FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2025

FOCUS

Hoe nuttig is langdurig gebruik van antidepressiva bij bipolaire stoornis?

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie kan geen overtuigend voordeel aantonen van langdurige behandeling met antidepressiva bij patiënten met bipolaire depressie ter preventie van nieuwe stemmingsepisodes.

Mogelijke behandelingen voor chronische spontane urticaria

Chronische spontane urticaria treft wereldwijd ongeveer 1% van de bevolking. Welke behandelingen bestaan er naast antihistaminica om deze aandoening aan te pakken?

NIEUWS

Aanpak van hartfalen: ontdek de literatuurstudie die werd uitgevoerd voor de consensusvergadering

De literatuurstudies voor de consensusvergaderingen van het RIZIV worden uitgevoerd door het BCFI. Het juryrapport van het RIZIV volgt in een latere fase.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Langdurig gebruik van PPI's: een goed idee?

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- semaglutide in parallelle distributie (Wegovy®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- efanesoctocog alfa (Altuvoct®▼)
- ublituximab (Briumvi®▼)

Nieuwe vormen

- tadalafil (Adcirca®)

Nieuwe sterktes

- tirzepatide (Mounjaro®)

Stopzettingen van commercialisatie

- calciumacetaat + magnesiumcarbonaat (Renepho®)
- nicotine vloeistof voor inhalatiedamp (Nicorette Inhaler®)
- piracetam poeder (Piracetam EG®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Fezolinetant: opvliegers behandelen ten koste van zeldzame maar ernstige leverschade ?

Fezolinetant (Veoza®▼), dat wordt gebruikt ter behandeling van vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze, kan ernstige leverschade veroorzaken. Hoe kun je dit risico beperken? Hier volgen enkele toelichtingen.

Focus

Hoe nuttig is langdurig gebruik van antidepressiva bij bipolaire stoornis?

Kernboodschappen

- Gebruik van antidepressiva bij patiënten met bipolaire stoornis is controversieel. Vooral over het nut van voortgezet gebruik na remissie van de depressieve episode bestaat nog veel onduidelijkheid.
- Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met bipolaire-I-stoornis concludeert dat voortgezet gebruik van antidepressiva bovenop de basisbehandeling nieuwe stemmingsepisodes niet kan voorkomen. De kans op een nieuwe depressieve episode vermindert, maar dit gaat mogelijk ten koste van een hoger risico op een manische of hypomanische episode.
- De studie laat echter geen definitieve conclusies toe omdat ze minder deelnemers kon includeren dan voorzien en vroegtijdig stopgezet is.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Bipolaire stoornis (vroeger manisch-depressieve stoornis genoemd) wordt gekenmerkt door terugkerende episodes van manie/hypomanie en depressie, afgewisseld met periodes met weinig of geen symptomen. De aandoening heeft een negatieve impact op het leven van de patiënt, met een belangrijk risico van zelfdoding. Patiënten die minstens één manische episode of gemengde episode (met zowel manische als depressieve symptomen) doorgemaakt hebben, beantwoorden aan de diagnose van bipolaire-I-stoornis. Bij patiënten die nog nooit een manie doormaakten maar wel een hypomanie, is er sprake van bipolaire-II-stoornis. Voor meer informatie over bipolaire stoornis en de behandeling ervan, zie de Folia van februari 2014).
- Het gebruik van antidepressiva bij bipolaire stoornis is controversieel. Antidepressiva zijn werkzaam gebleken voor depressieve periodes, maar hun effect is beperkt. Omdat ze een manische episode kunnen uitlokken in monotherapie, worden ze steeds toegevoegd aan de basisbehandeling met een stemmingsregulerend middel en/of atypisch antipsychoticum.[1]
- Of antidepressiva bij bipolaire stoornis ook een meerwaarde hebben als ze verder genomen worden na remissie van de depressie, is voor het eerst onderzocht in een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.[1]

