

## 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.

### AUDITORIUM

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

### NIUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN



#### Nieuwe vormen

- tadalafil (Adcirca®)



#### Nieuwe sterktes

- tirzepatide (Mounjaro®)



#### Stopzettingen van commercialisatie

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

## 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.<sup>1</sup>
- 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*.<sup>1</sup>

### 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 ( $\geq 7\%$  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.<sup>2</sup>
- 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.<sup>3</sup>
- 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.<sup>4</sup> Meer informatie over hoe antidepressiva afbouwen vind je in deFolia 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.

## 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-learning!

## Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2025

### 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<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 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.

### 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).<sup>1</sup>

### 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 gecommmercialiseerd. 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 gecommmercialiseerd. Ze had als indicatie de behandeling van hyperfosfatemie bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

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 gecommmercialiseerd. Nicotine heeft als indicatie de behandeling van nicotineafhankelijkheid, om een vermindering of stoppen van het roken te bekomen (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

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 gecommmercialiseerd. 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

## **Colofon**

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

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

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

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

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.