzoek voor we conclusies trekken op basis van deze gegevens.

De meeste patiënten hadden een normale hartfunctie en vertoonden geen depressieve symptomen. Aangezien het om dezelfde patiënten ging (TRUST-studie), geldt dezelfde opmerking over het lage aandeel patiënten met een TSH-spiegel hoger dan 10 mIE/L [zie Folia van november 2017], de drempel waarboven bij jongere patiënten meestal aanbevolen wordt om te behandelen (zie verder Wat zeggen de aanbevelingen?).

- De eerste vraag is onderzocht in een post-hocanalyse van de resultaten van de TRUST-studie, waarin de patiënten verdeeld werden in twee subgroepen op basis van de ernst van de symptomen die mogelijk toe te schrijven waren aan subklinische hypothyreoïdie⁵. Die ernst werd bepaald aan de hand van de symptoomscores voor hypothyreoïdie en vermoeidheid in het begin van de studie; de symptomen werden als ernstig beschouwd (*high burden*) bij een score van respectievelijk > 30 en > 40. Levothyroxine had in geen van beide geëvalueerde subgroepen een statistisch significant effect op de vermoeidheid of op de symptomen van hypothyreoïdie ten opzichte van de placebo. In de subgroep van patiënten met ernstige symptomen was het verschil tussen levothyroxine en de placebo niet statistisch significant, noch voor de symptoomscore voor hypothyreoïdie (adjusted mean difference = -2,0 met 95% BI van -5,5 tot 1,5; p = 0,27), noch voor de score voor vermoeidheid (adjusted mean difference = 0,0 met 95% BI van -4,1 tot 4,0; p=0,99). Ook in de subgroep van patiënten met lichte symptomen was het verschil tussen levothyroxine en de placebo niet statistisch significant, noch voor de symptoomscore voor hypothyreoïdie (adjusted mean difference = 0,6 met 95% BI van -1,6 tot 2,7; p = 0,62), noch voor de score voor vermoeidheid (adjusted mean difference = 0,5 met 95% BI van -2,0 tot 3,0; p = 0,69). Het feit dat het gaat om een post-hoc studie, werd deze analyse niet gespecificeerd in de initiële studie, wat dit resultaat moeilijk interpreteerbaar maakt.
- De tweede vraag is geëvalueerd in een *nested* studie binnen de multicentrische TRUST-studie, met name in de Zwitserse populatie van de oorspronkelijke studie (n=185): bij deze patiënten werd op het einde van de studie, tijdens het afsluitende bezoek, een echocardiografie uitgevoerd werd⁶. De hartfunctie was in beide groepen vergelijkbaar. Aangezien het onderzoek pas op het einde van de studie uitgevoerd werd, is er geen punt van vergelijking met het begin van de studie. Dat maakt het onmogelijk om de eventuele invloed van de behandeling op die parameter correct te evalueren. In hun discussie benadrukken de auteurs dat de meeste patiënten een normale hartfunctie hadden (93,7% in de groep met levothyroxine en 97,8% in de placebogroep) en dat het dus niet mogelijk is om na te gaan welk effect de behandeling zou hebben bij patiënten met hartfalen (bij inclusie).
- De derde vraag is onderzocht in een aanvullende studie (*ancillary study*) van de TRUST-studie die eveneens slechts in een deel van de onderzoekscentra uitgevoerd werd (in Zwitserland, Nederland en Ierland)⁷. Bij die patiënten werd bij inclusie en na een follow-up van 12 maanden een depressiescore berekend. De behandeling met levothyroxine had geen statistisch significante invloed op die score in vergelijking met placebo. De gemiddelde score van de patiënten was laag op het moment van inclusie (gemiddelde GDS-15-score in de orde van 1,26 in de levothyroxinegroep en van 0,96 in de placebogroep), wat betekent dat de meeste geïncludeerde patiënten geen depressieve symptomen vertoonden (bij een score tussen 0 en 2 zijn er geen depressieve symptomen).

