

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2026

### FOCUS

Secundaire maligniteiten bij kankerbehandeling: nu ook een aandachtspunt bij CAR-T-celtherapie  
Verschillende kankertherapieën kunnen, soms jaren na behandeling, aanleiding geven tot een tweede kwaadaardige aandoening. Ook bij CAR-T-celtherapie wordt dit risico nu vermeld in de SKP.

### VOOR U GELEZEN

#### RSV vaccin ter preventie van hospitalisatie bij ouderen

Een grote studie bij meer dan 130 000 zestigplussers biedt nieuwe inzichten in de real-life bescherming van het RSV-vaccin tegen hospitalisatie. Benieuwd hoe effectief het vaccin is en wat dit betekent voor de praktijk? Lees dan zeker verder.

#### Verlaagt oraal semaglutide de cardiovasculaire complicaties bij diabetespatiënten?

Ontdek de resultaten van de SOUL-studie, waarin het effect onderzocht werd van oraal semaglutide op majeure cardiovasculaire events bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico.

### NIEUWS

#### Dankwoord aan de experts Folia 2025

Sommige Folia-artikels worden tijdens het redactieproces nagelezen door domeinexperten. Dank aan de experts die in 2025 hun commentaren zonden.

#### Manipulatie van klinische studies: twee voorbeelden onder de loep van het BMJ

Het British Medical Journal onthult tekortkomingen in de studies over ticagrelor. Is klinische transparantie een illusie?

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- acoramidis (Beyontra®)

#### Nieuwigheden in de oncologie

- mosunetuzumab (Lunsumio®)

#### Homeopathische nieuwigheden

- Ubichinon Compositum®

#### Nieuwe vormen

- Spascupreel® crème

#### Nieuwe sterktes

- mirikizumab 200 mg inj. subcutaan (Omvoh®)
- sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 en 200/50 mg (Eclusa®)

#### Nieuwe indicaties

- dupilumab (Dupixent®)
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®)

**Terugbetalingen**

- Wijzigingen in de terugbetaling

**Beperkte beschikbaarheid**

- olanzapine inj. (Zypadhera®)

**Stopzettingen van commercialisatie**

- flufenaminezuur + glycolsalicylaat + mucopolysacharidepolysulfaat (Mobilisin®)
- folinezuur 350 mg/14 ml oplossing voor injectie (VoriNa®)
- buprenorfine sublinguale tabletten (Subutex®)
- Calmedoron®
- erythromycine 40 mg/ml oplossing voor cutaan gebruik (Erycine®)
- furosemide harde capsules met verlengde afgifte (Lasix P®)
- moclobemide (Moclobemide Sandoz®)

**GENEESMIDDELENBEWAKING****Domperidon ter lactatiebevordering: psychiatrische onttrekkingsverschijnselen bij stoppen**

Domperidon wordt soms offlabel gebruikt ter bevordering van de lactatie. Verschillende gezondheidsinstanties analyseerden de gevallen van psychiatrische symptomen bij lacterende vrouwen die domperidon waren gestopt. Wat betekent dit voor de risico-batenverhouding van domperidon ter lactatiebevordering?

Focus

## Secundaire maligniteiten bij kankerbehandeling: nu ook een aandachtspunt bij CAR-T-celtherapie

Verschillende kankertherapieën kunnen, soms jaren na behandeling, aanleiding geven tot een tweede kwaadaardige aandoening. Ook bij CAR-T-celtherapie wordt dit risico nu vermeld in de SKP. Naar aanleiding hiervan bespreken we hier (1) het begrip secundaire maligniteiten, (2) CAR-T-celtherapie en (3) de vaststellingen die aan de basis liggen van deze aanpassing van hun SKP.

### Kernboodschappen

- Verschillende kankertherapieën kunnen, soms jaren na behandeling, aanleiding geven tot een tweede kwaadaardige aandoening.
- Dit is bekend bij bepaalde klassieke chemotherapie, PARP-inhibitoren en radiotherapie.
- Ook bij de recent ontwikkelde CAR-T-celtherapie worden secundaire maligniteiten beschreven en wordt dit nu vermeld in de SKP.

### Achtergrond

- In de voorbije tien jaar is het gebruik van **systemische kankertherapieën sterk geëvolueerd**. Waar chemotherapie lange tijd de standaard was, worden tegenwoordig steeds vaker gerichte (*targeted*) therapieën en, meer recent, ook immuuntherapie toegepast. Deze evolutie heeft geleid tot verbeterde overlevingskansen, maar brengt ook **nieuwe uitdagingen** met zich mee, waaronder het risico op secundaire maligniteiten, dat in sommige gevallen gerelateerd is aan de gebruikte therapie.
- In de context van levensbedreigende ziekten wordt het mogelijke risico op een **secundaire maligniteit doorgaans als aanvaardbaar beschouwd**, zeker wanneer er weinig of geen alternatieve behandelingen beschikbaar zijn. Patiënten worden daarbij doorgaans nauwlettend gevolgd door oncologen met regelmatige beeldvorming en laboratoriumcontroles, waardoor eventuele nieuwe tumoren meestal vroegtijdig worden opgespoord.
- Recent heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) via zijn farmacovigilantie-arm, het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), opgelegd dat de melding van secundaire tumoren moet worden opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken (SKP) bij een nieuw type antitumorale behandeling: **de CAR-T-celtherapie**. Naar aanleiding hiervan bespreken we hier (1) het begrip secundaire maligniteiten, (2) wat CAR-T-celtherapie inhoudt, en (3) de vaststellingen die aan de basis liggen van deze aanpassing van de SKP voor CAR-T-celtherapie.

### Secundaire maligniteiten

- **Secundaire maligniteiten** moeten onderscheiden worden van een recidief of metastase van de oorspronkelijke tumor. Het gaat om een **nieuwe primaire kanker** die onafhankelijk van de eerste kanker ontstaat, maar in sommige gevallen gerelateerd kan zijn aan een eerdere behandeling. Het aandeel van een specifieke antitumorale behandeling in het ontstaan van een nieuwe kanker is vaak moeilijk te bepalen, omdat patiënten meestal verschillende behandelingslijnen en combinaties van geneesmiddelen krijgen. Ook andere risicofactoren, zoals genetische aanleg of de onderliggende aandoening, kunnen bijdragen. Voor bepaalde behandelingen is dit oorzakelijke verband echter beter gedocumenteerd en duidelijker aangetoond.
- Het risico op secundaire maligniteiten is goed gedocumenteerd bij **bepaalde chemotherapeutische middelen**, met name alkylerende middelen (zoals stikstofmosterdderivaten en busulfan), topo-isomerase-II-remmers (etoposide) en anthracyclines. Deze middelen kunnen DNA-schade veroorzaken die, soms pas jaren na behandeling, kan leiden tot een nieuwe primaire maligniteit, vaak een hematologische kanker zoals leukemie.
- **Radiotherapie** gaat ook gepaard met een verhoogd risico op secundaire tumoren, meestal in of nabij het bestraalde gebied.
- Onder de **targeted therapieën** zijn de PARP-inhibitoren een gekend voorbeeld waarbij een verhoogd risico op secundaire maligniteiten, met name therapie-geassocieerd myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML), is beschreven. MDS kan hierbij optreden als een voorstadium van AML. Deze risico's worden ook beschreven in de SKP van deze orale geneesmiddelen die onder andere gebruikt worden bij BRCA-gemuteerde borst- en ovariumkanker.
- Bij **immuuntherapie** met immuuncheckpoint-inhibitoren is er tot op heden geen overtuigend bewijs voor een verhoogd risico op secundaire maligniteiten vastgesteld. Deze relatief recente middelen veroorzaken geen directe DNA-schade, maar langdurige opvolging blijft aangewezen. Ze worden intussen op ruime schaal gebruikt bij verschillende kankertypes. Een andere vorm van immuuntherapie, de CAR-T-celtherapie, wordt verderop in deze tekst afzonderlijk besproken.