Opzet van de studie

- Het betreft een **dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie** bij 177 patiënten met bipolaire-I-stoornis in Canada, Zuid-Korea en India. De deelnemers waren in remissie na een recent doorgemaakte depressieve episode, waarvoor ze een antidepressivum (escitalopram of bupropion) namen in aanvulling op hun basisbehandeling met stemmingsregulerende medicatie of antipsychotica (geen verdere details). De interventiegroep (n=90) nam het antidepressivum nadien verder over 52 weken, terwijl de controlegroep (n=87) overschakelde op placebo.
- Primair eindpunt was **het optreden van een nieuwe stemmingsepisode** (depressie, manie of hypomanie, gemengd). Het optreden van een nieuwe depressieve episode en het optreden van een nieuwe manische of hypomanische episode waren de voornaamste secundaire eindpunten. Er werd ook een subgroepanalyse uitgevoerd volgens het type antidepressivum. Alle analyses gebeurden volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten in het kort

- 23% van de 178 patiënten viel voortijdig uit de studie, 28% in de groep die verder antidepressiva nam versus 18% in de placebogroep (geen statistische toets en geen informatie over de reden van uitval).
- Werkzaamheid:
  - Primair eindpunt: Na 52 weken had 31% van de patiënten die verder antidepressiva kregen, een nieuwe stemmingsepisode doorgemaakt. Dat percentage lag numeriek lager dan 46% bij de patiënten die overschakelden op placebo, maar het verschil was niet statistisch significant (hazard ratio 0,68; 95% CI 0,43 tot 1,10).
  - Secundaire eindpunten:
    - Een nieuwe depressieve episode trad op bij 17% van de patiënten die verder antidepressiva namen, versus bij 40% in de placebogroep, met een statistisch significant verschil ten voordele van de eerste groep (hazard ratio 0,43; 95% BI 0,25 tot 0,75). De kans om een jaar vrij te blijven van een depressieve episode bedroeg 72% bij een voortgezette behandeling versus 53% bij placebo.
    - Een nieuwe manische of hypomanische episode trad op bij 12% van de patiënten die verder antidepressiva namen, versus bij 6% in de placebogroep. Het verschil tussen beide groepen was niet statistisch significant (hazard ratio 2,28; 95% BI

0,86 tot 6,08). De kans om een jaar vrij te blijven van een manische of hypomanische episode bedroeg 81% bij voortgezette behandeling versus 92% in de placebogroep.

- Veiligheid (geen statistische toets): 63% van de patiënten in de groep die verder antidepressiva nam versus 68% in de placebogroep rapporteerde minstens 1 ongewenst effect. Een klinisch relevante gewichtstoename (≥7% toename) trad op bij 14% van de groep die verder antidepressiva nam versus bij 7% in de placebogroep; geheugenstoornissen bij 16% versus 8%. Ernstige ongewenste effecten kwamen niet voor.
- Geen enkele patiënt pleegde suïcide of ondernam een suïcidepoging. Bij één patiënt die het antidepressivum stopte, trad wel een verslechtering op van de suïcidale ideaties.
- Voortgezette behandeling met escitalopram ging bij 16% van de patiënten gepaard met een manische of hypomanische episode versus bij 5% van de patiënten die overschakelden op placebo. Een depressieve episode trad op bij respectievelijk 16% en 35%. Met bupropion vertoonde 6% in beide groepen een manische of hypomanische episode en respectievelijk 17% en 50% een depressieve episode. De studie had echter niet genoeg power voor een subgroepanalyse volgens het type antidepressivum, zodat deze resultaten enkel als beschrijvend mogen beschouwd worden.

Beperkingen van de studie

- De studie is vroegtijdig gestopt vanwege problemen met de rekrutering door COVID-19 en het wegvallen van sponsoring, waardoor het beoogde aantal patiënten niet bereikt werd. Daarnaast kwamen de meeste deelnemers uit India (86%) en kregen alle patiënten escitalopram of bupropion, wat de generaliseerbaarheid van de bevindingen beperkt.
- De onderzoekers gaven geen details over de dosering van de antidepressiva en stemmingsregulerende medicatie, ook niet over het type stemmingsregulerende medicatie. In hun reactie op een kritische commentaar daarover vermeldden ze wel dat alle patiënten stabiele, therapeutische doseringen namen.[2]
- De groep die overschakelde op placebo, bouwde het antidepressivum af over twee weken, wat erg snel is vergeleken met de huidige adviezen rond afbouw. Mogelijk zijn bij sommige patiënten de onttrekkingsverschijnselen kort na de afbouw verkeerdelijk geïnterpreteerd als een nieuwe depressieve episode.