Er is een meta-analyse¹ uitgevoerd naar het effect van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie (met levothyroxine) op de mortaliteit, met een vooraf gespecificeerde analyse in functie van de leeftijd. In de meta-analyse werden zowel observationele als interventiestudies opgenomen. Er was geen verschil in totale of cardiovasculaire mortaliteit tussen de groep die met levothyroxine behandeld werd en de placebogroep. Uit de subgroepanalyse volgens leeftijd bleek een gunstig effect van levothyroxine (ten opzichte van placebo) op zowel de totale als de cardiovasculaire mortaliteit bij jongere patiënten (jonger dan 65-70 jaar), maar niet in de subgroep van oudere patiënten. Deze informatie is afkomstig uit twee retrospectieve studies op basis van nationale registers (met belangrijk risico van bias). De subgroepanalyse volgens de graad van subklinische hypothyreoïdie (graad I versus graad II) toont geen verschil in de resultaten.

- In die meta-analyse (n = 21 055) werden 5 observationele studies (4 retrospectieve cohortstudies en een patiënt-controlestudie) en 2 RCT's opgenomen.
- De gemiddelde leeftijd van de gerekruteerde patiënten varieerde volgens de studies (tussen 50 en 85 jaar).
- De 2 RCT's zijn de TRUST-studie (n = 737), waarin specifiek patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen waren, en de IEMO-studie (n = 105), waarin specifiek patiënten van 80 jaar en ouder opgenomen waren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die in die studies opgenomen waren, bedroeg respectievelijk 74,4 en 85,2 jaar.
- Alleen in de 2 RCT's maakten TSH-waarden tot 19,99 mIE/L deel uit van de inclusiecriteria. In sommige observationele studies worden afhankelijk van de ernst van de afwijking twee graden van hypothyreoïdie beschreven (graad I voor TSH-waarden tussen 5 en 10 mIE/L en graad II voor TSH-waarden hoger dan 10 mIE/L). Bij de meeste patiënten bevindt de TSH-waarde zich tussen 5 en 10; er zijn dus weinig gegevens beschikbaar voor TSH-waarden hoger dan 10.
- Het gepoolde relatieve risico voor de totale mortaliteit bedroeg 0,95 (met een 95% BI van 0,75 tot 1,22; p = 0,704), en het gepoolde relatieve risico voor de cardiovasculaire mortaliteit bedroeg 0,99 (met een 95% BI tussen 0,82 en 1,20; p = 0,946).
- De subgroepanalyse volgens de leeftijd in de twee observationele studies op basis van nationale registers toont bij de jongere patiënten (leeftijd <65-70 jaar) behandeld met levothyroxine een lagere totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit (respectievelijk *pooled* RR = 0,50 met 95% BI van 0,29 tot 0,85 (p = 0,011) en *pooled* RR = 0,54 met 95% BI van 0,37 tot 0,80 (p = 0,002)), maar niet bij de oudere patiënten. De reden voor die bredere afkapwaarde (65-70 jaar) om het onderscheid te maken tussen oudere en jonge patiënten was dat de afkapwaarde in een van de opgenomen studies (RAZVI 2012 - n = 4735 - gemiddelde leeftijd 64 jaar - register VK) 70 jaar bedroeg, terwijl die in de andere publicatie 65 jaar was (Andersen 2015 - Deens register). Merk op dat het betrouwbaarheidsinterval voor het gepoolde RR in de subgroep van patiënten jonger dan 65-70 jaar erg breed is, wat te verklaren is met het gering aantal events (voor slechts 2 van de 7 studies die in deze meta-analyse onderzocht werden, waren er mortaliteitsgegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan 65-70 jaar).
- De subgroepanalyse volgens de TSH-waarde (waarde tussen 5 en 10 mIE/L versus waarde > 10 mIE/L) toont geen verschil. Bij patiënten met een subklinische hypothyreoïdie van graad I of graad II verlaagt levothyroxine noch de totale noch de cardiovasculaire mortaliteit ten opzichte van een placebo.

En bij hoogbejaarde patiënten?

Het nut van een behandeling (levothyroxine versus placebo) is specifiek onderzocht in een populatie van 80 jaar of ouder met persisterende subklinische hypothyreoïdie⁸. De patiënten van 80 jaar en ouder die opgenomen waren in de TRUST-studie (n = 146) werden samen geanalyseerd met de patiënten van de IEMO-studie bij 80-plussers (n = 105). Net zoals in de afzonderlijke studies waren de primaire eindpunten in deze studie de symptomen van hypothyreoïdie (geëvalueerd met de *Hypothyroid Symptoms score*) en van vermoeidheid (geëvalueerd met de *Tiredness score*). Ook hier waren er voor die twee criteria geen verschillen tussen de groepen.