### Wat is CAR-T-celtherapie?

- CAR-T-celtherapie is een geavanceerde vorm van immuuntherapie die wordt ingezet bij bepaalde hematologische maligniteiten. Er zijn momenteel (november 2025) 4 producten beschikbaar in België (zie repertorium): axicabtagene ciloleucel (Yescarta®),

brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) en tisagenlecleucel (Kymriah®).

- De term CAR-T staat voor *Chimeric Antigen Receptor* T-celtherapie. Hierbij worden de T-cellen van de patiënt (autologe T-cellen) buiten het lichaam (*ex vivo*) genetisch gemodificeerd zodat ze een chimerische antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengen. Deze receptor stelt de T-cellen in staat om een specifiek eiwit (antigeen) op het oppervlak van tumorcellen te herkennen en de tumorcellen te vernietigen.
- In de behandeling van B-celmaligniteiten is het meest gebruikte doelwit CD19, een eiwit dat voorkomt op het oppervlak van zowel normale als maligne B-cellen.
- Voorafgaand aan de toediening van CAR-T-cellen wordt de patiënt behandeld met chemotherapie om de bestaande T-cellen te reduceren en zo de expansie en werkzaamheid van de CAR-T-cellen te bevorderen. Vervolgens worden de gemodificeerde cellen via een eenmalige infusie teruggegeven aan de patiënt, waar ze alle CD19-positieve cellen (zowel maligne als normale B-cellen) opsporen en vernietigen.
- CAR-T-celtherapie kan in sommige gevallen levensreddend zijn, met name bij patiënten met hardnekkige of teruggekeerde ziekte die niet meer reageren op standaardbehandelingen. De respons op de behandeling verschilt echter per patiënt, en langdurige remissie is niet bij iedereen gegarandeerd.
- De ongewenste effecten kunnen zeer ernstig zijn: zie repertorium.

### Secundaire maligniteiten na CAR-T-celtherapie

- Er zijn recente meldingen van secundaire maligniteiten van T-cel-origine bij patiënten die een CAR-T-celtherapie hebben ontvangen. Het gaat hierbij om een nieuwe kanker, verschillend van de oorspronkelijke maligniteit, die ontstaat uit T-cellen, zoals T-cellymfomen of T-celleukemieën.
- Het PRAC, het farmacovigilantiecomité van het EMA, beoordeelde 38 gevallen van secundaire T-celmaligniteiten bij ongeveer 42 000 behandelde patiënten (website EMA). In ongeveer de helft van de gerapporteerde gevallen werden weefselstalen onderzocht; daarbij werd in zeven gevallen het CAR-construct (het genetisch ingebouwde stukje DNA dat de T-cellen hun doelwit laat herkennen) in de tumorcellen aangetroffen. Dit doet vermoeden dat de CAR-T-cellen een rol spelen in de ontwikkeling van deze maligniteiten. Deze secundaire kankers traden op vanaf enkele weken tot meerdere jaren na de behandeling en sommige gevallen hadden een fatale afloop.
- De SKP's van alle CAR-T-celtherapieën zijn intussen aangepast, met expliciete vermelding van dit risico en aanbevelingen voor levenslange opvolging van patiënten en voor melding van nieuwe maligniteiten aan de vergunninghouder voor verder onderzoek. Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of per e-mail naar [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### Conclusie

Nieuwe kankerbehandelingen bieden soms overlevingswinst, maar gaan ook gepaard met belangrijke risico's en laattijdige bijwerkingen, mogelijk ook zeldzame secundaire maligniteiten. Langdurige opvolging blijft essentieel.

### Bronnen

- Samenvatting van de productkenmerken (SKP) en DHPC-documenten (te raadplegen via [www.geneesmiddelenbank.be](http://www.geneesmiddelenbank.be)) van de vermelde geneesmiddelen
- EMA. CAR T-cell medicines: PRAC identifies risk of secondary malignancies of T-cell origin. 14/06/2024. Via <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>

Voor u gelezen

## RSV vaccin ter preventie van hospitalisatie bij ouderen

Een grote Deense fase-4-studie bij meer dan 130 000 zestigplussers biedt nieuwe inzichten in de real-life bescherming van het RSV-vaccin tegen hospitalisatie. In dit artikel bespreken we de studieopzet, de belangrijkste bevindingen en de beperkingen van de studie.

### Kernboodschappen

- Een Deense open-label gerandomiseerde studie onderzocht het effect van RSV-vaccinatie op hospitalisatie bij patiënten van 60 jaar of ouder.
- Er traden **0,11 hospitalisaties** voor RSV-gerelateerde luchtweginfecties op **per 1000 patiëntjaren bij gevaccineerde patiënten** en **0,66 hospitalisaties** voor RSV-gerelateerde luchtweginfecties **per 1000 patiëntjaren bij niet-gevaccineerde patiënten**. De vaccin effectiviteit bedroeg 83,3% (95% BI van 42,9 tot 96,9).
- Ook de secundaire eindpunten (hospitalisatie voor RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties en hospitalisatie voor luchtweginfecties door om het even welke oorzaak) traden minder frequent op in de groep van de gevaccineerden dan in de controlegroep.
- Er traden geen gevallen van Guillain-Barré op in de eerste zes weken na vaccinatie.
- **Conclusie van het BCFI:** Deze studie versterkt de bestaande gegevens over de effectiviteit van het RSV-vaccin bij ouderen, maar bijkomende gegevens zijn nodig over de effectiviteit bij patiënten met het hoogste risico op ernstige ziekte (kwetsbare ouderen of personen met een verzwakte immuniteit) en over de kosteneffectiviteit van RSV-vaccinatie. Daarenboven werd in de studie gebruik gemaakt van het **bivalent vaccin tegen RSV (Abrysvo®)**, waarvoor (nog) geen terugbetaling is bij patiënten van 65 jaar of ouder.

### Waarom is deze studie belangrijk?

In de afgelopen jaren is veel nieuwe informatie verschenen over RSV-vaccinatie. In de Folia van april 2025 werd vaccinatie tegen RSV bij ouderen uitgebreid besproken, met de focus op de bescherming van het vaccin over meerdere seizoenen. Studies toonden aan dat het vaccin bescherming biedt tegen symptomatische RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties. Er zijn echter weinig gegevens over de real-life bescherming van vaccinatie tegen RSV-gerelateerde hospitalisatie bij ouderen.

Deze open-label gerandomiseerde studie bij patiënten van 60 jaar of ouder onderzocht het effect van RSV-vaccinatie op hospitalisatie.

### Opzet van de studie

- Het gaat om een fase 4, open label, gerandomiseerde studie die in Denemarken werd uitgevoerd tijdens de winter van 2024-2025, dus over één RSV-seizoen.
- Alle Deense burgers ouder dan 60 jaar kregen elektronisch een uitnodiging tot deelname aan de studie toegestuurd. Er waren geen formele exclusiecriteria, behalve een contra-indicatie voor vaccinatie (bijvoorbeeld overgevoeligheid voor componenten van het vaccin).
- Patiënten van 60 jaar of ouder werden gerandomiseerd in een interventiegroep (die het RSV-vaccin toegediend kreeg) en een controlegroep (die niet gevaccineerd werd).
- Het gebruikte RSV-vaccin was het bivalente vaccin tegen RSV subgroep A en subgroep B.
- 131 379 patiënten werden gerandomiseerd, 131 276 patiënten werden opgenomen in de intention to treat analyse. Datacollectie gebeurde aan de hand van gegevens uit nationale databanken.
- Het primair eindpunt was hospitalisatie voor RSV-gerelateerde luchtweginfecties, vanaf 14 dagen na vaccinatie tot aan het einde van het winterseizoen (31/5/2025).
- Secundaire eindpunten waren hospitalisatie voor RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties en hospitalisatie voor respiratoire aandoeningen door om het even welke oorzaak, vanaf 14 dagen na vaccinatie tot 31/5/2025.
- De vaccin effectiviteit werd gedefinieerd als  $1 - \text{het relatief risico op eindpunten in de interventiegroep versus de controlegroep (x 100 om uit te drukken als percentage)}$ . Het criterium voor succes werd gedefinieerd als een minimale vaccin effectiviteit van 20%.

