

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2025

NIEUWS

Stopzetting valproaat siroop: opgelet voor doseerfouten bij overschakelen naar drinkbare oplossing

Valproaat *siroop* (Depakine®) verdwijnt binnenkort van de markt. Bij overschakelen naar valproaat *drinkbare oplossing* (hogere concentratie, ander doseerhulpmiddel) bestaat een risico van medicatiefouten. Hier lees je waar je op moet letten.

De BENZOCARE-podcast over voorschrijven en afbouwen van benzodiazepines en Z-drugs

In de tweedelige BENZOCARE-podcast verkennen een onderzoeker, een huisarts en een patiënt de problematiek van afhankelijkheid aan benzodiazepines en Z-drugs én het vaak complexe proces van afbouwen. Aan de Nederlandstalige podcast werkte onze hoofdredacteur en huisarts Ellen Van Leeuwen mee.

Mazelen uitbraken in meerdere landen: controleer de vaccinatiestatus!

Er zijn opnieuw uitbraken van mazelen in verschillende landen, waaronder populaire vakantiebestemmingen. Wie moet je/kun je vaccineren? Bij wie is een inhaalvaccinatie noodzakelijk? We zetten het nog even heel kort op een rijtje.

VOOR U GELEZEN

Systematisch voorschrijven van bètablokkers na een myocardinfarct: binnenkort verleden tijd?

Moeten we nog steeds een behandeling met bètablokkers voorschrijven of voortzetten bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct zonder gedaalde ejectiefractie? Hier zijn de resultaten van twee recente studies.

80+

Opioïden en CYP2D6-inhiberende antidepressiva: risico's voor oudere patiënten

Heb je weleens aan een oudere patiënt tramadol voorgeschreven of afgeleverd in combinatie met een antidepressivum zoals sertraline of escitalopram? Er is een interactie mogelijk tussen die twee moleculen. In dit artikel bespreken we het mechanisme van de interactie en de risico's.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: MedicatieQuiz 10

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- voclosporine (Lupkynis®▼)



Nieuwigheden in de oncologie

- methoxsaleen (Methoxsalen Macopharma®)



Nieuwe vormen

- lidocaïne inj. opl. i.m./s.c./epiduraal (Lidocaïne Grindeks®)

Terug op de markt

- urofollitropine (Fostimon®)



Nieuwe indicaties

- pravastatine + fenofibraat (Pravafenix®)

Terugbetalingen

- tiotropium (Spiriva®)



Stopzettingen van commercialisatie

- gliquidon (Glurenorm®)
- Pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Metamizol en risico van agranulocytose: aanpassing van de SKP

Agranulocytose, een bekend ongewenst effect van metamizol, kan fataal aflopen. De Europese gezondheidsinstanties hebben nieuwe maatregelen genomen om de waarschuwingen betreffende dit ongewenst effect in de SKP te versterken.

Langdurig gebruik van ADHD-medicatie en cardiovasculair risico: nieuwe gegevens

Twee observationele studies tonen een verband tussen langdurig gebruik van ADHD-medicatie (meestal methylfenidaat) en cardiovasculaire events. De voordelen van langdurig gebruik van ADHD-medicatie moeten steeds afgewogen worden tegen de risico's.

Stopzetting valproaat siroop: opgelet voor doseerfouten bij overschakelen naar drinkbare oplossing

Vanaf 28/04/2025 wordt valproaat *siroop* (**Depakine® siroop 300 mg/5 ml**) niet meer gecommercialiseerd. Voor patiënten bij wie een orale vloeibare vorm noodzakelijk is (kinderen, maar ook (oudere) patiënten met slikproblemen), blijft valproaat wel beschikbaar als *drinkbare oplossing* (**Depakine® drank 300 mg/1 ml**).

Aangezien beide orale vloeibare vormen valproaat in een verschillende concentratie bevatten, bestaat er bij het overschakelen van *siroop* naar *drinkbare oplossing* een risico op medicatiefouten. De omschakeling moet met de nodige waakzaamheid gebeuren en de patiënt en zijn/haar omgeving moeten hierover duidelijk ingelicht worden.

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) verspreidde hierover reeds een Flash VIG-news-bericht. De firma verzond ook al een DHPC-brief (te raadplegen op de website www.geneesmiddelendatabank.be van het FAGG).

De belangrijkste aandachtspunten zijn:

- Depakine® *drank* bevat een **5 keer hogere concentratie** aan werkzame stoffen dan Depakine® *siroop*. De totale dagelijkse dosering (in milligram) en het aantal innames blijven dezelfde. Er zal dus per inname een kleiner volume *drinkbare oplossing* moeten worden toegediend dan men gewoon was met de *siroop*.
- Beide orale vloeibare vormen worden afgeleverd met een **verschillend doseerhulpmiddel** (gegradueerde maatbeker voor de *siroop*, gegradueerde doseerpipet voor de *drinkbare oplossing*). Enkel het in de verpakking meegeleverde doseerhulpmiddel mag gebruikt worden. De oude maatbekers, die bij de *siroop* werden meegeleverd, mogen niet gebruikt worden om de *drinkbare oplossing* te doseren; dit zou leiden tot overdosering.
- Artsen en apothekers moeten de patiënt goede instructies geven over de juiste dosering en toedieningswijze en hem/haar inlichten over tekenen van overdosis (slaperigheid, hypotonie, ademhalingsmoeilijkheden). Bij twijfel over de juiste dosering of bij tekenen van overdosis moet de patiënt zijn/haar arts of apotheker raadplegen.

De BENZOCARE-podcast over voorschrijven en afbouwen van benzodiazepines en Z-drugs

In de **BENZOCARE-podcast** delen een **onderzoeker, een huisarts en een patiënt** hun ervaring met betrekking tot benzodiazepines en Z-drugs (het voorschrijven, de afhankelijkheid, de afbouw). De podcast bestaat uit twee afleveringen:

- Aflevering 1 bespreekt de indicaties van de benzodiazepines en Z-drugs, hun voordelen en risico's.
- Aflevering 2 gaat dieper in op de complexiteit en de uitdagingen van het afbouwproces.

De tweedelinge BENZOCARE-podcast is te beluisteren via Spotify. De podcast is beschikbaar in het Nederlands en het Frans. Aan de Nederlandstalige podcast werkte onze hoofdredacteur en huisarts **Ellen Van Leeuwen** mee. De podcast werd gefinancierd door BELSPO als onderdeel van het BENZOCARE onderzoeksproject.

Nuttige BCFI-bronnen over rationeel gebruik van benzodiazepines en Z-drugs:

- De **e-learning** “Afbouwen van benzodiazepines”
- **Folia februari 2023**: Lancering van een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen
- **Folia juli 2023**: Opioiden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?
- **Repertorium hoofdstuk 10.1.1.** (benzodiazepines) en **Repertorium 10.1.2.** (Z-drugs): zie de rubriek **Plaatsbepaling** voor informatie rond hun plaats bij slapeloosheid (benzodiazepines en Z-drugs) en angststoornissen (benzodiazepines) en de rubriek **Dosering** voor informatie over het afbouwen.