Het gecorrigeerde verschil na 1 jaar tussen de levothyroxinegroep en de placebogroep bedroeg 1,3 (met een 95% BI van -2,7 tot 5,2; p = 0,53) voor de symptom score voor hypothyreoïdie en -0,1 (met een 95% BI tussen -4,5 en 4,3; p = 0,96) voor de vermoeidheidsscore.

Wat zeggen de aanbevelingen?

- Volgens de richtlijn van het NHG⁹ uit 2013 hoeft subklinische hypothyreoïdie over het algemeen niet behandeld te worden, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Volgens de auteurs zijn er onvoldoende bewijzen dat subklinische hypothyreoïdie een risico vormt enerzijds, en dat een behandeling een klinisch relevant voordeel heeft anderzijds.
- De meeste aanbevelingen (Europa^{10,11}, VK¹² en VS¹³) bevelen aan om een substitutietherapie voor te schrijven aan volwassen patiënten met een persisterende subklinische hypothyreoïdie van graad II (TSH aanhoudend ≥ 10 mIE/L), gezien het hogere risico op hartfalen en cardiale mortaliteit bij die waarden (epidemiologische gegevens). De bewijskracht voor deze aanbevelingen is in het algemeen zwak tot matig, en deze aanbevelingen gelden over het algemeen niet voor oudere patiënten (>65-70 jaar) met een persisterende subklinische hypothyreoïdie, omdat het nut van een behandeling bij hen minder duidelijk is. In de richtlijn van de *European Thyroid Association*¹¹ (die evenwel niet meer aangepast is sinds 2013) wordt aanbevolen om patiënten ouder dan 65-70 jaar alleen te behandelen als ze TSH-waarden ≥ 10 mIE/L hebben en klachten hebben die wijzen op een verstoorde schildklierwerking of een verhoogd cardiovasculair risico. De NICE-richtlijn (VK) die in 2019 gepubliceerd is¹², stelt dat hun aanbeveling niet geldt voor mensen van 65 jaar en ouder, omdat de voordelen van behandeling in die leeftijdsgroep minder duidelijk zijn, terwijl de risico's (van de behandeling) hoger zijn (*niveau expert opinion*).

- Een *BMJ rapid recommendation* die in 2019 gepubliceerd is¹⁴, stelt voor om subklinische hypothyreoïdie bij de meeste patiënten niet te behandelen (opm.: die aanbeveling is niet van toepassing bij patiënten <30 jaar en vrouwen met een mogelijke zwangerschapswens). Na een zorgvuldige analyse van de beschikbare gegevens concluderen de onderzoekers dat de behandeling geen bewezen voordeel heeft, terwijl de behandeling wel een niet te verwaarlozen impact heeft op het dagelijkse leven van de patiënt en met risico's gepaard gaat. Ze wijzen erop dat er in de TRUST-studie, de grootste gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar het nut van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie en uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar en ouder, enkele sterfgevallen gerapporteerd zijn. De auteurs preciseren dat de aanbeveling niet geldt voor situaties waarin de TSH-waarde ≥ 20 mIE/L is, omdat er daarvoor geen gegevens beschikbaar zijn, en dit zelden geassocieerd is met normale T4-waarden.

Commentaren van het BCF

- Ten opzichte van ons artikel in de *Folia* van november 2017 blijkt uit de hier gepresenteerde gegevens nog altijd een gebrek aan werkzaamheid (op klinische criteria) van een behandeling met levothyroxine bij oudere patiënten met persisterende subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-waarden en normale T4-waarden).
- In de studies waren patiënten opgenomen met TSH-waarden tot 19,99 mIE/L. Over TSH-waarden ≥ 10 mIE/L zijn de gegevens het minst talrijk, wat overeenkomt met de normale verdeling in deze populatie (ongeveer 5% van de patiënten van 65 jaar of ouder met een subklinische hypothyreoïdie heeft een TSH-waarde van meer dan 10 mIE/L ; 95% heeft een lagere waarde⁶). Er zijn bij ouderen dus slechts beperkte gegevens voor TSH-waarden ≥ 10 mIE/L (de vaakst aanbevolen drempelwaarde voor behandeling in de algemene populatie), en er zijn geen gegevens voor TSH-waarden > 20 mIE/L.
- Een behandeling met schildklierhormonen heeft een belangrijke impact op het dagelijkse leven van oudere patiënten. Levothyroxine heeft immers een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Repertorium, Inl.6.2.) en er zijn tal van geneesmiddeleninteracties mogelijk, vooral in deze populatie, die vaak meerdere geneesmiddelen inneemt.
- Bovendien stijgen de TSH-waarden geleidelijk met de leeftijd, waardoor zich de vraag stelt of de drempel voor normale waarden niet verhoogd moet worden voor oudere patiënten. Dat zou de medicalisering kunnen vermijden van een probleem dat er in werkelijkheid misschien geen is. Er bestaat op dit ogenblik geen eensgezindheid over de drempelwaarde bij de oudere patiënt.