### Resultaten in het kort

- Het primair eindpunt (hospitalisatie voor RSV-gerelateerde luchtweginfecties) trad op bij 3 van de 65 642 patiënten uit de interventiegroep (0,11 events per 1000 patiëntjaren) en bij 18 van de 65 634 patiënten uit de controlegroep (0,66 events per 1000 patiëntjaren), met een vaccin effectiviteit van 83,3% (95% BI van 42,9 tot 96,9;  $p = 0,007$  voor een minimale vaccin effectiviteit van 20%).
- Secundaire eindpunten:

- Hospitalisatie voor RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties trad op bij 1 patiënt in de interventiegroep en bij 12 patiënten in de controlegroep (vaccin effectiviteit: 91,7% (95% BI van 43,7 tot 99,8) met  $p = 0,009$  voor een minimale vaccin effectiviteit van 20%).
- Hospitalisatie voor luchtweginfecties van om het even welke oorzaak trad op bij 284 patiënten in de interventiegroep en bij 335 patiënten in de controlegroep (vaccin effectiviteit: 15,2% (95% BI van 0,5 tot 27,9) met  $p = 0,04$  voor vaccin effectiviteit > 0%).
- Veiligheid
  - Het aantal ernstige ongewenste effecten verschilde niet tussen beide groepen. In de eerste zes weken na vaccinatie werden geen gevallen van Guillain-Barré gemeld.

- In de eerste zes weken na vaccinatie trad bij 1341 patiënten in de interventiegroep en bij 1669 patiënten in de controlegroep minstens één ongewenst event op.
- Bij vijf patiënten in de interventiegroep trad een ernstig ongewenst event op dat volgens de onderzoekers gerelateerd was aan het vaccin. In twee gevallen ging het om een verwacht effect (hoofdpijn of malaise), in drie gevallen ging het om een onverwacht effect (Bell's palsy, abdominale pijn met verhoogde leverenzymen en pericarditis).
- In de eerste zes weken na vaccinatie traden 50 fatale ernstige ongewenste events op (17 in de interventiegroep en 33 in de controlegroep), geen van alle volgens de onderzoekers gerelateerd aan het vaccin. Na afloop van het RSV-seizoen traden 146 fatale events op in de interventiegroep en 120 in de controlegroep (niet statistisch significant verschillend).

## Beperkingen van de studie

- De studie werd gesponsord door Pfizer, producent van het gebruikte bivalent RSV-vaccin. Volgens de auteurs was de sponsor betrokken bij het ontwikkelen van het studiedesign, het protocol en de statistische methoden, maar niet bij het uitvoeren van de studie of het verzamelen en analyseren van data.
- Het gaat om een open label trial, waardoor zowel de patiënt als de onderzoeker op de hoogte was of een patiënt al dan niet tot de interventiegroep behoorde. Dit kan mogelijks de rapportering van ongewenste events beïnvloed hebben.
- De patiënten in deze studie waren relatief jong (mediane leeftijd van 69,4 jaar), waardoor mogelijks patiënten met een hoger risico op hospitalisatie niet geïncludeerd werden.

## Commentaar van het BCFI

- Deze studie versterkt de bestaande gegevens over de effectiviteit van het vaccin tegen RSV bij patiënten van 60 jaar of ouder. Er zijn echter bijkomende gegevens nodig over patiënten met een hoger risico op hospitalisatie of op ernstige ziekte (kwetsbare ouderen of personen met een verzwakte immuniteit), en over de kosteneffectiviteit van RSV-vaccinatie.
- In de studie werd gebruik gemaakt van het bivalent vaccin tegen RSV. Op heden (situatie 06/01/2026) wordt in België het monovalent vaccin tegen RSV vergoed door het RIZIV bij patiënten van 65 jaar of ouder met bijkomende risicofactoren. Er is (nog) geen terugbetaling voor het bivalent vaccin voor deze populatie.

## Over welke specialiteiten gaat het?

### Specialiteitsnamen

- Bivalent vaccin tegen RSV: Abrysvo® (zie Repertorium)
- Monovalent vaccin tegen RSV: Arexvy® (zie Repertorium)

## Bronnen

Lassen MCH, Johansen ND, Christensen SH et al. (2025). RSV Prefusion F Vaccine for Prevention of Hospitalization in Older Adults. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2509810

Folia: Vaccinatie tegen RSV bij oudere volwassenen: de Hoge Gezondheidsraad versterkt haar aanbevelingen. April 2025 via <https://www.bcfi.be/nl/articles/4523?folia=4520>

Voor u gelezen

## Verlaagt oraal semaglutide de cardiovasculaire complicaties bij diabetespatiënten?

**Mogen we van een oraal GLP-1-analoog een cardiovasculair voordeel verwachten, waar dat tot dusver alleen overtuigend werd aangetoond voor injecteerbare GLP-1-analogen? De SOUL-studie met oraal semaglutide brengt nieuwe elementen aan bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico.**

### Kernboodschappen

- De SOUL-studie is een grote internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie die uitgevoerd werd bij bijna 10 000 patiënten, over een periode van 4 jaar.
- De SOUL-studie vergeleek het effect van **oraal semaglutide** op het optreden van majeure cardiovasculaire events met dat van placebo bij patiënten met **type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico**.
- De studiemedicatie werd toegediend bovenop de standaardzorg voor diabetes en cardiovasculaire preventie.
- Oraal semaglutide verlaagt het risico op majeure cardiovasculaire events met een geschatte NNT van 56 (over een periode van 4 jaar). Er moesten dus 56 patiënten gedurende ongeveer 4 jaar behandeld worden om één majeur cardiovasculair event te voorkomen. De winst met oraal semaglutide in de SOUL-studie is van dezelfde grootteorde als de winst met injecteerbaar semaglutide in de SUSTAIN-6-studie.
- De veiligheidsgegevens brengen geen nieuwe elementen aan. Semaglutide werd vaker stopgezet dan placebo als gevolg van gastro-intestinale ongewenste events.
- Bij de interpretatie van de resultaten moeten we er rekening mee houden dat die slechts beperkt veralgemeenbaar zijn als gevolg van de bestudeerde populatie en de ondervertegenwoordiging van bepaalde groepen.
- **Conclusie van het BCFI:** oraal semaglutide is een vergelijkbaar alternatief voor injecteerbaar semaglutide bij bepaalde patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico bij wie de toediening via injectie een belemmering vormt. Een voorwaarde voor de orale toedieningsweg is wel dat de toedieningswijze strikt gerespecteerd wordt.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Meerdere klinische studies toonden voor bepaalde injecteerbare GLP-1-analogen (waaronder semaglutide) een daling van het aantal majeure cardiovasculaire events ten opzichte van placebo bij patiënten met type 2-diabetes<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Voor oraal semaglutide toonden de beschikbare studies tot dusver geen cardiovasculair voordeel<sup>5</sup>. Ook voor de gliptinen, die eveneens ingrijpen op het incretinesysteem en oraal worden toegediend, tonen de beschikbare studies geen cardiovasculair voordeel. De hier besproken SOUL-studie<sup>6</sup> onderzocht het effect van oraal semaglutide op de incidentie van majeure cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico (cardiovasculaire antecedenten en/of chronische nierinsufficiëntie).

### Opzet van de studie

- Internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.
- **Populatie:**
  - 9 650 patiënten  $\geq$  50 jaar (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met type 2-diabetes, gemiddelde BMI 31 kg/m<sup>2</sup>.
  - Inclusiecriteria: bevestigde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening, chronische nierinsufficiëntie gedefinieerd als een eGFR  $<$  60ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (met uitzondering van terminale nierinsufficiëntie) of beide.
  - Gemiddelde HbA1c: 8%.
  - Gemiddelde eGFR: 74 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (bij 70% was de eGFR hoger dan 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> en bij slechts 12,5% was de eGFR lager dan 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).
- **Elke deelnemer kreeg een standaardbehandeling:** bloedglucoseverlagende behandeling en cardiovasculaire preventie, conform de plaatselijke richtlijnen (zie + meer info).
  - **Interventie:** semaglutide oraal (streefdosis 14 mg 1x/dag met een programma voor dosisverhoging).
  - **Comparator:** placebo.