Andere nuttige bronnen

- <https://www.gebruikvanpsychofarmaca.be/>, met up-to-date evidence-based informatie over psychofarmaca. De site richt zich specifiek op artsen, apothekers en psychologen en verwijst door naar specifieke bronnen op maat zoals studies, e-learnings en praktische tools
- Naar aanleiding van de BENZOCARE-podcast herinnert het FAGG in een Flash VIG-news (5/2/2025) aan het rationeel voorschrijven van de benzodiazepines en aanverwante middelen.

Mazelenuitbraken in meerdere landen: controleer de vaccinatiestatus!

In meerdere landen zijn er mazelenuitbraken, waaronder populaire vakantiebestemmingen zoals Italië, Oostenrijk en Zwitserland. We verwijzen naar [Wanda.be > Mazelen: landen met een uitbraak](#) (laatste update: 19/2/2025).

Mazelen is zeer besmettelijk. Een **vaccinatiegraad in de bevolking van minstens 95% voor elk van de 2 dosissen** is noodzakelijk om groepsimmunitet te bekomen.

Gezondheidsinstanties roepen op om de vaccinatiestatus tegen mazelen te controleren vóór vertrek. **We herhalen de aanbevelingen rond mazelenvaccinatie.**

In het kader van reizen:

- Voor de **landen met mazelen-uitbraken** gelden de aanbevelingen zoals beschreven op [Wanda.be > Mazelen: landen met een uitbraak](#):
 - vaccinatiestatus controleren ; **bijzondere aandacht voor de volwassenen die niet volledig gevaccineerd zijn (zie verder)**;
 - kinderen tussen 6 maand en 12 maanden: een “vervroegde dosis” wordt aanbevolen. Nota: deze “vervroegde” dosis beschermt onvoldoende, en vanaf de leeftijd van 12 maanden moet nog een volledige inenting gebeuren.
 - kinderen vanaf 12 maanden oud: er wordt aangeraden om de tweede dosis toe te dienen vóór de reis, ook al is dat vroeger dan wat voorzien is volgens het basisvaccinatieschema. Bij deze kinderen telt een vervroegde tweede dosis wel als tweede vaccinatie als deze minstens een maand na de eerste dosis toegediend wordt.

Basisvaccinatie kinderen:

- 1ste dosis op de leeftijd van 12 maanden.
- 2de dosis op de leeftijd van 9 à 10 jaar (4de leerjaar, Vlaanderen) of van 7 à 9 jaar (2de leerjaar, Federatie Wallonië Brussel).

Zie ook Repertorium > tabel 12a.

Inhaalvaccinatie van jongeren < 18 jaar die de basisvaccinatie niet hebben gekregen:

- 2 dosissen met een interval van minstens 4 weken [Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie]

Volwassenen die niet volledig gevaccineerd zijn en geen mazelen doorgemaakt hebben:

- **Volwassenen geboren na 1970** die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet volledig tegen gevaccineerd zijn: 2 dosissen met een interval van minstens 4 weken [Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie]. Wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.
- **Volwassen geboren vóór 1970** worden als immuun beschouwd omdat vóór 1970 mazelen endemisch was in België.

Post-exposure vaccinatie:

Bij personen die niet of onvoldedig gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden. Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie [Overzicht infectieziekten > Mazelen > Richtlijn mazelen](#); voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie fiche MATRA.

Nota

- **M.M.R. VaxPro®** wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van kinderen (zie Repertorium > tabel 12a) en voor bepaalde groepen van volwassenen (zie Repertorium > tabel 12b).

Nuttige bronnen

- Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen
- Vlaanderen > Departement Zorg:
 - <https://www.departementzorg.be/nl/infectieziekte/mazelen>
 - Brief aan de huisartsen van 20/1/2025
- Brussel en Federatie Wallonië-Brussel:
 - Vivalis.brussels: <https://www.vivalis.brussels/nl/mazelen-professionelen>
 - Vaccination-info.be: <https://www.vaccination-info.be/maladie/rougeole/en>
<https://www.vaccination-info.be/rougeole-deux-doses/>
 - Brief aan de vaccinatoren van 11/4/2024

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen mazelen-bof-rubella: M.M.R. VaxPro®, Priorix® (zie Repertorium)
- Vaccin tegen mazelen-bof-rubella-varicella: ProQuad® (zie Repertorium)

Systematisch voorschrijven van bètablokkers na een myocardinfarct: binnenkort verleden tijd?

Kernboodschap

- Bij patiënten met een myocardinfarct met *gedaalde ejectiefractie (EF)* is duidelijk aangetoond dat het langdurig voorschrijven van bètablokkers gunstig is.
- **Twee recente gerandomiseerde studies** (RCT's), REDUCE-AMI en ABYSS, onderzochten de geschiktheid van een langdurige behandeling met bètablokkers bij patiënten met myocardinfarct met *bewaarde of matig gedaalde ejectiefractie*.
- De twee studies lieten **tegenstrijdige** resultaten zien:
 - De **REDUCE-AMI**-studie toonde **geen** statistisch significant **verschil** tussen de twee groepen (voorschrijven van bètablokker tegenover geen bètablokker) wat betreft overlijden en recidieven van myocardinfarct.
 - **ABYSS** was een non-inferioriteitsstudie waarin het onderbreken of voortzetten van een behandeling met bètablokkers na een myocardinfarct werd vergeleken. De studie was niet in staat om de non-inferioriteit van het onderbreken van de behandeling ten opzichte van het voortzetten ervan vast te stellen. Het **stopzetten** van bètablokkers was namelijk **geassocieerd met meer ongewenste events** (vooral ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen).
- Het is nog **te vroeg om een definitieve uitspraak te doen** over de geschiktheid van een behandeling met bètablokkers bij alle patiënten met een bewaarde of matig gedaalde ejectiefractie als gevolg van een myocardinfarct. Gezien de resultaten van deze twee studies is het echter **waarschijnlijk** dat **specifieke subgroepen van patiënten zo'n behandeling niet nodig hebben**.

Waarom zijn deze studies belangrijk?

- De meeste studies die een voordeel van bètablokkers na een myocardinfarct aantoonde, dateren uit de jaren 1980. Systolische ventrikeldisfunctie na een infarct kwam toen bijzonder vaak voor, omdat de huidige diagnostische en therapeutische technieken (zoals bepaling van het troponine, percutane angioplastiek,...) niet beschikbaar waren.
- Door de ernst van het myocardinfarct te beperken, hebben deze revoluties in de aanpak mee geleid tot het ontstaan van **nieuwe klinische entiteiten**: infarcten met bewaarde ($EF \geq 50\%$) of matig gedaalde ($EF < 50\%$ en $> 40\%$) systolische functie.
- Bètablokkers kunnen ongewenste effecten veroorzaken die een invloed hebben op de levenskwaliteit van patiënten (bv. vermoeidheid, verminderde inspanningscapaciteit,...). Het is dus **klinisch relevant** om het nut van een langdurige behandeling met bètablokkers bij die specifieke subgroepen van patiënten opnieuw te beoordelen.