Commentaar van het BCFI

- Deze studie vindt geen overtuigend voordeel van voortgezet gebruik van antidepressiva bij bipolaire I-stoornis ter preventie van nieuwe stemmingsepisodes. De kans op een nieuwe depressieve episode vermindert, maar mogelijk gaat dit ten koste van een hoger risico op een manische of hypomanische episode.
- Door problemen met de rekrutering namen minder patiënten dan beoogd deel aan de studie, zodat geen definitieve conclusies kunnen getrokken worden. De bevindingen liggen wel in lijn met de huidige adviezen over het gebruik van antidepressiva bij bipolaire-I-stoornis: indien een depressieve episode onvoldoende verbetert met een stemmingsregulerende behandeling (zie 10.3.8. Middelen bij bipolaire stoornissen), kan een antidepressivum toegevoegd worden, maar het verder zetten van de behandeling wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege het verhoogd risico op een manie of hypomanie.[3]
- Artsen kunnen de studieresultaten aangrijpen voor een gesprek bij sommige stabiele patiënten met bipolaire-I-stoornis die in remissie zijn maar nog steeds antidepressiva nemen. Bij hen kan geopperd worden om de behandeling traag te proberen afbouwen, mits de nodige waakzaamheid voor recidieven.[4] Meer informatie over hoe antidepressiva afbouwen vind je in de Folia van januari 2024 , of volg de e-learning “Afbouwen van antidepressiva” van december 2024.

Bronnen

1 Yatham LN, Arumugham SS, Kesavan M, et al. Duration of adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. N Engl J Med 2023;389:430-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2300184

2 Nóbrega G, Vasconcelos MM, Bisol LW. Adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. Correspondence. N Engl J Med 2023;389:2305-2307. DOI: 10.1056/NEJMc2310280

3 https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach

4 Byrne PR. Continuing adjunctive antidepressants after remission in patients with bipolar depression. NEJM Journal Watch 2023, August 8.

Focus

Mogelijke behandelingen voor chronische spontane urticaria

Inleiding

Chronische urticaria wordt gedefinieerd als een huidaandoening in de vorm van jeukende plaques en/of oedeem sinds**meer dan 6 weken**.

De aandoening wordt ***spontaan*** genoemd als de klachten verschijnen zonder bekende specifieke uitlokkende factor, en kan zich eenmalig voordoen of recidiveren. Wereldwijd treft dit type van urticaria ongeveer **1% van de bevolking**, en het wordt het vaakst gezien bij vrouwen tussen 30 en 50 jaar.[1]

Het doel van de behandeling is om de ziekte volledig onder controle te krijgen, zonder verdere tekenen en symptomen.

Niet-medicamenteuze behandeling

De eerste stap bestaat uit het **vermijden van uitlokkende factoren** zoals stress, alcohol, opioïden, acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Stress kan een belangrijke rol spelen bij chronische urticaria, al is het onderliggende mechanisme niet duidelijk. Het is belangrijk om patiënten uit te leggen dat ze aan stressbeheersing moeten doen om de klachten beter onder controle te krijgen.[2]

Medicamenteuze behandeling

Eerste lijn

Weinig sederende antihistaminica

De weinig sederende antihistaminica (antihistaminica van de tweede generatie) vormen een eerste behandelingsoptie bij de aanpak van chronische spontane urticaria. Welk antihistaminicum er gekozen wordt, varieert van patiënt tot patiënt en hangt af van de werkzaamheid, de prijs en de ongewenste effecten die de patiënt ervaart. We kunnen op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten immers geen onderscheid maken tussen de weinig sederende antihistaminica onderling (zie 12.4.1.1. Weinig sedatieve antihistaminica).[2, 4]

Als startbehandeling wordt de gebruikelijke dosering voorgeschreven (zie rubriek *Dosering* in het Repertorium). Als de klachten niet verdwijnen met de gebruikelijke dosering (na 2 tot 4 weken of bij ondraaglijke klachten), mag de dosis eerst verdubbeld worden.[4,8] Volgens bepaalde bronnen mag die vervolgens worden verhoogd tot 4 keer de gebruikelijke dosering (*off-label*-gebruik).[3,5] **In dat geval zullen er vaker bijwerkingen (sedatie) optreden, en dat moet met de patiënt besproken worden** [3, 4]