- Bloedglucoseverlagende behandelingen bij inclusie (percentage van de patiënten): metformine (ongeveer 76%), insuline (ongeveer 50%), hypoglykemiërende sulfamiden (ongeveer 29%), gliflozinen (ongeveer 27%), gliptinen (ongeveer 23%), glitazonen (ongeveer 4%), inhibitoren van de  $\alpha$ -glucosidasen (ongeveer 2%)
- Cardiovasculaire behandeling bij inclusie (percentage van de patiënten): hypolipemiërende middelen (ongeveer 89%), antitrombotica (ongeveer 77%), bètablokkers (ongeveer 64%), diuretica (ongeveer 42%), ACE-remmers (ongeveer 41%), sartanen (ongeveer 38%), calciumantagonisten (ongeveer 37%), anticoagulantia (ongeveer 9%), sacubitril/valsartan-complex (ongeveer 0,4%)

- **Duur van de follow-up (mediaanwaarde):** 4 jaar.
- **Primair eindpunt:** het optreden van een eerste majeure cardiovasculaire event (*Major Adverse Cardiac Event* of MACE: cerebrovasculair accident (CVA), niet-fataal myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte) na randomisatie.
- **“Confirmatoire” secundaire eindpunten** waren: ernstige renale events, cardiovasculaire mortaliteit en ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen (zie + meer info).

- De zogenoemde “confirmatoire” secundaire eindpunten worden geëvalueerd volgens een vooraf vastgelegde hiërarchische volgorde, doorgaans nadat de significantie van het primair eindpunt is aangetoond. Deze aanpak maakt het mogelijk meerdere hypothesen te toetsen terwijl het globale risico op vals-positieve resultaten (type I-fout) onder controle wordt gehouden. Concreet worden de eindpunten geanalyseerd in een vooraf bepaalde volgorde: zolang een eindpunt statistische significantie bereikt, kan de toetsing van het volgende eindpunt “confirmatoir” worden geïnterpreteerd. Indien een eindpunt echter niet statistisch significant is, wordt de hiërarchische analyse stopgezet: de daaropvolgende eindpunten kunnen nog wel worden geanalyseerd, maar hun resultaten moeten als “exploratoir” worden beschouwd en hebben geen bewijskracht.
- In deze studie was de volgorde van de analyse als volgt: ernstige renale events, gevolgd door cardiovasculaire mortaliteit en vervolgens door ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen.
  - Het eindpunt “ernstige renale events” was een samengesteld eindpunt van 5 criteria: cardiovasculaire sterfte, renale sterfte, aanhoudende daling van de GFR met minstens 50% ten opzichte van de beginwaarde, GFR aanhoudend < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en het starten van een niervervangende behandeling door middel van dialyse of transplantatie.
  - Ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen was een samengesteld eindpunt van twee criteria: ziekenhuisopname wegens acute ischemie in een lidmaat en ziekenhuisopname wegens chronische ischemie in een lidmaat.

- Wat de **veiligheidsgegevens** betreft was er in het protocol vooral aandacht voor het verzamelen van de ernstige ongewenste events, de ongewenste events die tot stopzetting van de behandeling leidden en enkele specifieke ongewenste events, zoals aandoeningen van de galblaas, pancreatitis, diabetische retinopathie, ernstige hypoglykemie en neoplasma's.

## Resultaten in het kort

- **Primair eindpunt (majeure cardiovasculaire events)**
  - Incidentie:
    - Semaglutide: **12,0%**
    - Placebo: **13,8%**
  - **Hazard ratio (HR):** 0,86 (95% BI: 0,77–0,96, statistisch significant)
  - **Absolute risicoreductie (ARR):** 1,8%
  - **Number needed to treat (NNT):** ongeveer 56 (over een periode van 4 jaar)
  - De daling van de incidentie van majeure cardiovasculaire events was vooral te wijten aan een daling van de incidentie van **niet-fataal myocardinfarct** (HR 0,74; 95% BI: 0,61–0,89, statistisch significant).
- **Secundaire eindpunten (“confirmatoir”)**
  - **Ernstige renale events:** geen verschil tussen de studiegroepen (HR 0,91; 95% BI: 0,80-1,05, statistisch niet significant)
  - Aangezien het resultaat voor het eerste secundaire eindpunt niet statistisch significant was, worden de resultaten van de volgende secundaire eindpunten alleen “exploratoir” beoordeeld.
    - **Cardiovasculaire sterfte:** HR 0,93; 95% BI: 0,80 - 1,09.
    - **Ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen:** HR 0,71; 95% BI: 0,52 - 0,96.
- **Ernstige ongewenste events**
  - **Er waren globaal gezien significant minder ernstige ongewenste events met semaglutide** dan met placebo (47,9% versus 50,3%;  $p = 0,02$ ).
  - Er waren significante verschillen tussen de groepen (semaglutide versus placebo) voor volgende events:
    - **Cardiale stoornissen**, die **significant minder vaak voorkwamen met semaglutide** dan met placebo (17,8% versus 19,8%;  $p = 0,02$ ).
    - **Neoplasma's** (goedaardig, kwaadaardig of onbepaald), die **significant vaker voorkomen met semaglutide** dan met placebo (6,8% versus 5,7%;  $p = 0,02$ ).
- **Ongewenste events die leidden tot stopzetting van de behandeling:**
  - **Frequenter met semaglutide** dan met placebo (15,5% versus 11,6%;  $p < 0,001$ ).
  - Het ging vooral over **gastro-intestinale stoornissen** (6,4% versus 2%;  $p < 0,001$ ).
- Andere specifieke ongewenste events:

- Er werd geen verschil tussen de groepen gezien voor het risico op pancreatitis, retinopathie of ernstige hypoglykemie.
- **"Acute aandoeningen van de galblaas"** waren **frequenter met semaglutide** dan met placebo (2,8% versus 2,2%; p = 0,04).

### Beperkingen van de studie

- De bestudeerde populatie was niet representatief voor alle patiënten met type 2-diabetes, waardoor de resultaten niet veralgemeend kunnen worden. De SOUL-studie includeerde vooral patiënten met hoog cardiovasculair risico. Bepaalde kwetsbare groepen waren ondervertegenwoordigd, zoals:
  - mensen van Afrikaanse oorsprong (minder dan 3%), terwijl diabetes meer voorkomt in die populatie;
  - vrouwen (minder dan 30%), terwijl ze een hoger risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen en sterfte als gevolg ervan.
- Oraal semaglutide werd niet direct vergeleken met injecteerbaar semaglutide of andere alternatieven (andere GLP-1-analoog/gliflozine).