Conclusies voor de praktijk

De risicobaten-verhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie is ongunstig: er is geen bewezen klinisch voordeel, een chronische behandeling met levothyroxine is belastend en er zijn de risico's verbonden aan deze behandeling (die een nauwe therapeutisch-toxische marge heeft) bij deze vaak reeds kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen.

Bronnen

- 1 Chiung-Hui Peng C, Huang HK, Bo-Chang B, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, Vol. 106, No. 1, 292–303. doi:10.1210/clinem/dgaa777
- 2 Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA* 2019, Nov 26;322(20):1961-1962. doi: 10.1001/jama.2019.14728.
- 3 Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid* 2021;31(4):552-562. doi: 10.1089/thy.2020.0567. Epub 2020 Nov 2.
- 4 Stott DJ, Rodondi N, PM Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017, Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
- 5 de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms - Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193.
- 6 Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med* 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018.
- 7 Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism - An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2036645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
- 8 Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA* 2019 Nov 26;322(20):1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274.
- 9 NHG-werkgroep: Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-STANDAARD Schildklierandoeningen (Gepubliceerd : juni 2013 Laatste aanpassing: juni 2013) <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklierandoeningen>
- 10 Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge Avril 2007 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf
- 11 Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–228. DOI:

10.1159/000356507.

12 Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S et al. Thyroid disease assessment and management - summary of NICE guidance. BMJ 2020;368:m41 doi: 10.1136/bmj.m41 (Published 29 January 2020).

13 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association (ATA-AACE 2012).

14 Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Teratogeen risico en neuropsychiatrische stoornissen met de retinoïden: een rappel van de te nemen maatregelen

Teratogeen risico

Het is goed gekend dat de **orale retinoïden (isotretinoïne, acitretine, bexaroteen, tretinoïne)** een **hoog teratogeen risico** inhouden. Bij gebruik in het eerste zwangerschapstrimester is een verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel waargenomen. Na gebruik van een oraal toegediend retinoïd treedt in ongeveer één op de drie gevallen een spontane abortus op. In **Folia van februari 2019** werd vermeld dat, naar aanleiding van de vaststelling dat zwangere vrouwen **nog steeds worden blootgesteld** aan orale retinoïden, **bijkomende maatregelen werden genomen voor isotretinoïne (herziening van het zwangerschapspreventieprogramma of "Pregnancy Prevention Program", PPP, symbool) en acitretine (toepassing van een PPP, symbool)**.

Ondanks deze bijkomende maatregelen die begin 2019 zijn ingevoerd, worden er nog steeds gevallen van zwangerschap met blootstelling aan een retinoïd gemeld.

In **België** werden in 2020 twee gevallen van zwangerschap tijdens een behandeling met **isotretinoïne** gerapporteerd:

- In het eerste geval ging het om een 25-jarige vrouw die al enkele jaren regelmatig, maar niet continu, oraal isotretinoïne gebruikte (dosis onbekend) bij opflakkingen van acne; dit stemt niet overeen met het in de SKP aanbevolen doseringsschema dat een continue behandeling gedurende 16 tot 24 weken aanbeveelt. De patiënte nam isotretinoïne in het begin van de zwangerschap (vermoedelijk na één tot twee weken zwangerschap). Na een gynaecoloog te hebben geraadpleegd, besloot zij de zwangerschap af te breken.
- Het tweede geval betreft een 26-jarige vrouw die isotretinoïne (dosering onbekend) tijdens het eerste zwangerschapstrimester innam. De echografie van de foetus bracht ernstige misvormingen aan het licht: complexe hartafwijking en cerebellaire vermis agenesie (agenesie van de kleine hersenen). De zwangerschap werd afgebroken.