Opzet van de studies

- **REDUCE-AMI**:
 - Multicentrische open-label RCT-superioriteitsstudie met intention-to-treat-analyse.
 - Deelnemers: patiënten die **≤ 7 dagen** eerder een myocardinfarct hadden, gedocumenteerd door coronarografie en met **$EF \geq 50\%$** .
 - Randomisatie in 2 groepen: "bètablokker voorgeschreven" tegenover "geen bètablokker".
 - Gebruikte bètablokkers: metoprolol, bisoprolol.
 - Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van overlijden door eender welke oorzaak en recidief myocardinfarct.
- **ABYSS**:
 - Multicentrische open-label RCT-non-inferioriteitsstudie met intention-to-treat-analyse.
 - Deelnemers: patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct **≥ 6 maanden** geleden en met **$EF \geq 40\%$** .
 - Randomisatie in 2 groepen: stopzetting van de bètablokker waarmee werd gestart op het moment van het myocardinfarct tegenover voortzetting ervan.
 - Gebruikte bètablokkers: bisoprolol, acebutolol, atenolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol, andere bètablokkers ($< 1\%$).

- Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van overlijden, niet-fataal recidief myocardiinfarct, niet-fataal CVA, ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen.

Resultaten in het kort

- **REDUCE-AMI:**
 - 5 020 patiënten: gemiddelde leeftijd 65 jaar, 77,5% mannen, 14% diabetici, 20,4% rokers, 46,2% personen met hypertensie, infarct van het STEMI-type in 35,2% van de gevallen.
 - Mediane duur van de follow-up: 3,5 jaar.
 - **Geen** statistisch significant **verschil** tussen de 2 groepen wat betreft overlijden of recidief myocardiinfarct (HR 0,96; 95%-BI 0,79 tot 1,16; p=0,64).
- **ABYSS:**
 - 3 698 patiënten: gemiddelde leeftijd 63,5 jaar, 82,8% mannen, 20,2% diabetici, 19,7% rokers, 43,1% personen met hypertensie, infarct van het STEMI-type in 63% van de gevallen.
 - Mediane duur van de follow-up: 3 jaar.
 - In deze non-inferioriteitsstudie was het **stopzetten** van de bètablokker **niet non-inferieur** aan het voortzetten van de bètablokker voor het primaire eindpunt. Het stopzetten van de bètablokker was namelijk geassocieerd met **meer events** van het samengestelde eindpunt (vooral ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen).

Beperkingen van de studies

- Beide studies waren **open-label**. Het ontbreken van blinding staat nochtans bekend als een bron van bias die de resultaten kan beïnvloeden, zowel wat betreft de (lagere) betrouwbaarheid als de (overdreven) grootte. Toch is te hopen dat het gebruik van objectieve eindpunten en de multicentrische aard van de studies deze methodologische tekortkoming hebben kunnen compenseren.
- In de REDUCE-AMI-studie bedroeg het **cross-over**-percentage 18,1% in de "bètablokker"-groep (18,1% van de patiënten in deze groep stopten met hun bètablokker) en 14,3% in de "geen bètablokker"-groep (14,3% van de patiënten in deze groep startte een behandeling met een bètablokker). In de ABYSS-studie was het cross-overpercentage 8,6% in de groep "stopzetting" en 2,8% in de groep "voortzetting". Het is niet uitgesloten dat die cross-overs de resultaten op de een of andere manier hebben beïnvloed.
- In de REDUCE-AMI-studie was de jaarlijkse incidentie van het primaire eindpunt in de groep zonder bètablokker (2,5%) veel lager dan wat de onderzoekers hadden verwacht (7,2%) bij het berekenen van de grootte van de steekproef voor de studie. Dit verschil kan de weerspiegeling zijn van een populatie met een bijzonder laag risico op ongewenste events. Het is helaas ook mogelijk dat de studie hierdoor onvoldoende in staat was om een superioriteit van de bètablokkers te detecteren. Dit verlies aan **power van de studie** zou kunnen bijdragen aan de afwezigheid van een significant verschil tussen de twee groepen.
- De patiënten in de ABYSS-studie waren **zwaarder getroffen** dan die in de REDUCE-AMI-studie. Er waren meer diabetespatiënten (20,2% tegenover 14%), meer infarcten van het STEMI-type (63% tegenover 35,2%), meer coronaire meertaksliden (52,3% tegenover 43,6%) en 23,4% van de patiënten had een EF tussen 40 en 50% (populatie uitgesloten van de REDUCE-AMI-studie). Die verschillen in de onderzochte populaties zouden kunnen bijdragen tot het verschil in resultaten tussen de twee studies.
- In tegenstelling tot de REDUCE-AMI-studie bevatte in de ABYSS-studie het samengesteld primair eindpunt ook ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen, **een eindpunt waarvan de klinische ernst duidelijk lager is** dan die van andere harde eindpunten zoals overlijden en recidief myocardiinfarct.
 - De oververtegenwoordiging van dit eindpunt binnen het samengestelde eindpunt verklaart waarschijnlijk waarom er geen non-inferioriteit van het stopzetten van de bètablokker werd vastgesteld.
 - De meeste van die ziekenhuisopnames waren om coronaire redenen (zoals angiografie, angioplastiek, angor).
 - Bovendien vermeldt de studie niet wat het protocol was voor het stopzetten van de bètablokkers

in de "stopzettingsgroep". Daarom kan niet worden uitgesloten dat bepaalde ziekenhuisopnames (bv. ziekenhuisopnames voor angor) te wijten waren aan een rebound-effect na een te abrupte stopzetting van de bètablokker.