### Commentaar van het BCFI

- De SOUL-studie<sup>6</sup> toont dat **oraal semaglutide beschermt tegen majeure cardiovasculaire events bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico**, en dat de **gebruiksveiligheid geruststellend is**. De geschatte NNT om over een periode van vier jaar één majeur cardiovasculair event te voorkomen, is ongeveer 56. Er moesten dus 56 patiënten gedurende ongeveer 4 jaar behandeld worden om één eerste majeur cardiovasculair event (cardiovasculaire sterfte, CVA of myocardinfarct) te voorkomen. De winst met oraal semaglutide is **van dezelfde grootteorde** als de winst met **injecteerbaar semaglutide** in de SUSTAIN-6-studie<sup>2</sup> : geschatte NNT van ongeveer 44 om één majeur cardiovasculair event te voorkomen over een periode van 2 jaar. De opzet van deze 2 studies en de geïnccludeerde populaties verschillen licht. Direct vergelijkende studies zijn absoluut noodzakelijk om uit te maken of het effect van oraal semaglutide verschilt van dat van injecteerbaar semaglutide.
- Op het jaarlijkse congres van de *European Renal Association* was er **discussie over het feit dat er** in deze SOUL-studie **geen renaal voordeel werd gezien** met oraal semaglutide<sup>7</sup>. In de FLOW-studie<sup>8</sup> met injecteerbaar semaglutide werd immers wél een gunstig effect gezien op een identiek samengesteld renaal eindpunt, maar het ging in de FLOW-studie om een primair eindpunt. De FLOW-studie<sup>8</sup>, waarover binnenkort een artikel verschijnt in de *Folia*, includeerde enkel patiënten met chronische nierinsufficiëntie, en in een duidelijk verder gevorderd stadium dan het geval was in de SOUL-studie.
- Er waren significant **minder ernstige ongewenste events met semaglutide**, vooral omdat "hartstoornissen" significant minder vaak voorkwamen met semaglutide dan met de placebo. Dat strookt met de resultaten voor het primair eindpunt: minder majeure cardiovasculaire events met oraal semaglutide dan met placebo.
- Er waren significant **meer stopzettingen van de behandeling wegens ongewenste events met semaglutide**, vooral als gevolg van gastro-intestinale stoornissen. Er waren ook meer **acute aandoeningen van de galblaas**. Dat bevestigt de eerdere gegevens. Het significant hogere risico op neoplasie (kwaad- en goedaardig samen) moet verder worden opgevolgd.
- **Het belangrijkste voordeel van een orale toediening** is dat die beter aanvaard wordt door patiënten die geen injecties willen. De gastro-intestinale ongewenste events en de strikte toedieningswijze (nuchter, beperkte hoeveelheid water, 30 min. wachten alvorens te eten of andere geneesmiddelen in te nemen) kunnen de therapietrouw echter negatief beïnvloeden. Om optimaal voordeel te halen uit een orale behandeling met semaglutide, moeten de patiënten strikt worden geselecteerd en een gepaste voorlichting krijgen.
- **Conclusie van het BCFI:** oraal semaglutide is een vergelijkbaar alternatief voor injecteerbaar semaglutide bij bepaalde patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico bij wie de toediening via injectie een belemmering vormt. Een voorwaarde voor de orale toedieningsweg is wel dat de toedieningswijze strikt gerespecteerd wordt.

### Over welke specialiteiten gaat het?

- Semaglutide oraal bij diabetes: Rybelsus® (zie Repertorium)

### Bronnen

- 1 Marso SP, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
- 2 Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- 3 Hernandez AF, et al ; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
- 4 Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.

- 5** Husain M, et al ; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.
- 6** McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.
- 7** Melville, NA (2025, June 17). Oral Semaglutide: Trends Suggest Potential Kidney Benefits. *Medscape*. Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/oral-semaglutide-trends-suggest-potential-kidney-benefits-2025a1000g4w?form=fpf>
- 8** Perkovic V, et al ; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

Nieuws

## **Dankwoord aan de experts Folia 2025**

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Sommige Folia-artikels worden tijdens het redactieproces nagelezen door domeinexperten.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2025 hun commentaren zonden: N. Alders, S. Bruneel, S. Callens, V. Col, T. De Backer, F. De Bièvre, I. Delneuvillle, Ch. Devreese, J. Hamdani, A. Janssen, U. Maniewski, V. Piessens, Th. Roisin, S. Schotte, A. Van Den Broucke, P. Van Royen, L. Van Steenberge, M. Van Steenkiste, J. Verbakel, M. Vincent.

Wij danken ook de experts die gecontacteerd worden voor de selectie van de Folia-artikels in het kader van de Folia nursing en de Folia tandartsen:

- Folia nursing: D. Avcioglu, A. Courtens; T. Dilles, C. Feyen, G. Wagneur
- Folia tandartsen: P. Bogaerts, F. Herrebout, G. Kefel, J. Valembois, J. Van Acker, E. Vandenoostende

De feedback van de experts wordt redactioneel besproken en de redactie maakt onderbouwde keuzes over welke wijzigingen al dan niet doorgevoerd worden.

We hopen dat de experts niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteurs Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. G. Faron, Dr. E Van Leeuwen

Nieuws

## Manipulatie van klinische studies: twee voorbeelden onder de loep van het BMJ

Het *British Medical Journal* onthult tekortkomingen in de studies over ticagrelor. Is klinische transparantie een illusie?

### Kernboodschappen

- Een onderzoek van het *British Medical Journal* (BMJ) bracht **ernstige onregelmatigheden** aan het licht in de klinische studies die ten grondslag lagen aan de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van ticagrelor.
- De tekortkomingen betreffen verschillende aspecten: de methodologie, de rol van de onderzoekers en de uitvoering van de studies.
- Dit is helaas geen op zichzelf staand geval. Het BCFI benadrukt het belang van transparantie bij klinische studies.

### Inleiding

Klinische studies, en dan vooral gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), vormen de basis van *evidence-based medicine* (EBM). Transparantie en betrouwbaarheid zijn dus van essentieel belang.

### Het geval van ticagrelor

Sinds enkele maanden zijn er verschillende generieken op de markt van **ticagrelor**, een antiaggregans dat veel wordt voorgeschreven bij acuut coronair syndroom. Naar aanleiding daarvan onderzocht het *BMJ* nog eens de oorspronkelijk wetenschappelijke gegevens die de VHB ondersteunden. Het onderzoek van het BMJ bracht **ernstige onregelmatigheden** aan het licht in de studies ter ondersteuning van de vergunning, die allemaal door de fabrikant werden gesponsord.

In een artikel van het *BMJ* dat in december 2024<sup>1</sup> verscheen, sprak een senior editor van het *BMJ* **ernstige bezorgdheid** uit over de integriteit van de gegevens van de PLATO-studie<sup>2</sup>. PLATO is de pivotale fase 3-studie die heeft geleid tot de VHB brengen van ticagrelor. Ze werd gepubliceerd in 2009 in het *New England Journal of Medicine* (NEJM) (zie Folia juli 2012).

In een *BMJ*-artikel van juni 2025<sup>3</sup> uit dezelfde senior editor van *BMJ* bezorgdheid over de integriteit van twee andere studies met ticagrelor. Het gaat om de ONSET/OFFSET-studie en de RESPOND-studie waarin het inhiberend effect van ticagrelor op de bloedplaatjesaggregatie werd onderzocht. Deze studies werden in 2009 resp. 2010 gepubliceerd in *Circulation*.

Het *BMJ* stelde in die studies verschillende tekortkomingen vast:

- **Problemen met betrekking tot de onderzoekers:** een onderzoeker die actief meewerkte aan de studie werd nooit als auteur vermeld, terwijl een andere, die nochtans wél als auteur werd vermeld, aan het *BMJ* verklaarde dat hij niet aan de studie had deelgenomen. De meeste onderzoekers, onder wie de hoofdonderzoeker, waren niet bereikbaar of weigerden een interview. Verschillende auteurs hadden bovendien nog geen eerdere ervaring met studies over de bloedplaatjesfunctie.
- **Methodologische problemen:** slecht gerapporteerde resultaten, ontbrekende of incoherente gegevens, eindpunten die werden gewijzigd zonder verklaring en niet-transparante statistische aanpassingen.
- **Problemen met de uitvoering van de proeven:** zeer veeleisend protocol (tot zes bloedafnames in acht uur tijd, dat is meer dan 400 ml bloed per patiënt gedurende de hele studie), moeilijke rekrutering, basismetingen die soms niet werden uitgevoerd en ongerechtvaardigde uitsluitingen.

### Transparantie van onderzoeksgegevens: het voorbeeld van de neuraminidase-inhibitoren

Het belang van transparantie wordt geïllustreerd door studies over neuraminidase-inhibitoren. Een in *The Lancet Respiratory Medicine* gepubliceerde meta-analyse die gunstig was voor die antivirale middelen, werd in 2014 door het **British Medical Journal** betwist vanwege haar methodologische beperkingen. Een Cochrane-review op basis van alle ruwe gegevens van gerandomiseerde studies, die na jarenlange druk eindelijk openbaar werden gemaakt, vond geen effect op de mortaliteit en toonde aan dat de voordelen van de antivirale middelen waren overschat (zie Actualiteiten april 2014 en Folia juli 2014).