Sederende antihistaminica: veel ongewenste effecten

Sederende antihistaminica (antihistaminica van de eerste generatie) zijn niet werkzamer dan weinig sederende antihistaminica en veroorzaken sedatie en anticholinerge ongewenste effecten.[4] De weinig sederende antihistaminica hebben bij chronische urticaria dus een beter veiligheidsprofiel dan de sederende antihistaminica. Hoewel ze werkzaam zijn, wordt het gebruik van die laatste dus beperkt door hun ongewenste effecten, met name sedatie en anticholinerge effecten (zie 12.4.1.2. Sederende antihistaminica).[2]

Systemische corticosteroïden: slechts kortdurend bij exacerbaties

Bij sommige patiënten zijn **systemische corticosteroïden** noodzakelijk om de symptomen van een **exacerbatie** onder controle te krijgen, dit gedurende maximaal 10 dagen.[1,4] Systemische corticosteroïden worden niet langdurig gebruikt gezien hun ongewenste effecten (zie 5.4. Corticosteroïden).
Opm.: lokale toepassing van corticosteroïden is geen werkzame behandeling voor chronische spontane urticaria.[2, 3, 4]

Montelukast: geen bewijs voor werkzaamheid

Montelukast wordt soms *offlabel* gebruikt in combinatie met een maximale dosis van een antihistaminicum. De beschikbare gegevens laten echter niet toe de plaats van leukotrieenantagonisten bij de aanpak van chronische urticaria te bepalen.[3]

Tweede lijn en nieuwe opties

Omalizumab

Als de behandeling met een hooggedoseerd antihistaminicum faalt, kan omalizumab in een dosis van 300 mg om de 4 weken (s.c.) gebruikt worden als adjuvante behandeling bij patiënten ouder dan 12 jaar. Omalizumab is een biosynthetisch gehumaniseerd

monoklonaal antilichaam gericht tegen IgE, het verlaagt de concentratie van vrij IgE (zie 12.4.3. Monoklonale antilichamen die gericht zijn tegen IgE).
In meerdere studies gaf omalizumab een gunstiger effect op de chronische spontane urticaria dan placebo.[1]

Ciclosporine: offlabel gebruik

Ciclosporine voorkomt dat de mastocyten histamine afgeven. Het wordt oraal toegediend als een *offlabel* adjuvante behandeling bij patiënten die niet reageren op een behandeling met hooggedoseerde antihistaminica of omalizumab.
De dosisafhankelijke ongewenste effecten beperken het gebruik ervan (zie 12.3.1.4.1. Ciclosporine).[2, 3]

Dupilumab: nog niet goedgekeurd in deze indicatie

Met de interleukine-4- en -13-inhibitor dupilumab zijn enkele studies uitgevoerd bij chronische spontane urticaria, maar momenteel wordt dit middel in Europa alleen *offlabel* gebruikt (zie 12.3.2.2.2. IL-4/IL-13-inhibitoren).

- Dupilumab verbetert de score voor jeuk en de activiteitsscore van de urticaria bij patiënten met chronische spontane urticaria die geen omalizumab gekregen hebben.
- Bij patiënten die slechts een partiële respons vertoonden op omalizumab of intolerant waren, verbeterde dupilumab noch de score voor jeuk, noch de activiteitsscore van de urticaria.

Dupilumab veroorzaakt vaak ongewenste effecten, die soms zeer ernstig zijn (zie 12.3.2.2.2. IL4-/IL-13-inhibitoren).

Zwangerschap en borstvoeding

- Weinig sederende antihistaminica kunnen in de **gebruikelijke dosering** toegediend worden aan vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.[3, 4, 6, 7]
  - Tijdens de **zwangerschap** zijn loratadine en cetirizine het veiligst. Sederende antihistaminica worden afgeraden op het einde van de zwangerschap omdat ze sedatie en ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken bij de pasgeborene.
  - Tijdens de periode van **borstvoeding** zijn (des)loratadine en (levo)cetirizine waarschijnlijk het veiligst. Sederende antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens de borstvoeding gezien het risico op sedatie bij de zuigeling.
- De gegevens over het gebruik van montelukast tijdens de zwangerschap en de borstvoeding zijn geruststellend.[6, 7]
- Er kan geen uitspraak worden gedaan over de veiligheid van omalizumab en dupilumab tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.[6]
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ciclosporine tijdens de zwangerschap, want het verhoogt het risico op infectie bij de pasgeborene. Het gebruik tijdens de borstvoeding kan schadelijk zijn voor het kind.[6, 7]