Tijdens deze periode werden bij het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking geen gevallen met acitretine gerapporteerd.

In een recent artikel in *La Revue Precire*¹ wordt vermeld dat, ondanks de genomen maatregelen, **het aantal vastgestelde zwangerschappen bij vrouwen die met isotretinoïne worden behandeld niet gedaald is en in Frankrijk op ongeveer 175 per jaar blijft steken.**

De schatting van 175 zwangerschappen per jaar bij vrouwen op isotretinoïne is gebaseerd op Franse gezondheidsgegevens. Terwijl het totale gebruik van isotretinoïne tussen 2015 en 2019 stabiel bleef, werd een toename van het gebruik geconstateerd bij vrouwen tussen 15 en 29 jaar en een daling bij mannen. Op Europees niveau was Frankrijk in 2019 de tweede grootste verbruiker van isotretinoïne. Voor België zijn er geen gegevens. Via het spontane meldingssysteem zijn in de periode 2012-2019 gemiddeld ongeveer 30 zwangerschappen per jaar gemeld in Frankrijk. [Bron: Compte-rendu ANSM, Comité scientifique permanent mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne, Séance du 26 JANVIER 2021].

In het licht hiervan heeft het Franse Geneesmiddelenagentschap (ANSM) midden 2021 bijkomende maatregelen voor isotretinoïne aanbevolen, bovenop de op Europees niveau genomen maatregelen (website ANSM, mededeling van 05/05/2021).

Het ANSM heeft onder andere de volgende bijkomende maatregelen aanbevolen:

- een behandeling met isotretinoïne in twee fasen starten: eerste consultatie om de patiënte voor te lichten en tweede consultatie voor het voorschrift;
- systematisch noodanticonceptie en mannencondooms voorschrijven aan vrouwen die orale anticonceptie gebruiken.

Bovenstaande gegevens bevestigen het belang voor de voorschrijver om de voorwaarden in het zwangerschapspreventieprogramma (PPP) voor isotretinoïne en acitretine goed na te leven. De belangrijkste voorwaarden van het PPP zijn:

- een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt;
- de vereisten inzake zwangerschapstests: vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling (bij voorkeur maandelijks) en na de behandeling (voor isotretinoïne: één test, 1 maand na stoppen; voor acitretine: een test om de 1 à 3 maanden gedurende een periode van drie jaar na stoppen);
- de vereisten inzake anticonceptie: vanaf tenminste 1 maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling, en

gedurende één maand (isotretinoïne) of gedurende 3 jaar (acitretine) na stoppen. Qua anticonceptie: ofwel een gebruiker-onafhankelijke methode (IUD of implantaat), ofwel twee gebruiker-afhankelijke methoden (orale anticonceptie en barrièremethode).

Om er in de praktijk zeker van te zijn dat de patiënte het teratogene risico en de te nemen voorzorgsmaatregelen goed begrepen heeft, dient de voorschrijver een vragenlijst met de patiënte door te nemen, die door haar wordt ondertekend. **De documenten van het PPP worden ter beschikking gesteld via het symbool ter hoogte van de betrokken specialiteit in het Repertorium of via de website van het FAGG.**

Voor **bexaroteen** en **tretinoïne per os**, die in de oncologie worden gebruikt, is er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) maar de SKP's geven een contra-indicatie voor hun gebruik tijdens de zwangerschap (geen absolute contra-indicatie in de SKP van tretinoïne oraal) en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken. In geval van behandeling met bexaroteen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt bij gebruik van orale anticonceptie aangeraden om twee anticonceptiemethoden toe te passen omdat bexaroteen door enzyminductie mogelijk de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva kan verminderen.

De risico's van **lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen)** zijn waarschijnlijk gering gezien hun zeer beperkte resorptie. Als voorzorgsmaatregel zijn deze retinoïden in de SKP's eveneens gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Voor lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP).