### Het BCFI benadrukt het belang van transparantie

Het BCFI benadrukt dat **transparantie** belangrijk is bij klinische studies.

- Het is belangrijk dat **alle gegevens** van het onderzoek beschikbaar worden gesteld, zodat onafhankelijke organisaties die kunnen onderzoeken. EBM vereist uiteraard dat de onderzoeksgegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies (en van andere studies) volledig en transparant worden gepubliceerd.
- Verder moeten tijdschriften de juistheid bewaken van de gegevens die ze publiceren, omdat het voor lezers onmogelijk is om de

oorspronkelijke data te raadplegen.

- Toegang tot de gegevens is ook belangrijk voor de patiënten die belangeloos deelnemen aan klinische studies.

In 2020 nam het Hof van Justitie van de Europese Unie een beslissing die de **transparantie** van klinische onderzoeksrapporten moest **garanderen**. Het Hof oordeelde dat voor verslagen van klinische onderzoeken (*clinical study reports*) geen "algemeen vermoeden van vertrouwelijkheid" geldt, en dat burgers het recht hebben op vrije toegang tot deze documenten. Die verslagen kunnen dus worden geraadpleegd op de **website van het EMA** en bevatten informatie over de klinische studies die door de fabrikant werden ingediend in het kader van de vergunningsaanvraag voor nieuwe geneesmiddelen (zie Folia maart 2020).

### Over welke specialiteiten gaat het?

- Ticagrelor: Brilique®, Ticagrelor(e) (zie Repertorium).

### Bronnen

- 1 Doshi, Peter. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study. *bmj*, 2024, vol. 387.
- 2 Wallentin, Lars, et al. "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 361.11 (2009): 1045-1057.
- 3 Doshi, Peter. Ticagrelor doubts: inaccuracies uncovered in key studies for AstraZeneca's billion dollar drug. *BMI*, 2025, vol. 389.

Nieuwigheden geneesmiddelen

**Nieuwigheden geneesmiddelen januari 2026****Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- acoramidis (Beyontra® ) : transthyretine-amyloïdose cardiomyopathie

**Nieuwigheden in de oncologie**

- mosunetuzumab (Lunsumio® ): folliculair lymfoom

**Homeopathische nieuwigheden**

- Ubichinon Compositum®

**Nieuwe vormen**

- Spascupreel® crème

**Nieuwe sterktes**

- mirikizumab 200 mg inj. subcutaan (Omvoh® ): ziekte van Crohn
- sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 en 200/50 mg (Eclusa®): hepatitis C bij kinderen

**Nieuwe indicaties**

- dupilumab (Dupixent®): chronische spontane urticaria
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid® ): COVID-19 bij kinderen

**Terugbetalingen**

- Wijzigingen in de terugbetaling

**Beperkte beschikbaarheid**

- olanzapine inj. (Zypadhera® ): versoepeling van de aflevering

**Stopzettingen van commercialisatie**

- flufenaminezuur + glycolsalicylaat + mucopolysaccharidepolysulfaat (Mobilisin®)
- folinezuur 350 mg/14 ml oplossing voor injectie (VoriNa®)
- buprenorfine sublinguale tabletten (Subutex®)
- Calmedoron®
- erythromycine 40 mg/ml oplossing voor cutaan gebruik (Erycine®)
- furosemide harde capsules met verlengde afgifte (Lasix P® )
- moclobemide (Moclobemide Sandoz®)

: 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/1,73m<sup>2</sup>).

: contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 23 december 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van februari.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 januari aangepast.

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****acoramidis (Beyontra® )**

**Acoramidis** (Beyontra® , [hoofdstuk 20.2](#), aflevering in het ziekenhuis, oraal) is een specifieke transthyretinestabilisator die de vorming van amyloïdafzettingen in het hart vertraagt. Acoramidis heeft als indicatie **transthyretine-amyloïdose cardiomyopathie** bij volwassenen (synthese van de SKP).

De ongewenste effecten zijn diarree en jicht.<sup>1</sup>

Kostprijs: € 10 584 voor 120 tabletten, terugbetaald in (situatie op 1 januari 2026, [zie voorwaarden en formulieren](#))

## Nieuwigheden in de oncologie

### mosunetuzumab (Lunsumio® )

**Mosunetuzumab** (Lunsumio®, hoofdstuk 13.3.3, weesgeneesmiddel, voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneus) is een bispecifieke T-cel engager gericht tegen CD20. Het heeft als indicatie in monotherapie de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair **folliculair lymfoom** (synthese van de SKP). Mosunetuzumab kan ernstige, mogelijk fatale ongewenste effecten veroorzaken, zoals ernstige infecties, cytokine-release-syndroom, immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom of tumor flare. Er is RMA-materiaal (RMA ) beschikbaar voor patiënten.

Kostprijs: € 259 voor 1 mg en € 7767 voor 30 mg, niet terugbetaald op 1 januari 2026

## Homeopathische nieuwigheden

### Ubichinon Compositum®

Het homeopathische geneesmiddel Ubichinon Compositum® (intramusculair, subcutaan of intradermaal) heeft als indicatie “de ondersteuning van het celmetabolisme” (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Voor dit middel is een medisch voorschrift vereist.

Er is op dit ogenblik geen valabele evidentie van de werkzaamheid van homeopathische middelen vergeleken met placebo [zie [Folia november 2010](#) en [Folia januari 2018](#)]. De eisen inzake werkzaamheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan die voor de klassieke geneesmiddelen.

Kostprijs: € 29,95 voor 10 ampullen, niet terugbetaald op 1 januari 2026.

## Nieuwe vormen

### Spascupreel® crème

Het homeopathische geneesmiddel Spascupreel® bestaat nu in de vorm van een crème met als indicatie de behandeling van spierspanning (synthese van de SKP). Spascupreel bestond reeds in orale en injecteerbare vorm voor dezelfde indicatie.

Er is op dit ogenblik geen valabele evidentie van de werkzaamheid van homeopathische middelen vergeleken met placebo [zie [Folia november 2010](#) en [Folia januari 2018](#)]. De eisen inzake werkzaamheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan die voor de klassieke geneesmiddelen.

## Nieuwe sterktes

### mirikizumab 200 mg inj. subcutaan (Omvoh® )

**Mirikizumab voor subcutane toediening** (Omvoh® ) wordt gecommmercialiseerd in een nieuwe sterkte van **200 mg (in een gecombineerde verpakking met 200 mg en 100 mg) voor de behandeling van de ziekte van Crohn** (synthese van de SKP). Door het op de markt brengen van deze nieuwe sterkte wordt het eenvoudiger om de onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn toe te passen met een subcutane toediening van 300 mg (200 mg + 100 mg) ([zie ook Folia juni 2025](#)).<sup>1</sup>

Mirikizumab wordt nu **ook terugbetaald bij de ziekte van Crohn**. Voordien werd het enkel terugbetaald bij colitis ulcerosa.

Kostprijs (voor de vormen die worden gebruikt bij de ziekte van Crohn):

- € 2744,63 voor 3 x 300 mg i.v., terugbetaald in op 1 januari 2026 ([zie voorwaarden en formulieren](#))
- € 972,43 voor 3 x (100 mg s.c. + 200 mg s.c.), terugbetaald in op 1 januari 2026 ([zie voorwaarden en formulieren](#))

### sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 en 200/50 mg (Eplusa®)

De associatie **sofosbuvir + velpatasvir** (Eplusa®, oraal, aflevering in het ziekenhuis) wordt gecommmercialiseerd in de sterktes 150/37,5 mg en 200/50 mg, in de vorm van granulaat voor de behandeling van **chronische hepatitis C bij kinderen** vanaf 3 jaar (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Voor meer informatie over direct werkende antivirale middelen bij de behandeling van chronische hepatitis C, zie [Folia april 2023](#).