Kinderen

Bij kinderen kunnen weinig sederende antihistaminica in de gebruikelijke dosering toegediend worden. Als het kind onvoldoende reageert, kan het nuttig zijn om over te schakelen op een ander weinig sederend antihistaminicum.
Als de weinig sederende antihistaminica onvoldoende effect hebben in de gebruikelijke dosering, wordt het kind best doorverwezen worden naar een specialist.[4]

Bronnen

1 Kolkhir P, Bonnekoh H et al. Chronic Spontaneous Urticaria. A Review. JAMA 2024;332:1464-77 (doi:10.1001/jama.2024.15568)

2 BMJ Best Practice, Urticaria and angio-oedema, geraadpleegd op 20/01/25.

3 DynaMed, Chronic Urticaria>Management, geraadpleegd op 20/01/25.

4 NHG-Behandelrichtlijn. Urticaria en angio-oedeem, gepubliceerd: oktober 2019 (laatste aanpassing juni 2024). Geraadpleegd op 20/01/25.

5 Federatie Medisch Specialisten, Chronische spontane urticaria, beoordeeld 03/12/2015.

6 Bijwerkingencentrum Lareb, geraadpleegd op 10/02/2025.

7 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, LeCRAT, geraadpleegd op 10/02/2025.

8 NICE, Chronic urticaria: off-label doses of cetirizine, Published 08 July 2014.

Nieuws

Aanpak van hartfalen: ontdek de literatuurstudie die werd uitgevoerd voor de consensusvergadering

Het **literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd voor de consensusvergadering "Aanpak van hartfalen"** staat op de website van het RIZIV. Het is beschikbaar als volledig document (Engels) en als samenvatting (Engels). Deze **consensusvergadering** vond plaats op 28 november 2024.

Je vindt er ook de sprekersbrochure en de video-opnames van de **consensusvergadering**.

Het organiseren van **consensusvergaderingen** behoort tot de opdrachten van het *Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen* van het RIZIV. **Het doel** is om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en aanbevelingen te formuleren voor de zorgverleners. **De literatuurstudies voor de consensusvergaderingen worden uitgevoerd door het BCFI. De resultaten van de literatuurstudie worden tijdens de consensusvergadering gepresenteerd door medewerkers van het BCFI.**

Voor elke consensusvergadering wordt in een latere fase een **juryrapport** gepubliceerd. Het juryrapport bevat de antwoorden van de jury op de onderzoeksvragen rond het onderwerp. De antwoorden zijn gebaseerd op de literatuurstudie aangevuld met de bijdragen van de experten. Zodra de juryrapporten beschikbaar zijn, laten we dit weten via onze *Weekly Folia*-nieuwsbrief.

Auditorium

Nieuwe e-learning: Langdurig gebruik van PPI’s: een goed idee?

Kreeg je als huisarts onlangs feedback over de nieuwe RIZIV-indicatoren rond PPI-gebruik en vraag je je af bij wie en hoe je veilig kan afbouwen? Of ben je apotheker en help je patiënten die al jarenlang PPI’s nemen? Dan merkte je vast al hoe uitdagend het kan zijn om patiënten te begeleiden bij het stoppen.
Onze volledig vernieuwde e-learning “Langdurig gebruik van PPI’s: een goed idee?” helpt je op weg!
In deze e-learning leer je aan de hand van een casus

- patiënten identificeren waarbij stoppen van PPI's aangewezen is;
- wat de nadelen zijn van langdurig PPI-gebruik, en de voordelen van het stoppen;
- wat de moeilijkheden zijn bij het stoppen, en hoe je dat kan opvangen;
- wat je kan doen als je patiënt niet kan stoppen met PPI's.

Ontdek de rol van de huisarts en de apotheker, en hoe samenwerking afbouw makkelijker maakt. Bovendien krijg je een praktische tool én een patiëntenbrief om meteen in je praktijk toe te passen.
Ga er nu mee aan de slag!

Totale duur: 30 minuten
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.
Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings!