Commentaar van het BCFI

- Hoewel het voorschrijven van bètablokkers voor patiënten met een myocardinfarct met *verminderde EF* niet ter discussie staat in de huidige NICE- en ESC-aanbevelingen, is het langdurig gebruik van bètablokkers bij patiënten met een *bewaarde of matig gedaalde EF* minder goed onderbouwd.
- Voor de uiteenlopende resultaten van de twee studies die in deze Folia worden besproken, zijn methodologische verklaringen mogelijk (open-label, cross-overs, kenmerken van de geïncludeerde patiënten, keuze van de eindpunten in het samengestelde primaire eindpunt). Er moet ook worden opgemerkt dat de gebruikte doseringen van de bètablokkers in beide studies lager waren dan in oudere studies. De doseringen in de hier besproken studies stemmen echter overeen met de huidige praktijk.
- Op dit moment is het nog te vroeg om conclusies te trekken, maar toch is het relevant om de plaats van bètablokkers na myocardinfarct in vraag te stellen. Aangenomen mag worden dat bepaalde zeer specifieke patiëntengroepen (bv. $EF \geq 50\%$, mild coronair lijden,...) een langdurige behandeling met bètablokkers misschien niet nodig hebben. Het is dan ook denkbaar dat bètablokkers in de toekomst niet langer systematisch tot de basisbehandeling zullen behoren van patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Zie voor verdere lectuur over dit onderwerp ook de editorialem en commentaren over beide studies (vermeld in de bronnen van deze Folia).
- Bijkomende RCT's blijven nodig om deze hypothese te evalueren. Er zijn enkele studies lopende en de resultaten zouden binnenkort moeten verschijnen.

Bronnen

- REDUCE-AMI-studie: Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1372-1381. doi:10.1056/NEJMoa2401479
- ABYSS-studie: Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1277-1286. doi:10.1056/NEJMoa2404204
- NICE-aanbevelingen: Acute coronary syndromes. NICE Guideline (2020).
- ESC-aanbevelingen: Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870]. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
- Editorialem en commentaren over de studies:
 - Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - On Injured Reserve. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1434-1436. doi:10.1056/NEJMe2402731
 - Jernberg T. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - Approaching Retirement?. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1356-1357. doi:10.1056/NEJMe2409646
 - Fleischmann K. Beta-Blockers After Myocardial Infarction. *NEJM Journal Watch*
 - Brett A. Indefinite Beta-Blocker Therapy After Myocardial Infarction? *NEJM Journal Watch*

Opioiden en CYP2D6-inhiberende antidepressiva: risico's voor oudere patiënten

Kernboodschap

Er zijn weinig gegevens over de klinische gevolgen van de farmacokinetische interactie tussen **opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6** (codeïne, oxycodon, tramadol) en **CYP2D6-inhiberende antidepressiva** (citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, duloxetine, bupropion, venlafaxine, moclobemide). Uit een cohortstudie die werd uitgevoerd onder ouderen in woonzorgcentra blijkt dat gebruik van CYP2D6-inhiberende antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, duloxetine, doxepine (niet beschikbaar in België) en bupropion) samen met opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 **de pijnbeheersing bemoeilijkt en het risico op ongewenste events bij deze patiënten verhoogt**.¹

Voordat we dieper ingaan op de studie, leggen we graag nog eens kort het mechanisme van deze interactie uit.

Mechanisme van de interactie

Sommige opioïden zijn prodrugs die moeten worden gemetaboliseerd door CYP2D6 om hun pijnstillende werking te kunnen uitoefenen (dat is het geval voor codeïne). Andere opioïden, zoals tramadol en oxycodon, hebben zelf al een beperkte pijnstillende werking, maar hebben metabolisering door CYP2D6 nodig om klinisch effectieve pijnstilling te bieden via de productie van meer of minder actieve metabolieten.

CYP2D6-inhiberende geneesmiddelen (zoals sommige antidepressiva) verhinderen de metabolisering van bepaalde opioïden tot hun actieve metaboliet, met als mogelijk gevolg onvoldoende pijnstilling.

Waarom is deze studie belangrijk?

- In de Verenigde Staten krijgt meer dan 90% van de bewoners van woonzorgcentra die omwille van pijn behandeld worden met een opioïd, een opioïd dat gemetaboliseerd wordt door CYP2D6 (bv. codeïne, tramadol en oxycodon).
- Tussen 2011 en 2015 kreeg in Amerikaanse instellingen voor langdurige zorg meer dan een derde van de bewoners met chronische pijn opioïden in combinatie met antidepressiva voorgeschreven.
- In België is het gebruik van opioïden de laatste tien jaar enorm toegenomen. Ongeveer 10% van de bevolking gebruikt, om verschillende redenen, minstens één van de volgende geneesmiddelen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanylpleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde trend.²
- Er zijn nog maar weinig studies bij oudere patiënten over de farmacokinetische interactie tussen opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2D6-inhiberende antidepressiva. Eerdere studies waren beperkt tot een jonge populatie of tot specifieke settings, en onderzochten vaak maar één klasse van antidepressiva.
- Weinig studies hebben gekeken naar de klinische gevolgen van deze interactie.

Opzet van de studie

Het gaat om een retrospectieve cohortstudie met de opzet van een "**target trial emulation**". Een "target trial emulation" bootst een hypothetische gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) na, met behulp van observationele gegevens, maar zonder randomisatie.^{3, 4, 5}

- Deze studie includeerde bewoners van woonzorgcentra van 65 jaar en ouder in de Verenigde Staten die:
 - gediagnosticeerd waren met chronische pijn;
 - al minstens 30 dagen werden behandeld met door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden (codeïne, hydrocodon, oxycodon, tramadol);
 - een antidepressivum gebruikten;
 - niet in een ziekenhuis of revalidatiecentrum hadden verbleven;
 - minstens één MDS-evaluatie hadden ("Minimum Data Set", een beoordelingsinstrument dat de

gezondheidstoestand van de bewoners van woonzorgcentra meet)

- De behandelingen bestonden uit het starten van een CYP2D6-inhiberend antidepressivum (fluoxetine, paroxetine, duloxetine, doxepine, bupropion) of een "CYP2D6-neutraal" antidepressivum ("controlegroep"). Volgens onze BCFI-methodologie komen de "neutrale" inhibitoren overeen met de "niet-potente" inhibitoren.
- De eindpunten zijn onderverdeeld in twee categorieën:
 - klinische eindpunten: verergering van de pijn (op basis van een numerieke schaal met vier categorieën van pijnintensiteit), slechter fysiek functioneren en verergering van de depressie;
 - opioïdgerelateerde ongewenste events (ORAE of *opioid-related adverse events*): pijngerelateerde ziekenhuisopname en bezoek aan de spoedgevallendienst, stoornissen in het gebruik van een opioïd (*opioid use disorder* (OUD)) (misbruik, afhankelijkheid, intoxicatie) of overdosis.

Resultaten in het kort

Klinische eindpunten

- Bij de 29 435 geïdentificeerde patiënten was het gebruik van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden samen met CYP2D6-inhiberende antidepressiva geassocieerd met een iets hoger risico op verergering van de pijn (*adjusted rate ratio* 1,13; 95%-BI 1,09 tot 1,17), vergeleken met gebruik van "CYP2D6-neutrale" antidepressiva.
- Wat fysiek functioneren en depressie betreft, werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

Opioïdgerelateerde ongewenste events

- Het gebruik van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden samen met CYP2D6-inhiberende antidepressiva was geassocieerd met een hogere incidentie van verschillende events, vergeleken met gebruik van "CYP2D6-neutrale" antidepressiva:
 - pijngerelateerde ziekenhuisopnames: *adjusted incidence rate ratio* 1,37 (95%-BI 1,19 tot 1,59);
 - pijngerelateerde bezoeken aan de spoedgevallendienst: *adjusted incidence rate ratio* 1,49 (95%-BI 1,24 tot 1,80);
 - opioïdgebruiksstoornissen (misbruik, afhankelijkheid, intoxicatie): *adjusted incidence rate ratio* 1,93 (95%-BI 1,37 tot 2,73).
- Wat het risico op een overdosis opioïden betreft, werden geen significante verschillen gevonden.