Neuropsychiatrische stoornissen

Depressie, verergering van depressie, angst, agressieve neigingen, stemmingswisselingen, psychotische symptomen en, zeer zelden, zelfmoordneigingen, zelfmoordpogingen en zelfmoord zijn gemeld bij patiënten behandeld met **orale retinoïden**. Het is volgens het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) niet mogelijk om te bepalen of er een causaal verband bestaat tussen deze neuropsychiatrische stoornissen en retinoïden omwille van de beperkte gegevens en het feit dat huidaandoeningen dergelijke stoornissen kunnen bevorderen. Toch werden de waarschuwingen hieromtrent sinds 2019 versterkt in de SKP's en de bijsluiters van orale retinoïden:

- bijzondere aandacht besteden aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie;
- alle behandelde patiënten controleren op mogelijke symptomen van depressie;
- familie en vrienden van dit risico bewustmaken om de snelle detectie van eventuele stoornissen te bevorderen.

Dit neuropsychiatrische risico is niet aangetoond met **lokaal toegepaste retinoïden**.

Specifieke bron

1 Trop de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale : recommandation de prescrire en deux temps. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 902

Recente informatie mei 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- diosmine
- nirmatrelvir + ritonavir

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- levodopa + carbidopa + entacapon gel
- paliperidon zesmaandelijke injectie

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

- acebutolol + hydrochloorthiazide
- ethylmorphine siroop
- aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat

Andere wijzigingen

- Terugbetalingen: anticonceptie, sublinguaal allergeenextract van huisstofmijten, gosereline, inclisiran, feneticilline capsules
- 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 mei 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 2 mei. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand juni 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 eerste lijn

diosmine (Diosmin EG®)

Diosmine, beschikbaar als associatie met flavonoïden, is nu opnieuw beschikbaar in monopreparaat (**Diosmin EG®**, hoofdstuk 1.11). Het heeft als indicatie de tekenen en symptomen van **chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen** en van acute **hemorroidale ziekte** (synthese van de SKP).

Commentaar van het BCFI:

Diosmine is mogelijk werkzaam op bepaalde symptomen van veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (enkelomtrek, trofische stoornissen, krampen), maar de werkzaamheid ervan op de evolutie van veneuze insufficiëntie, ulcera of hemorroidale symptomen is niet bewezen. Het middel houdt bovendien een risico in van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. Bij gebrek aan gegevens wordt het bij zwangere vrouwen afgeraden.¹⁻³

Kostprijs: ongeveer 15€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald op 1 mei 2022.

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Paxlovid®▼ (hoofdstuk 11.4.7) is een **associatie van nirmatrelvir**, een protease-inhibitor van SARS-CoV-2, en van **ritonavir** (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2; wanneer het in lage dosis met nirmatrelvir wordt gecombineerd, vertraagt het de metabolisatie ervan). Het heeft als indicatie de **behandeling van COVID-19** bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben maar **een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19** (synthese van de SKP). Het kreeg een **voorwaardelijke vergunning**. Het houdt een hoog risico in van geneesmiddeleninteracties.

In België geeft de **Task Force COVID Therapeutics** in zijn « Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-CoV-2 infectie bij ambulante patiënten » (versie 29/04/2022) een « zwak positief advies » voor het gebruik van nirmatrelvir +

ritonavir in de ambulante setting, enkel voor ambulante ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een hoog risico van hospitalisatie.

De WGO (Therapeutics and COVID-19 : living guidance, versie 22/04/22) geeft een « sterke » aanbeveling voor het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir bij geselecteerde patiënten met een niet-ernstige vorm van COVID-19 maar een hoog risico van hospitalisatie, en vindt deze optie interessanter dan de alternatieven (molnupiravir, remdesivir of monoklonale antilichamen). Hoewel nirmatrelvir + ritonavir via de officina apotheek wordt afgeleverd, komt het uit een federaal beheerde stock. De prijs ervan werd niet meegedeeld.

Gebruiksvoorwaarden in België

- Nirmatrelvir + ritonavir moet binnen de 5 dagen na de eerste symptomen van bevestigde COVID-19 worden voorgeschreven, aan ambulante ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een hoog risico van hospitalisatie. In geval van positieve COVID-19-test bij een ernstig immuungecompromitteerde patiënt overlegt de huisarts met de specialist die betrokken is bij de opvolging van de immuungecompromitteerde patiënt om te controleren op eventuele contra-indicaties voor de behandeling. Het risico van interacties moet steeds worden geëvalueerd. Het voorschrift moet door de arts-specialist worden opgesteld en het geneesmiddel wordt in de officina apotheek afgeleverd (Zie KCE voor de details van de procedure).