- sofosbuvir + velpatasvir 150/37,5 mg: € 3180 voor 28 zakjes, terugbetaald in op 1 januari 2026 ([zie formulieren en voorwaarden](#))
- sofosbuvir + velpatasvir 200/50 mg: € 4240 voor 28 zakjes, terugbetaald in op 1 januari 2026 ([zie formulieren en voorwaarden](#))

## Nieuwe indicaties

### dupilumab (Dupixent®)

**Dupilumab** (Dupixent®, subcutaan) heeft een nieuwe indicatie gekregen voor de behandeling van matige tot ernstige **chronische spontane urticaria** bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar met onvoldoende respons op H1-antihistaminica en die niet eerder een anti-IgE-behandeling kregen (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met onvoldoende respons op de H1-antihistaminica toonden aan dat het toevoegen van dupilumab de symptomen na 24 weken verbeterde ten opzichte van placebo<sup>2</sup>:

- urticaria-activiteitscore: daling van 4-8 punten op een bereik van 0 tot 42<sup>3,4,5</sup>
- pruritus-ernstscore: daling van 2-4 punten op een bereik van 0 tot 21<sup>3,4,5</sup>

Een studie bij patiënten met onvoldoende respons of een contra-indicatie voor omalizumab (anti-IgE) toonde geen voordeel van dupilumab versus placebo.<sup>2</sup>

Voor het veiligheidsprofiel van dupilumab, zie [IL-4/IL-13 inhibitoren](#).

Kostprijs: € 3504,75 voor 6 x 200 of 300 mg, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 januari 2026.

### nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®)

De associatie **nirmatrelvir + ritonavir** (Paxlovid®, oraal) heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor de behandeling van **COVID-19 bij kinderen** vanaf 6 jaar met een gewicht van minstens 20 kg die geen aanvullende zuurstof nodig hebben, maar een verhoogd risico lopen op ernstige COVID (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

De risicofactoren bij kinderen zijn onder andere immunodeficiëntie en chronische longaandoeningen.

Dit is het eerste antivirale middel dat vergund wordt bij kinderen vanaf 6 jaar voor de behandeling van COVID-19, remdesivir is vergund vanaf 12 jaar.

Voor meer informatie over het veiligheidsprofiel, zie [Middelen bij COVID-19](#).

Kostprijs: € 976,67 voor 20 tabletten nirmatrelvir en 10 tabletten ritonavir, niet terugbetaald bij kinderen of adolescenten op 1 januari 2026.

## Terugbetalingen

### Wijzigingen in de terugbetaling

Sinds 1 januari 2026 is het minimumremgeld verhoogd voor bepaalde geneesmiddelen, en zal die gelden voor alle geneesmiddelen, inclusief de geneesmiddelen van categorie a.

De terugbetaling van de hypolipemiërende middelen en de PPI's werd aangepast. Sommige specialiteiten gaan van categorie b naar categorie c.

Voor meer informatie over deze wijzigingen, zie [Folia december 2025](#).

## Beperkte beschikbaarheid

### olanzapine inj. (Zypadhera®)

Sinds 1 januari 2026 mag olanzapine voor injectie (Zypadhera®) opnieuw worden afgeleverd in apotheken opengesteld voor het publiek. De aflevering ervan was al een tijdje beperkt tot ziekenhuisapotheken vanwege de beperkte beschikbaarheid. Aflevering door ziekenhuisapotheken blijft ook mogelijk tot eind januari om de continuïteit van de zorg te garanderen. De huidige voorraden laten deze gecontroleerde versoepeling toe.

De aanbevelingen van het FAGG blijven gelden, o.a.

- voor specialisten: geen nieuwe patiënten opstarten met Zypadhera®,

- voor artsen/apothekers: niet voor meer dan een maand behandeling voorschrijven/afleveren,
- voor patiënten: geen voorraad aanleggen.

Zie de site van het FAGG voor meer informatie.

### 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](#).

#### flufenaminezuur + glycolsalicylaat + mucopolysaccharidepolysulfaat (Mobilisin®)

De associatie flufenaminezuur + glycolsalicylaat + mucopolysaccharidepolysulfaat (Mobilisin®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het was een associatie van anti-inflammatoire middelen voor lokaal gebruik die werd ingezet voor de behandeling van diverse pijnlijke aandoeningen van de spieren, pezen en gewrichten (synthese van de SKP).<sup>1</sup> Is een lokaal anti-inflammatoir middel aangewezen, dan is het beter een anti-inflammatoir middel in monopreparaat te kiezen om het risico op ongewenste effecten te beperken ([zie NSAID's voor lokaal gebruik](#)).

#### folinezuur 350 mg/14 ml oplossing voor injectie (VoriNa®)

Folinezuur als oplossing voor injectie in een dosering van 350 mg/14 ml (VoriNa®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Folinezuur wordt gebruikt om de toxiciteit van cytotoxische behandelingen zoals hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan. Het bestaat nog in andere doseringen ([zie Folinezuur - parenterale toediening](#)).

#### buprenorfine sublinguale tabletten (Subutex®)

Buprenorfine sublinguale tabletten 2 mg en 8 mg (Subutex®) worden niet meer gecommmercialiseerd. Deze specialiteit op basis van buprenorfine werd gebruikt voor de substitutiebehandeling van opioïdafhankelijkheid. Er bestaan alternatieven ([zie Middelen bij opioïdafhankelijkheid](#)), **maar de overschakeling moet gebeuren onder toezicht van een ervaren arts.**

**NB.** De specialiteit op basis van buprenorfine 0,2 mg sublinguale tabletten (Temgesic®) heeft niet de indicatie substitutiebehandeling. Temgesic® 0,2 mg sublinguale tabletten blijven beschikbaar, en hebben als indicatie de behandeling van ernstige pijn.

#### Calmedoron®

De homeopathische specialiteit Calmedoron® wordt niet meer gecommmercialiseerd. Calmedoron® werd zonder bewijs van werkzaamheid gebruikt bij nervositeit en problemen met inslapen.

#### erythromycine 40 mg/ml oplossing voor cutaan gebruik (Erycine®)

Erythromycine 4% oplossing voor cutaan gebruik (Erycine®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er is wel nog de 1% oplossing (Inderm®). Volgens BAPCOC is erythromycine **2%** magistraal een optie voor de behandeling van papulopustuleuze acne wanneer behandeling met lokale antibiotica aangewezen is en geassocieerd met een niet-antibiotisch middel. De eerste keuze van BAPCOC is clindamycine 1% (dat niet meer in de handel is, maar magistraal bereid kan worden in een concentratie van 1,5%). Erythromycine is een tweede keus vanwege de ontwikkeling van resistentie.

#### furosemide harde capsules met verlengde afgifte (Lasix P® )

Furosemide met verlengde afgifte (Lasix P® ) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Voor de behandeling van oedemen en arteriële hypertensie blijft de kortwerkende vorm van 40 mg beschikbaar, die een vergelijkbare diurese veroorzaakt, maar over een kortere duur. Overschakeling op een ander diureticum kan gebeuren in overleg met de cardioloog.

## **moclobemide (Moclobemide Sandoz®)**

Moclobemide (Moclobemide Sandoz®), een monoamineoxidase A-inhibitor (MAOI), wordt niet meer gecommmercialiseerd. Vanwege het veiligheidsprofiel was de plaats van moclobemide in de behandeling van majeure depressie erg beperkt. Voor de aanpak van depressie, zie Antidepressiva.