Beperkingen van de studie

- De gegevens gaan over de voorgeschreven geneesmiddelen, maar geven geen beeld van de daadwerkelijk gebruikte geneesmiddelen en ook de doseringen zijn niet bekend.
- In de studie werd gecorrigeerd voor talrijke confounders zoals demografische kenmerken, comorbiditeit, comedicatie en duur van opioïdgebruik, maar residuele confounding kan niet volledig worden uitgesloten.
- Genetische informatie over het vermogen van de studiedeelnemers om de opioïden en antidepressiva te metaboliseren is niet beschikbaar.
- De metingen van de eindpunten zijn enkel gebaseerd op zelfrapportering door de patiënten (risico op recall bias).
- In de analyse kon geen negatieve controle (zoals het gebruik van morfine, een opioïd dat niet door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd) worden opgenomen, omdat de betreffende medicatie niet vaak genoeg gelijktijdig met antidepressiva werd voorgeschreven.
- De studie omvat enkel patiënten die in een rusthuis wonen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt.

Commentaar van het BCFI

Volgens onze methodologie komen de in deze studie als "neutraal" beschouwde CYP2D6-inhibitoren overeen met "niet-potente" inhibitoren in het Repertorium. De resultaten van deze studie kunnen daarom niet worden geëxtrapoleerd naar alle inhibitoren. Onze conclusie is echter zo geschreven dat ze geldig is voor alle CYP2D6-inhibitoren.

De combinatie van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden en CYP2D6-inhiberende antidepressiva is geassocieerd met een verergering van de pijn en een toename van het aantal opioïdgerelateerde ongewenste events bij oudere patiënten in woonzorgcentra.

Is gelijktijdig gebruik van beide klassen van geneesmiddelen klinisch gezien noodzakelijk, dan kunnen betere of gelijke klinische resultaten en een superieur of gelijk bijwerkingenprofiel worden bekomen door te kiezen voor antidepressiva die geen effect hebben op CYP2D6 in plaats van CYP2D6-inhiberende antidepressiva.

Deze interactie vormt ook een gelegenheid om de noodzaak van beide behandelingen bij ouderen opnieuw te beoordelen: *Zijn beide behandelingen (antidepressiva en opioïden) werkelijk nodig bij deze oudere patiënt, rekening houdend met de risico's van de combinatie? Is het antidepressivum nog steeds geïndiceerd, of werd de behandeling verlengd zonder de noodzaak ervan opnieuw te beoordelen? Zijn opioïden in dit specifieke geval de beste optie om de pijn onder controle te houden? Werden andere alternatieven overwogen, zoals optimaal gebruik van paracetamol of niet-medicamenteuze behandelingen?*

Bekijk gerust ook eens ons aanbod aan e-learnings en onze toolbox-pagina, waar deze verschillende onderwerpen aan bod komen.

Specialiteitsnamen:

- Bupropion: Bupropion(e), Wellbutrin® (zie Repertorium).
- Citalopram: Citalopram(e), Cipramil® (zie Repertorium).
- Codeïne + ibuprofen: Brufen Codeine® (zie Repertorium).
- Codeïne + paracetamol: Algocod®, Dafalgan Codeine®, Paracetamol/Codeine Teva® (zie Repertorium).
- Codeïne + paracetamol + coffeïne: Nevrine Codeine® (zie Repertorium).
- Duloxetine: Cymbalta®, Duloxetine(e) (zie Repertorium).
- Escitalopram: Escidivule®, Escitalopram(e), Sipralaxa® (zie Repertorium).
- Fluoxetine: Fluoxetin(e), Prozac® (zie Repertorium).
- Fluvoxamine: Floxyfral®, Fluvoxamine EG® (zie Repertorium).
- Moclobemide: Moclobemide Sandoz® (zie Repertorium).
- Oxycodon: OxyNorm®, Oxycodon(e) (zie Repertorium).
- Oxycodon + naloxon: Targinact® (zie Repertorium).
- Paroxetine: Paroxetin(e), Seroxat® (zie Repertorium).
- Sertraline : Serlain®, Sertralin(e) (zie Repertorium).
- Tramadol: Contramal®, Tradonal®, Tramadol(e), Tramium® (zie Repertorium).
- Tramadol + dexketoprofen: Skudexa® (zie Repertorium).
- Tramadol + paracetamol: Algostra®, Tramadol/Paracetamol(e), Zaldiar® (zie Repertorium).

Bronnen

- 1 Wei Yu-Jung J et al. Clinical and adverse outcomes associated with concomitant use of CYP2D6-metabolized opioids with antidepressants in older nursing home residents: a target trial emulation study. *Annals of Internal Medicine* 2024 ;177(8): 1058-1068 (doi : 10.7326/M23-3109).
- 2 RIZIV, Flash VIG-news: misbruik van opioïde pijnstillers – voor een rationeel gebruik van opioïden, geraadpleegd op 18/12/2024.
- 3 BMJ, Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies, geraadpleegd op 27/01/2025.
- 4 JAMA, Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data, geraadpleegd op 27/01/2025.
- 5 NEJM, "Target Trial Emulation" for Observational Studies – Potential and Pitfalls, geraadpleegd op 27/01/2025.

Nieuwe e-learning: MedicatieQuiz 10

Daag jezelf uit! Onze tiende MedicatieQuiz dompelt je onder in de praktijk, met concrete vragen over courante geneesmiddelen en ziektebeelden. Bekijk realistische klinische casussen en test je kennis.

Herken je een bijwerking of een klinisch relevant risico op interacties? Ken je de aanbevelingen voor een correcte toediening, dosering of opvolging? En kan je de patiënt passend advies geven? Ontdek het aan de hand van een tiental casussen, geïnspireerd op de dagelijkse praktijk.

Start de quiz en versterk je kennis over geneesmiddelen en veilig voorschrijven! Hulp nodig? Klik op de bijbehorende links om het Repertorium te raadplegen.

Je bekijkt de casussen vanuit het standpunt van een arts of apotheker. Een interactieve en verrijkende tool voor alle professionele zorgverleners!

Totale duur: 30 minuten

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je **gratis** toegang tot al onze e-learnings !

Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2025

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- voclosporine (Lupkynis®): lupus nefritis

Nieuwigheden in de oncologie

- methoxsaleen (Methoxsalen Macopharma®): cutaan T-cellymfoom (palliatief)

Nieuwe vormen

- lidocaïne inj. opl. i.m./s.c./epiduraal (Lidocaïne Grindeks®)

Terug op de markt

- urofollitropine (Fostimon®)

Nieuwe indicaties

- pravastatine + fenofibraat (Pravafenix®

Terugbetalingen

- tiotropium (Spiriva®)

Stopzettingen van commercialisatie

- gliquidon (Glurenorm®)
- pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

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

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

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van maart 2025.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 februari 2025 aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

voclosporine (Lupkynis®

Voclosporine (Lupkynis®, hoofdstuk 12.3.2.7.9, oraal, aflevering in het ziekenhuis) is een calcineurine-inhibitor. Voclosporine wordt gecombineerd met mycophenolaatmofetil en heeft als indicatie de behandeling van actieve **lupus nefritis** van klasse III, IV of V (synthese van de SKP). Als aanvulling op een standaardbehandeling heeft voclosporine een betere werkzaamheid dan een standaardbehandeling alleen om na 52 weken een volledige renale respons te bekomen. Voclosporine werd niet vergeleken met de andere calcineurine-inhibitoren (ciclosporine of offlabel gebruikt tacrolimus, die veel minder duur zijn) of met andere immunosuppressieve behandelingen.² De vaakst voorkomende ongewenste effecten (>10%) zijn: infecties, verslechtering van de nierfunctie en hypertensie. Voclosporine mag niet gelijktijdig met CYP3A4-inhibitoren worden toegediend: (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3.).^{1,3}

Kostprijs: € 619 voor een maand, terugbetaald inb¹ (zie voorwaarden en formulier).

Nieuwigheden in de oncologie

methoxsaleen (Methoxsalen Macopharma®)

Methoxsaleen (Methoxsalen Macopharma®, hoofdstuk 13.3.3, extracorporaal, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie de palliatieve behandeling van cutaan T-cellymfoom bij volwassenen (synthese van de SKP).¹

Kostprijs: € 4919, terugbetaald in a¹ (zie voorwaarden en formulier).

Nieuwe vormen

lidocaïne inj. opl. i.m./s.c./epiduraal (Lidocaïne Grindeks®)

Lidocaïne bestaat nu ook voor **intramusculaire toediening** (Lidocaïne Grindeks®, hoofdstuk 18.2, intramusculair/subcutaan/epiduraal), voor **locoregionale anesthesie** bij volwassenen (synthese van de

Terug op de markt

urofollitropine (Fostimon®)

Urofollitropine (Fostimon®, hoofdstuk 6.5.2, subcutaan/intramusculair) is opnieuw op de markt, maar enkel in de sterkte van 75 IE. Het heeft als indicatie **ovariumstimulatie** in het kader van bepaalde vruchtbaarheidsstoornissen of bij medisch begeleide voortplanting (synthese van de SKP). Reacties op de injectieplaats, hoofdpijn, obstipatie en ovarieel hyperstimulatiesyndroom zijn mogelijk.¹ Kostprijs: € 27,66 voor een flacon van 75 IE, niet terugbetaald (situatie op 1 februari 2025)

Nieuwe indicaties

pravastatine + fenofibraat (Pravafenix®)

De associatie van **pravastatine en fenofibraat** (Pravafenix® , hoofdstuk 1.12.9, oraal), heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van gemengde hyperlipidemie met een hoog cardiovasculair risico **bij personen van wie de aandoening goed onder controle is met een matig gedoseerd statine (anders dan pravastatine)**.

Voordien konden enkel personen die stabiel waren met pravastatine 40 mg in monotherapie, overstappen op de associatie.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op observationele veiligheidsgegevens waaruit werd geconcludeerd dat het tolerantieprofiel vergelijkbaar is met dat van een statine alleen.

Momenteel is er **geen bewijs voor de werkzaamheid van fenofibraat bij cardiovasculaire preventie**, of voor de werkzaamheid van deze associatie ten opzichte van enkel een statine (zie hoofdstuk 1.12.2 en Folia januari 2019).

Kostprijs: € 40,99 voor 3 maanden, niet terugbetaald voor patiënten die eerst een ander statine gebruikten. Pravafenix® wordt enkel terugbetaald in b¹ voor patiënten die van pravastatine 40 mg overschakelen op de associatie (zie voorwaarden en formulier, situatie op 1 februari 2025).

Terugbetalingen

tiotropium (Spiriva®)

Spiriva® (hoofdstuk 4.1.2.2, oplossing en poeder voor inhalatie) op basis van tiotropium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt **niet langer terugbetaald** vanaf 1 februari 2025.

De specialiteit wordt vooral gebruikt in de onderhoudsbehandeling van COPD. In deze indicatie is er geen LAMA onder de vorm van inhalatieoplossing meer terugbetaald in b. Er is enkel nog terugbetaling in b voor tiotropium onder de vorm van inhalatiepoeder voor de specialiteit Tiotraxa® . Er is RMA-materiaal (*Risk Minimisation Activities* ) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars over de sterkte

en de inhalatietechniek van Tiotraxe®. Andere LAMA's met COPD als indicatie worden wel nog terugbetaald in b (zie hoofdstuk 4.1.2.2, situatie op 1 februari 2025).

Spiriva onder de vorm van inhalatieoplossing wordt ook gebruikt als add-onbehandeling bij matige tot ernstige astma. Noch de specialiteit Tiotraxe® (tiotropium onder de vorm van inhalatiepoeder), noch de andere LAMA's in monotherapie hebben de indicatie astma. Bijgevolg is er geen enkele LAMA in monotherapie meer terugbetaald in de indicatie astma.

Voor de plaatsbepaling van de verschillende associaties, zie hoofdstuk 4.1. Astma en COPD>Plaatsbepaling.

Stopzettingen van commercialisatie

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

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

gliquidon (Glurenorm®)

Gliquidon (Glurenorm®), een kortwerkend hypoglykemiërend sulfamide dat wordt gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes, wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Hypoglykemiërende sulfamiden zijn een optie wanneer behandeling met metformine onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd is.

Als alternatief zijn er (langwerkende) hypoglykemiërende sulfamiden beschikbaar, zie 5.1.3.

Hypoglykemiërende sulfamiden. Het is raadzaam **de bloedsuikerspiegel te controleren na een verandering in de behandeling**, om het risico op hypoglykemie te beperken.

Pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

De associatie **pseudo-efedrine + ibuprofen** (Sinuphene®), gebruikt voor de behandeling van rinosinusitis, wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Ze werd gebruikt ondanks de **ongunstige risico-batenverhouding** (zie Folia maart 2024). Sinds november 2024 zijn de specialiteiten op basis van (pseudo-)efedrine voorschriftplichtig (zie Folia oktober 2024).