Werkzaamheid

- De associatie nirmatrelvir + ritonavir werd versus placebo geëvalueerd bij 2246 **niet-gevaccineerde** patiënten (mediane leeftijd: 46 jaar); de helft had antilichamen tegen SARS-CoV-2. De patiënten hadden een beginnende (maximum 5 dagen) en niet-ernstige vorm van bevestigde COVID-19. Zij vertoonden ten minste één risicofactor van progressie naar een ernstige vorm (voornamelijk obesitas) (studie EPIC-HR).⁴
- De resultaten voor het primaire eindpunt (hospitalisaties en overlijden binnen de maand) wijzen op een statistisch significant voordeel van de associatie versus placebo: 0,8% versus 6,3% ($p < 0,0001$; NNT = 18). In de behandelde groep overleed geen enkele patiënt ten opzichte van 12 in de placebogroep, en in de behandelde groep werden 9 patiënten gehospitaliseerd ten opzichte van 67 in de placebogroep.
- In deze studie ging het voornamelijk om de delta-variant. Laboratoriumgegevens lijken te wijzen op werkzaamheid tegen andere varianten, ook omikron.
- In de « Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-COV-2 infectie bij ambulante patiënten » (versie 29/04/2022) wordt opgemerkt dat er onzekerheden blijven bestaan over de reële doeltreffendheid, bijvoorbeeld bij gevaccineerde patiënten.^{5,6}

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente (1 - 10%) zijn: dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn.
- Zwangerschap en borstvoeding: nirmatrelvir + ritonavir wordt niet aanbevolen. Het is momenteel niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van nirmatrelvir + ritonavir tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen informatie beschikbaar).
- Interacties
 - Er is een risico van interacties met talrijke geneesmiddelen. We verwijzen ook naar <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
 - Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en een inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in InL.6.3).
 - Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4.
 - Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, of van krachtige inductoren van CYP3A4 is volgens de SKP gecontra-indiceerd.
 - Elk geneesmiddel dat een inductor of inhibitor is van CYP3A4 kan de werkzaamheid van nirmatrelvir + ritonavir verstoren of het risico van ongewenste effecten verhogen.
- Bijzondere voorzorgen
 - De dosering moet verlaagd worden in geval van matige nierinsufficiëntie. Nirmatrelvir + ritonavir niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.^{7,8}

Dosering: 2 tabletten van 150 mg nirmatrelvir en 1 tablet van 100 mg ritonavir om de 12 uur gedurende 5 dagen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

levodopa + carbidopa + entacapon gel (Lecigimon®)

De associatie levodopa + carbidopa + entacapon is nu beschikbaar als gel voor toediening via een duodenale sonde (Lecigimon®, hoofdstuk 10.6.6, hospitaalgebruik) voor de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie wanneer andere beschikbare orale combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson geen bevredigend resultaat hebben gegeven (synthese van de SKP). De toediening gebeurt via een implanteerbare pomp (een andere pomp dan voor Duodopa® gel).⁹ Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 738€ voor 7 patronen, terugbetaald in a !

paliperidon zesmaandelijks injectie (Byanli®)

Paliperidon bestaat nu als zesmaandelijks intramusculaire injectie (Byanli®, hoofdstuk 10.2.4). Het middel was al beschikbaar voor éénmaandelijks of driemaandelijks injectie (zie Folia januari 2017). Het heeft als indicatie de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die klinisch stabiel zijn op de éénmaandelijks of driemaandelijks injectie.¹⁰

Kostprijs: ongeveer 1400€ om de 6 maanden naargelang van de dosis, terugbetaald in b !

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>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.

acebutolol + hydrochloorthiazide (Sectrazide®)

De associatie acebutolol + hydrochloorthiazide (Sectrazide®, hoofdstuk 1.1.4) is uit de markt genomen. Er bestaat geen associatie meer van een diureticum + acebutolol, maar er zijn associaties met andere β -blokkers beschikbaar (zie hoofdstuk 1.1.4), of monopreparaten met acebutolol en hydrochloorthiazide.

ethylmorphine siroop (Tussethyl®)

Ethylmorphinesiroop gebruikt als antitussivum (Tussethyl®, hoofdstuk 4.2.1) is uit de markt genomen. De tabletten blijven beschikbaar. Codeïne en derivaten werden als antitussiva beperkt onderzocht en kunnen aanleiding geven tot misbruik (zie ook Antitussiva).

aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat (Syngel®)

De associatie aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat (Syngel®, hoofdstuk 3.1.2) is langdurig onbeschikbaar. De toevoeging van lidocaïne had geen bewezen meerwaarde op gastroduodenale of refluxpijn. Er zijn andere antacida beschikbaar.