## **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**

### **acoramidis**

1. Beyontra® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 23 december 2025)

### **mosunetuzumab**

1. Lunsumio® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 23 december 2025)
2. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 6;65(1671):e41-2 doi:10.58347/tml.2023.1671f

### **Ubichinon Compositum®**

1. Ubichinon Compositum® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

### **Spascupreel®**

1. Spascupreel® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

### **mirikizumab**

1. Omvoh® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

### **sofosbuvir + velpatasvir**

1. Eplclusa® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

### **dupilumab**

1. Dupixent® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)
2. Med Lett Drugs Ther. 2025 Jul 7;67(1732):111-2 doi:10.58347/tml.2025.1732d
3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04180488>, geraadpleegd op 2 januari 2026
4. J Allergy Clin Immunol 2024;154:184-94.
5. Dupilumab significantly improves itch and hives in patients with chronic spontaneous urticaria (CUPID study C). Casale, T. et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 133, Issue 6, S2

### **nirmatrelvir + ritonavir**

1. Paxlovid® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

### **flufenaminezuur + glycolsalicylaat + mucopolysacharidepolysulfaat**

1. Mobilisin® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 2 januari 2026)

## Domperidon ter lactatiebevordering: psychiatrische onttrekkingsverschijnselen bij stoppen

**Domperidon wordt soms gebruikt ter bevordering van de lactatie, maar dit wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (offlabelgebruik). De Europese en andere gezondheidsinstanties analyseerden de gevallen van psychiatrische symptomen bij vrouwen die domperidon hadden gebruikt om de lactatie te bevorderen en het middel waren gestopt. Wat betekent dit voor de risico-batenverhouding van domperidon ter lactatiebevordering?**

### Kernboodschappen

- Vrouwen die domperidon gebruiken om de lactatie te bevorderen (offlabelgebruik) en het middel stoppen, kunnen **psychiatrische onttrekkingsverschijnselen** (o.a. angst, agitatie, depressie, slapeloosheid) ervaren. Dit blijkt uit een analyse van spontane meldingen en van case-reports in de literatuur.
- De vrouwen namen domperidon meestal in een hogere dosis en gedurende een langere periode dan wat in de SKP wordt aanbevolen bij de vergunde indicaties.
- **Conclusie van het BCFI:** Gezien niet overtuigend bewezen is dat domperidon de lactatie op klinisch relevante wijze bevordert, is de risico-batenverhouding nog twijfelachtiger dan wat we reeds vermelden in het Repertorium. Eventueel gebruik bij moeders van gehospitaliseerde preterme kinderen moet individueel beoordeeld worden.

Domperidon is een gastroprokineticum met als indicatie in de SKP de behandeling van nausea en braken. Domperidon wordt soms offlabel gebruikt ter bevordering van lactatie (door een antidopaminerg effect stimuleert domperidon de afgifte van prolactine en op die manier de melkproductie).

Verschillende **gezondheidsinstanties** (onder andere het Europese geneesmiddelenbewakingscomité PRAC) analyseerden **de gevallen van onttrekkingsverschijnselen bij vrouwen die domperidon hadden gebruikt om de lactatie te bevorderen en het middel waren gestopt**.

Het ging om **psychiatrische symptomen**, onder andere angst, agitatie, depressie en slapeloosheid. De vrouwen namen domperidon meestal in een hogere dosis (tot 150 mg per dag) en gedurende een langere periode (meerdere weken of zelfs maanden) dan wat in de SKP wordt aanbevolen (SKP: nausea en braken: maximum 30 mg per dag gedurende maximum 1 week). De symptomen traden zowel op na brusks stoppen, als na geleidelijk stoppen. Zeer geleidelijk stoppen was soms nodig om de symptomen volledig te doen verdwijnen.

- De dienst vigilantie van het FAGG analyseerde de documenten van het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC** (NB: de PRAC-documenten zijn niet gepubliceerd). Het PRAC identificeerde in de Europese database **EudraVigilance** 46 meldingen van onttrekkingsverschijnselen na stoppen van domperidon. In 14 van de 46 meldingen was domperidon het enige verdachte geneesmiddel. Alle patiënten vertoonden **psychiatrische symptomen** zoals angst, agitatie, depressie en slapeloosheid. In 10 gevallen werd domperidon gebruikt voor een offlabel-indicatie, zoals stimulatie van de lactatie. Het PRAC analyseerde ook de gevallen **gepubliceerd in de literatuur**, waarbij domperidon werd gebruikt om de lactatie te stimuleren. In al deze gevallen vertoonden de vrouwen psychiatrische onttrekkingsverschijnselen en was domperidon gedurende een lange periode (meerdere weken of maanden) gebruikt, vaak in hoge dosis (tot 150 mg per dag).
- De **Canadese gezondheidsautoriteiten (Health Canada)** hebben eveneens de beschikbare gegevens geanalyseerd. Er werden 9 gevallen van onttrekkingsverschijnselen met psychiatrische symptomen vastgesteld na het abrupt stoppen of geleidelijk verminderen van de dosis domperidon, gebruikt om de lactatie te stimuleren. In alle gevallen was de gebruiksduur langer dan 4 weken, en in 8 van de 9 gevallen was de dagelijkse dosis hoger dan 30 mg.<sup>1</sup>
- De **Amerikaanse Food and Drug Administration** identificeerde 6 gevallen van psychiatrische onttrekkingsverschijnselen na stoppen van domperidon of na verlagen van de dosis ervan, waarbij domperidon werd gebruikt om de lactatie te stimuleren.<sup>2</sup>

Een causaal verband tussen het stoppen van domperidon en het optreden van de onttrekkingsverschijnselen wordt zeer waarschijnlijk geacht.

In al deze gevallen werd domperidon meerdere weken of maanden genomen, terwijl de SKP aanraadt om het niet langer dan één week te nemen. Voor behandelingen tot één week is er geen evidentie dat onttrekkingsverschijnselen optreden.

### Commentaren van het BCFI

- In de **Folia van november 2017** was de conclusie dat bij **moeders van à terme kinderen** de beschikbare studies, gezien hun te geringe kwaliteit, geen uitspraak toelaten over de werkzaamheid van domperidon ter bevordering van de lactatie. Bij **moeders van**

**gehospitaliseerde preterme kinderen** was er enige evidentie dat kortdurend gebruik een beperkte winst geeft (gemiddelde toename van het melkvolume van 100 ml per dag, met belangrijke interindividuele verschillen).

- In 2020 verscheen een **Cochrane review**<sup>3</sup> over lactatiebevordering bij **moeders van niet-gehospitaliseerde à terme kinderen**. Volgens die review verhogen de lactatiebevorderende geneesmiddelen (met inbegrip van domperidon) mogelijk het melkvolume: gemiddelde toename met 64 ml, gemeten op dag 4, 5 of 8 na de geboorte, ten opzichte van placebo of geen behandeling (lage graad van evidentie). Er werd echter geen bewijs gevonden dat moeders die deze middelen gebruiken langer borstvoeding geven, nochtans een relevant eindpunt.
- Lareb, één van onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding, besluit “dat het niet wetenschappelijk bewezen is dat domperidon de melkproductie verhoogt”. Lareb verwijst eveneens naar het risico van onttrekkingsverschijnselen na stoppen of geleidelijk afbouwen van domperidon.
- **Conclusie van het BCFI:** Gezien niet overtuigend bewezen is dat domperidon de lactatie op klinisch relevante wijze bevordert, **is de risico-batenverhouding nog twijfelachtiger** dan wat we reeds vermelden in het Repertorium. Eventueel gebruik bij **moeders van preterme gehospitaliseerde kinderen** moet individueel beoordeeld worden, en er moet rekening gehouden worden met de onzekerheden en met de risico's bij de moeder: psychiatrische onttrekkingsverschijnselen bij stoppen na langdurig gebruik, maar ook QT-verlenging (zie Folia april 2014). In de SKP's worden aanbevolen om domperidon voorzichtig te gebruiken wanneer er risicofactoren voor QT-verlenging aanwezig zijn bij de borstgevoede zuigeling: dit versterkt de aanbeveling om domperidon zo kort mogelijk en in de laagst mogelijke dosis te gebruiken.

## Over welke specialiteiten gaat het ?

- Domperidon: Domperidon(e), Motilium®, Zilium® (zie Repertorium)

## Specifieke bronnen

1 Santé Canada: Summary Safety Review - Domperidone - Assessing the Potential Risk of Psychiatric Withdrawal Events when Used for Lactation Stimulation (laatst gewijzigd op 13/10/2025). Via <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1691692252806#wb-auto-4>

2 FDA: Information about domperidone (12/12/2023). Via <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/information-about-domperidone>

3 Foong SC, Tan ML, Foong WC, Marasco LA, Ho JJ, Ong JH. Oral galactagogues (natural therapies or drugs) for increasing breast milk production in mothers of non-hospitalised term infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD011505. DOI: 10.1002/14651858.CD011505.pub2

### 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.