Bronnen

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

Specifieke bronnen

atomoxetine

1. Atomoxetine Arega®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 3 januari 2025

pravastatine + fenofibraat

1. Pravafenix®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 januari 2025
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pravafenix-h-c-001243-ii-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf

urofollitropine

1. Fostimon®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 januari 2025

methoxsaleen

1. Methoxsalen Macopharma® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 januari 2025

voclosporine

1. Lupkynis®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 januari 2025
2. Med Lett Drugs Ther. 2021 Aug 23;63(1631):134-6
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Metamizol en risico van agranulocytose: aanpassing van de SKP

Metamizol is een analgeticum met een beperkte plaats vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten, zie Repertorium 8.2.3. Metamizol. Metamizol kan onder andere agranulocytose veroorzaken, zoals besproken in de Folia van februari 2024. De Europese gezondheidsinstanties hebben beslist de waarschuwingen over het risico op agranulocytose in de SKP te versterken.

Context

De afgelopen jaren is er gezocht naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden vanwege hun contra-indicaties en potentiële risico's. Er is om die reden een hernieuwde belangstelling voor metamizol. Zoals we echter meldden in de Folia van februari 2024 kan metamizol in zeldzame gevallen agranulocytose veroorzaken. Agranulocytose kan optreden tijdens of kort na de behandeling en kan leiden tot ernstige of zelfs fatale infecties.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de gegevens met betrekking tot het risico op agranulocytose door metamizol opnieuw beoordeeld en heeft beslist om de waarschuwingen in de SKP te versterken.¹

Een DHPC (*Direct Healthcare Professional communication*) werd verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars.² De DHPC kan online geraadpleegd worden via de geneesmiddelenbank van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Belangrijkste conclusies van het PRAC

- Het PRAC (het Europees geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA) was van mening dat de bestaande waarschuwingen in de SKP moeten worden bijgewerkt om **gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten meer bewust te maken van het risico op agranulocytose door metamizol**. De aanpassingen in de SKP zijn ook bedoeld om vroegtijdige detectie en diagnose te vergemakkelijken.
- Het PRAC beveelt gezondheidszorgbeoefenaars aan om **patiënten te waarschuwen voor het risico op agranulocytose en hen te wijzen op de symptomen die kunnen wijzen op agranulocytose**. Het gaat om: **koorts, koude rillingen, keelpijn, letsels ter hoogte van de slijmvliezen (met name in de mond, neus, keel en genitale en anale regio)**.² Patiënten moeten bij optreden van deze symptomen de behandeling met metamizol stoppen en onmiddellijk een arts raadplegen.
- Patiënten moeten alert blijven voor deze symptomen **tijdens de behandeling en ook kort na het staken ervan**. Agranulocytose kan inderdaad ook optreden na stoppen van metamizol.
- Als metamizol wordt genomen ter behandeling van koorts, kunnen bepaalde symptomen die wijzen op agranulocytose worden gemaskeerd. Ook antibiotica kunnen de symptomen van agranulocytose maskeren.²
- Wanneer agranulocytose wordt vermoed, moet een volledig bloedbeeld worden bepaald. De patiënt moet metamizol stoppen in afwachting van de resultaten. Als agranulocytose wordt bevestigd, mag metamizol niet opnieuw worden gestart.
- Metamizol is **gecontra-indiceerd** bij patiënten met een voorgeschiedenis van agranulocytose door metamizol, of door andere pyrazolonen of pyrazolidines [*n.v.d.r.: het gaat om fenylbutazon en fenazon, die al lang niet meer verkrijgbaar zijn als specialiteit, maar magistraal kunnen verwerkt worden. Hun plaats is echter zeer beperkt*]. Metamizol is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met ziekten van het hematopoëtische systeem of patiënten met een verminderde beenmergfunctie.
- Bij patiënten die metamizol gebruiken en geen symptomen hebben die wijzen op agranulocytose moet niet routinematig een bloedbeeld te worden bepaald.²

Commentaren van het BCFI

- Hoewel de geneeskunde op zoek is naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden, is metamizol voornamelijk onderzocht bij postoperatieve pijn, zie 8.2.3. Metamizol. Metamizol zou een alternatief

kunnen zijn voor NSAID's en opioïden bij dit type pijn.

- Gezondheidszorgbeoefenaars moeten zich echter bewust zijn van de mogelijke risico's van metamizol. Agranulocytose is een zeldzaam (geschatte risico: 0,2 tot 1,6 gevallen per miljoen gebruikers)³ maar potentieel ernstig ongewenst effect. Naast agranulocytose kan metamizol ook leverschade en gastro-intestinale bloedingen veroorzaken (zie Folia februari 2024). Patiënten moeten geïnformeerd worden over deze risico's en over de symptomen die erop kunnen wijzen.
- Het is belangrijk dat gezondheidszorgbeoefenaars vermoede ongewenste effecten melden aan de Afdeling Vigilantie van het FAGG via de website eenbijwerkingmelden.be. Ook patiënten kunnen vermoede ongewenste effecten melden.²

Specialiteitsnamen:

- Metamizol: Novalgin® (zie Repertorium)

Bronnen

¹ European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole EMA/407900/2024. 6 december 2024. Geraadpleegd op 21 januari 2025.

² Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Metamizol-bevattende geneesmiddelen: belangrijke maatregelen om de ernstige gevolgen van het gekende risico op agranulocytose te minimaliseren. 9 december 2024. Geraadpleegd op 21 januari 2025.

³ Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct; 41(5):459-77. doi: 10.1111/jcpt.12422. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422768.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Langdurig gebruik van ADHD-medicatie en cardiovasculair risico: nieuwe gegevens

Kernboodschappen

- Er bestaat al lang ongerustheid over de cardiovasculaire risico's bij langdurig gebruik van ADHD-medicatie.
- Nieuwe observationele gegevens, hoofdzakelijk verzameld bij volwassenen, vinden een verband tussen langdurige inname van ADHD-medicatie (meestal methylfenidaat) en cardiovasculaire events.
- Deze gegevens onderstrepen het belang om bij het voorschrijven van ADHD-medicatie de voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties in acht te nemen en de noodzaak van de behandeling regelmatig te evalueren.

Bezorgdheid over langdurig gebruik van ADHD-medicatie

Er bestaat al lang **ongerustheid over de cardiovasculaire risico's** (plotse hartdood, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident, hartfalen, hartritmestoornissen, hypertensie) bij chronisch gebruik van centrale stimulantia (methylfenidaat, lisdexamfetamine) en atomoxetine bij kinderen en volwassenen met ADHD. De meeste gegevens lijken geruststellend mits in acht nemen van de voorzorgen en contra-indicaties [zie Folia november 2016 en Folia mei 2012]. Bijkomende gegevens zijn evenwel noodzakelijk om de risico's bij langdurige ADHD-behandeling beter in kaart te brengen.