Andere wijzigingen

Terugbetalingen

Anticonceptie

Sinds 25 april 2022 wordt de **bijkomende terugbetaling van anticonceptie** (voor personen jonger dan 25 jaar die in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming, gevisualiseerd door de symbolen al en J ter hoogte van de betrokken specialiteiten in het

Repertorium) **aan alle mensen toegekend, ongeacht hun gender.**

Allergeenextract van huisstofmijten voor sublinguaal gebruik (Acarizax®)

Het sublinguaal allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®, hoofdstuk 12.4.2) wordt nu **terugbetaald in c!** onder bepaalde voorwaarden. De voornaamste zijn: allergisch astma in combinatie met gedocumenteerde allergische rinitis door huisstofmijt, met exacerbatie meer dan tweemaal per week en/of nachtelijk ontwaken door astma ondanks optimale behandeling met ICS + LABA, ESW $\geq 70\%$ en follow-up door een pneumoloog. Voor de evaluatie van de werkzaamheid van deze behandeling, zie Folia oktober 2020.

Gosereline (Zoladex®)

Gosereline (Zoladex®, hoofdstuk 5.3.6), wordt niet meer in categorie b terugbetaald en wordt nu **terugbetaald in a zonder toelating van de adviserend arts**. Het middel wordt gebruikt bij verschillende aandoeningen zoals de palliatieve behandeling van prostaatkanker, de behandeling van gevorderde hormoondependente borstkanker, ovariële suppressie bij vrouwen met hoog risico van recidief van borstkanker, de behandeling van endometriose en van uteriene fibromen.

Inclisiran (Leqvio® ▼)

Inclisiran (Leqvio® ▼, hoofdstuk 1.12.8) wordt sinds 1 mei 2022 **onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in a!** voor volwassenen met familiale hypercholesterolemie **en in b!** voor de patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. In beide gevallen is terugbetaling slechts voorzien voor patiënten wiens LDL-C ≥ 100 mg/dl blijft, ondanks een behandeling van minstens 6 weken met statine + ezetimibe (aan maximaal verdraagbare dosis, behoudens intolerantie of contra-indicatie). Voor een evaluatie van dit geneesmiddel, zie Folia oktober 2021.

Feneticilline capsules (Broxil®)

Feneticilline capsules (Broxil®, hoofdstuk 11.1.1.1.1) worden sinds 1 mei 2022 **terugbetaald in c**. De siroop wordt momenteel niet terugbetaald. Feneticilline is een eerste keuze voor de behandeling van streptokokkenangina. Feneticilline werd in maart 2022 gecommmercialiseerd (zie in Folia van april 2022).

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

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

- Pembrolizumab (Keytruda®, hoofdstuk 13.3.1), dapagliflozine (Forxiga®, hoofdstuk 5.1.8), atezolizumab (Tecentriq® ▼, hoofdstuk 13.3.1), sotorasib en pegcetacoplan (nog niet gecommmercialiseerd), werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Finerenon, nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: pembrolizumab (borstkanker en baarmoederhalskanker), dapagliflozine, atezolizumab, sotorasib, pegcetacoplan, finerenone.

Algemene bronnen

Laatst geraadpleegd op 4/5/2022

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>
- Martindale: The Complete Drug Reference.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- LAREB Pregnancy. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e uitgave, elektronische versie).

Specifieke bronnen

- 1 Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata et al. Cochrane Database of Systematic Review Nov 2020.
- 2 Hémorroïdes. Premiers Choix Prescrire. Actualisation sept 2020.
- 3 Diosmin EG®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. NEJM 2022 ;386 :1397-1408<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542>
- 5 KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022.
<https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf>
- 6 Covid-19 : nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) chez certains patients à risque de forme grave. Rev Presc. Février 2022.
- 7 Paxlovid®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8 Paxlovid®-EPAR Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 9 Lecigimon®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Byannli®- Résumé des Caractéristiques du Produit

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.