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2025

Nieuwigheden in de eerste lijn
- semaglutide (Wegovy®): behandeling van obesitas en overgewicht

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- efanesoctocog alfa (Altuvoct®▼): hemofilie A: behandeling en profylaxe van bloedingen
- ublituximab (Briumvi®▼): behandeling van multiple sclerose

Nieuwe vormen
- tadalafil (Adcirca®): pulmonale arteriële hypertensie

Nieuwe sterktes
- tirzepatide (Mounjaro®): behandeling van type 2-diabetes en gewichtsbeheersing

Stopzettingen van commercialisatie
- calciumacetaat + magnesiumcarbonaat (Renepho®)
- nicotine vloeistof voor inhalatiedamp (Nicorette Inhaler®)
- piracetam poeder (Piracetam EG®)

▼: 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 m^2).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m^2 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 28 februari 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van april.

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

Nieuwigheden in de eerste lijn

semaglutide in parallelle distributie (Wegovy®)

Semaglutide (**Wegovy®**, hoofdstuk 20.2.2., subcutaan, wekelijkse toediening), een GLP-1-analoog, is enkel beschikbaar in parallelle distributie (zie Inleiding 2.11.9.) (situatie op 28/02/2025). [Update 01/07/2025: Wegovy® wordt nu in België gecommercialiseerd]. Het heeft als indicatie **de behandeling van obesitas en overgewicht** (in aanwezigheid van minstens één comorbiditeit) (synthese van de SKP).[1]

De vaakst gerapporteerde ongewenste effecten van semaglutide zijn hoofdpijn, vermoeidheid, nausea, braken, buikpijn en diarree of obstipatie.

Commentaar van het BCFI

Semaglutide liet positieve effecten zien op het gewichtsverlies en op het cardiovasculaire risico bij patiënten met obesitas (al dan niet in combinatie met diabetes) die een voorgeschiedenis van cardiovasculaire problemen hebben. De werkzaamheid bij primaire cardiovasculaire preventie en de optimale duur van de behandeling moeten echter nog worden bepaald, net als de gebruiksveiligheid op grote schaal. Er werden namelijk ernstige ongewenste effecten van gastro-intestinale aard (zoals cholecystitis en pancreatitis) beschreven met de GLP-1-analogen. Het PRAC (dat is het geneesmiddelenbewakingscomité van het Europees Geneesmiddelenbureau EMA) beoordeelt ook het risico op suïcidegedachten en automutilatie na het nemen van een GLP-1-analoog. Voor meer informatie, zie Folia april 2023 en Folia januari 2024.

Kostprijs: € 226,52 voor 1 voorgevulde pen met 4 doses, niet terugbetaald op 1 maart 2025.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

efanesoctocog alfa (Altuvoct®▼)

Efanesoctocog alfa (**Altuvoct®▼**, hoofdstuk 2.2.1., intraveneus) heeft als indicatie de **behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A** (synthese van de SKP).[1]
Efanesoctocog alfa is een biosynthetisch analoog van factor VIII, die onvoldoende aanwezig is bij personen met hemofilie A.
De meest voorkomende ongewenste effecten zijn hoofdpijn en gewrichtspijn.
Een extensiestudie op lange termijn is nog aan de gang om de werkzaamheid en veiligheid van Altuvoct® te beoordelen.[1]

Kostprijs: Tussen € 314 en € 3766, afhankelijk van de sterkte, terugbetaald in categorie (zie voorwaarden en terugbetaling).

ublituximab (Briumvi®▼)

Ublituximab (**Briumvi®▼**, hoofdstuk 12.3.2.4.2., intraveneus onder medisch toezicht) is een anti-CD20-monoklonaal antilichaam met als indicatie de **behandeling van volwassenen met *relapsing* vormen van multiple sclerose met actieve ziekte** (synthese van de SKP).[1]
Toediening van Briumvi® geeft een risico op neutropenie, infecties en **ernstige infusiegerelateerde reacties (IRR)**.

Zwangerschap :

- Gedurende de behandeling en tot minstens 4 maanden na de laatste infusie is betrouwbare anticonceptie nodig volgens de SKP.
- Tijdens de zwangerschap moet ublituximab worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Bijzondere voorzorgen: vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins tijdens de behandeling werd niet onderzocht. Aanbevolen wordt om vaccinaties met levende of levende verzwakte vaccins minstens 4 weken voor de start van de behandeling met ublituximab uit te voeren en vaccinaties met geïnactiveerde vaccins minstens 2 weken voor de start van de behandeling.
Dosering: een eerste infusie van 150 mg, gevolgd door een tweede infusie van 450 mg 2 weken later. De volgende infusies worden om de 24 weken toegediend.
Kostprijs: € 2918, terugbetaald in categorie op 1 maart 2025, zie voorwaarden en terugbetaling.