Nieuwe gegevens uit observationele studies

We bespreken **twee nieuwe studies**, de ene bij kinderen en volwassenen, de andere enkel bij volwassenen, die hierover **verschenen in 2024**.

- Een **Zweedse, populatiegebaseerde, nested case-control studie**^{1,2} onderzocht bij patiënten met ADHD het verband tussen langdurig gebruik van ADHD-medicatie en het risico op cardiovasculaire events. Methylfenidaat was de meest gebruikte medicatie en daarna, in veel mindere mate, atomoxetine en lisdexamfetamine. Het betrof overwegend volwassenen van 25 jaar of ouder (mediane leeftijd ca. 42 jaar); 16% was jonger dan 25 jaar (mediane leeftijd ca. 16 jaar, ongeveer een kwart jonger dan 12 jaar).
De studie vond een statistisch significant verhoogd risico van cardiovasculaire events vanaf meer dan 1 jaar blootstelling aan ADHD-medicatie, in vergelijking met geen blootstelling. **Hoe langer de behandelingsduur, hoe hoger het risico** op cardiovasculaire events: per extra jaar blootstelling nam het toe met 4%. Een **hogere dosis** ging gepaard met een hoger risico.
De risicotoename was statistisch significant voor **hypertensie en voor de arteriële aandoeningen** (gedefinieerd als atherosclerose, aneurysma, perifeer vaatlijden), maar niet voor de andere cardiovasculaire events.
Vergelijkbare risicotoenames werden gevonden voor de patiënten jonger dan 25 jaars (mediane leeftijd 16 jaar) en voor deze ouder dan 25 jaar (mediane leeftijd 42 jaar), en ook voor vrouwen en mannen.
Analyse van de geneesmiddelen apart toonde voor atomoxetine enkel een risicotoename in het 1^{ste} behandelingsjaar.
- Een bespreking in *Worst Pills Best Pills* vermeldt naast de hoger vermelde case-control studie ook een **Deense, populatiegebaseerde retrospectieve cohortstudie** bij volwassenen (mediane leeftijd van 31 jaar, 56% mannen) die voor het eerst medicatie kregen voor hun ADHD.^{3,4} De studie vond dat personen die een jaar na de opstart nog steeds ADHD-medicatie gebruikten (≥ 1 DDD; voornamelijk methylfenidaat, in veel mindere mate atomoxetine en lisdexamfetamine) **in de daaropvolgende tien jaar meer risico hadden op cardiovasculaire events**, vergeleken met personen die alleen in de eerste zes maanden ADHD-medicatie gebruikten. Voor het **samengesteld eindpunt van CVA, hartfalen en acuut coronair syndroom** bedroeg de relatieve risicotoename 30% en de number needed to harm 116. Hoe hoger de dosering, hoe hoger het risico.
Een analyse van de afzonderlijke cardiovasculaire eindpunten toonde alleen een statistisch significant hoger risico voor **hartfalen**. Voor CVA was het verschil randsignificant en voor acuut coronair

syndroom was er geen verschil.

Enkele commentaren

- Het gaat hier om **observationale studies**. De resultaten kunnen dan ook beïnvloed zijn door versturende variabelen zoals levensstijl, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en de ernst van de ADHD. Patiënten met ernstiger ADHD hebben mogelijk meer comorbiditeiten die leiden tot een minder gezonde levensstijl en dus een verhoogd cardiovasculair risico. Een voordeel van populatie-gebaseerde studies, zoals de hier besproken studies, is wel dat ze minder te lijden hebben aan selectiebias. Daarnaast vestigen de auteurs van een online commentaar op de Zweedse studie de aandacht op verschillende onderzoeken die een lichte tot matige associatie vonden tussen ADHD en cardiovasculaire en metabole aandoeningen, waaronder obesitas en type-2-diabetes. De hypothese is dat er gemeenschappelijke genetische factoren en misschien gemeenschappelijke onderliggende mechanismen zijn tussen ADHD en cardiovasculaire aandoeningen.
- **Het blijft belangrijk om de voor- en nadelen van een medicamenteuze behandeling voor ADHD geval per geval af te wegen en de noodzaak van de behandeling regelmatig te evalueren.**^{5,6} Enerzijds bevestigen deze observationele onderzoeken de noodzaak om alert te zijn op het cardiovasculaire risico bij langdurig gebruik van ADHD-medicatie. Anderzijds is gebleken uit observationeel onderzoek dat patiënten met ADHD minder kans hebben op problemen in het dagelijks leven (auto-ongevallen, onopzettelijke verwondingen, middelenmisbruik, crimineel gedrag) en betere schoolprestaties wanneer ze ADHD-medicatie nemen. Vooral het nut van een vaak levenslange behandeling van ADHD bij volwassenen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, kan in vraag gesteld worden. Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van de meeste middelen.
- De studies leveren ons vooral meer informatie op over de risico's van methylfenidaat. Het blijft belangrijk gegevens te verzamelen over de cardiovasculaire risico's van alle ADHD-medicatie, ook de minder gebruikte producten.
- De **voorzorgsmaatregelen vermeld in het Repertorium** (zie 10.4 Middelen bij ADHD en narcolepsie) blijven van toepassing:
 - Alvorens een behandeling te starten moet een strikte diagnosestelling en evaluatie gebeuren door deskundigen in ADHD.
 - Alvorens een behandeling te starten moet door anamnese en klinisch onderzoek hypertensie en (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen worden opgespoord. Dit zijn contra-indicaties voor het gebruik van methylfenidaat, atomoxetine en lisdexamfetamine.
 - Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie dient te worden uitgevoerd conform de SKP.

Specialiteitsnamen:

- Methylfenidaat: Concerta®, Equasym®, Medikinet®, Methylfenidaat Sandoz®, Methylphenidate Viatrix®, Rilatine® (zie Repertorium)
- Atomoxetine: Atomoxetine Arega® (zie Repertorium)
- Lisdexamfetamine: Elvanse® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

- 1 Zhang L, Li L, Andell P, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and long-term risk of cardiovascular diseases. *JAMA Psychiatry* 2024;81:178-187 (doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294)
- 2 Rédaction Prescrire. Méthylphénidate au long cours : troubles cardio-vasculaires. *La Revue Prescrire* 2024;44:668
- 3 Anonymous. New evidence that ADHD medications increase cardiovascular risk. *Worst Pills Best Pills Newsletter* article October 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1624>
- 4 Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2024;83:1870-82 (doi:10.1016/j.jacc.2024.03.375)
- 5 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6 (doi:

10.1056/NEJMra1917069)

6 Cortse S en Fava C. Editorial. Long-term cardiovascular effects of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder – Balancing benefits and risks of treatment. JAMA Psychiatry 2024;81:123-4.

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.