Nieuwe vormen

tadalafil (Adcirca®)

Tadalafil (Adcirca®) is nu beschikbaar als suspensie voor oraal gebruik. Deze heeft net als de tabletvorm van deze specialiteit als indicatie de behandeling van **pulmonale hypertensie bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder** (synthese van de SKP).[1]

Nieuwe sterktes

tirzepatide (Mounjaro®)

Sinds november 2024 is tirzepatide (Mounjaro®) beschikbaar in sterktes van 2,5 mg en 5 mg. Vanaf nu worden ook de sterktes van 7,5 mg en 10 mg gecommercialiseerd. De sterktes 12,5 mg en 15 mg zijn nog niet op de markt (situatie op 28/02/2025).
Tirzepatide heeft als indicaties **type 2-diabetes** en **gewichtsbeheersing** bij volwassenen met obesitas of met overgewicht en comorbiditeiten (zie Nieuwigheden geneesmiddelen november 2024).
Voor meer informatie over het veiligheidsprofiel van tirzepatide, studies over type 2-diabetes en over gewichtsverlies bij mensen met overgewicht of obesitas (met of zonder diabetes), zie Folia september 2023 en Folia november 2024.

Dosering: subcutane injectie (in buik, bovenbeen of bovenarm)

- startdosis: 2,5 mg/week
- verhogen in stappen van 2,5 mg om de 4 weken tot een onderhoudsdosis van 5 tot 15 mg/week

Kostprijs: € 321,84 voor een verpakking met 4 doses, niet terugbetaald op 1 maart 2025.

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.

calciumacetaat + magnesiumcarbonaat (Renepho®)

De associatie van calciumacetaat + magnesiumcarbonaat (Renepho®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze had als indicatie de behandeling van hyperfosfatemie bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan (synthese van de SKP).[1]
Er bestaan geen andere associaties van calciumacetaat + magnesiumcarbonaat, maar alternatieven zijn mogelijk voor de behandeling van deze pathologie, zie 20.1.3.3. Fosfaatchelatoren.

nicotine vloeistof voor inhalatiedamp (Nicorette Inhaler®)

De specialiteit op basis van nicotine in de vorm van een vloeistof voor inhalatiedamp (Nicorette Inhaler®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Nicotine heeft als indicatie de behandeling van nicotineafhankelijkheid, om een vermindering of stoppen van het roken te bekomen (synthese van de SKP).[1]
Dit was de enige specialiteit in inhalatievorm.
Alternatieven zijn beschikbaar in de vorm van kauwgom, zuigtabletten, transdermale pleisters of mondsprays, zie 10.5.2.1. Nicotinesubstitutie.

piracetam poeder (Piracetam EG®)

Piracetam in de vorm van poeder voor drank (Piracetam EG®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Piracetam heeft als indicatie de behandeling van symptomen van cerebrovasculaire oorsprong. De werkzaamheid bij deze indicatie is weinig onderbouwd. Er bestaan geen specialiteiten meer in de vorm van poeder. Die poedervorm kon de toediening van piracetam vergemakkelijken bij personen met slikproblemen, zoals sommige ouderen. Piracetam blijft op de markt in de vorm van tabletten, zie 1.10. Arteriële vaatstoornissen.

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

tadalafil

1. Adcirca®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 21 februari 2025

calciumacetaat + magnesiumcarbonaat

1. Renepho®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 21 februari 2025

nicotine vloeistof voor inhalatiedamp

1. Nicorette Inhaler®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 21 februari 2025

semaglutide

1. Wegovy®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 28 februari 2025

efanesoctocog alfa

1. Altuvoct®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 25 februari 2025

ublituximab

1. Briumvi®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 21 februari 2025

Geneesmiddelenbewaking

Fezolinetant: opvliegers behandelen ten koste van zeldzame maar ernstige leverschade ?

Met fezolinetant (Veoza®▼), dat wordt gebruikt ter behandeling van vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze, is ernstige leverschade gerapporteerd. Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA heeft aanbevelingen geformuleerd om het risico te beperken.
- De leverfunctie controleren vóór starten van de behandeling bij alle patiënten.
- De behandeling stoppen als de leverenzymwaarden en de bilirubinespiegels bepaalde grenzen overschrijden (zie hieronder), of als er symptomen optreden die wijzen op leverschade.
- De patiënten informeren over de noodzaak om direct medische hulp te zoeken in geval van tekenen of symptomen die wijzen op leverschade.

Fezolinetant (Veoza®▼, hoofdstuk 6.3.6.) is een niet-hormonaal middel met als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze. Bij de commercialisering van fezolinetant in juni 2024, vermeldden we gestegen leverenzymen bij de frequente ongewenste effecten, en vermeldden we dat volgens de SKP de leverfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met leverziekte.
Nieuwe gegevens bevestigen dit risico en bevestigen ook de noodzaak om zorgverleners en patiënten te informeren over de striktere voorzorgsmaatregelen.

Signalen van ernstige leverschade na commercialisering

De Amerikaanse FDA (*Food and Drug Administration*) en het Europees geneesmiddelenagentschap EMA (*European Medicines Agency*) hebben de beschikbare studiegegevens en post-marketing case reports van zeldzame maar ernstige leverschade geanalyseerd:

- Stijgingen van de leverenzymen (> 10 maal de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal* of ULN)), van bilirubine en van alkalisch fosfatase.
- In sommige gevallen symptomen die wijzen op leverschade, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, verminderde eetlust en buikpijn.

De verhoogde leverfunctietesten en/of symptomen waren over het algemeen reversibel na het stoppen van de behandeling. “Geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel” werd als ongewenst effecten toegevoegd aan de SKP, met als frequentiecategorie “niet bekend”.[1-5]

Risicobeperkende maatregelen

Na een beslissing van het EMA en het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) heeft het verantwoordelijke bedrijf een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) naar de gezondheidszorgbeoefenaars gestuurd. De DHPC vermeldt volgende **risicobeperkende maatregelen die van toepassing zijn voor alle patiënten**:

- De behandeling niet starten als de leverenzymen of bilirubine ≥ 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn.
- De eerste 3 maanden van de behandeling maandelijks de leverfunctie testen en daarna op basis van een klinisch oordeel.
- De leverfunctie testen als symptomen optreden die wijzen op leverschade, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, bleke ontlasting, misselijkheid, braken, verminderde eetlust, buikpijn.
- De behandeling stoppen indien
  - de transaminasen ≥ 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn, met: totaal bilirubine > 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde of symptomen die wijzen op leverschade;
  - de transaminasen > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn.
- De leverfunctietesten monitoren tot ze normaal zijn.
- Vrouwen informeren over de noodzaak om direct medische hulp te zoeken in geval van tekenen of symptomen die wijzen op leverschade.

Commentaar van het BCFI

- Met deze nieuwe signalen van leverschade, die ernstig kan zijn en waarvan de frequentie onbekend is, moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de risico-batenverhouding van fezolinetant, een louter symptomatische behandeling.

- Op dit moment is de werkzaamheid van fezolinant niet vergeleken met die van hormonale behandelingen. Het is niet bekend of fezolinetant een veiliger alternatief is bij vrouwen bij wie hormonale behandelingen gecontra-indiceerd zijn.
- Opvliegers hebben bij sommige vrouwen een impact op de levenskwaliteit. Een medicamenteuze behandeling is soms noodzakelijk, maar de vrouw moet correct worden geïnformeerd over de risico's.
  - Voor meer informatie over de werkzaamheid en veiligheid van fezolinetant, zie Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2024 en Folia juni 2024 "Is fezolinetant een alternatief voor hormonale therapie tijdens de menopauze?".
  - Voor meer informatie over hormoontherapie tijdens de (peri)menopauze, zie Folia januari 2025: "Hormoontherapie tijdens de (peri)menopauze: voor- en nadelen".
- Het BCFI onderstreept het belang om vermoede ongewenste effecten te melden, zeker voor nieuwe geneesmiddelen.

Bronnen

1 https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due

2 https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024

3 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/nieuws/veoza-fezolinetant-kan-leverproblemen-geven

4 Med Lett Drugs Ther. 2024 Oct 14;66(1713):168 (doi:10.58347/tml.2024.1713e)

5 FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant (Veozah) For Hot Flashes Due To Menopause. Worts Pills, Best Pills. September 16, 2024

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.