Helpt een stopbrief om het gebruik van slaapmedicatie te verminderen?

Resultaten van een kwaliteitsverbeterend project in twee huisartsenpraktijken

Auteurs
- **Karen Vansteenkiste** was huisarts-in-opleiding ten tijde van het onderzoek en is nu huisarts;
- **Joke Pauwelyn** is huisarts en verbonden aan de Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent;
- **Sibyl Anthierens** is verbonden aan de Vakgroep Family Medicine en Population Health, UAntwerpen.

Wat is bekend?
- Het informeren van patiënten motiveert om met slaapmedicatie te minderen.
- Een stopbrief zet patiënten ertoe aan om te reflecteren over hun gebruik van slaapmiddelen.

Wat is nieuw?
- Een stopbrief versturen is minder arbeidsintensief dan verwacht.
- Na het ontvangen van een stopbrief kunnen vier op tien patiënten hun slaapmedicatie verminderen of stoppen.

Inleiding

De gezondheidsenquête van Sciensano uit 2018 laat zien dat 12% van de Belgische bevolking boven de vijftien jaar een slaap- of kalmeermiddel gebruikt. Hoewel deze percentages nog te hoog liggen in vergelijking met andere Europese landen, hebben de inspanningen van de afgelopen jaren hun vruchten afgeworpen; in 2008 lag het gebruik immers nog op 14%.[1]

Door de COVID-19-pandemie zijn deze cijfers echter terug drastisch gestegen. Ongeveer 72% van de Belgische bevolking rapporteerde slaapstoornissen tijdens de pandemie. Eén op vijf (21%) van de ondervraagde Belgen vermeldde een slaap- of kalmeermiddel te gebruiken en 42% van deze patiënten gaf aan dat zij opgestart waren met slaap- en/of kalmeermiddelen of hun dosis verhoogden tijdens de COVID-19-pandemie.[2]

Initiatieven om het gebruik van benzodiazepines en aanverwanten te verminderen blijven dus broodnodig. Educatie van arts en patiënt stimuleert de afbouw van benzodiazepines en Z-producten.[3,4] Informeren van de patiënt kan door het versturen van een stopbrief (al dan niet met extra informatie) of door het verstrekken van informatie tijdens een consult.[3,4] Artsen die motivationele gesprekken voeren en korte psychosociale interventies doen, hebben meer kans om hun patiënten te laten afbouwen. Daarnaast is kennis van de niet-medicamenteuze alternatieven en verwijsopties essentieel.[3,5,6]

Vraagstelling

Twee huisartsenpraktijken, De Maalderij en De Dorpspraktijk, merkten op dat hun patiënten nog te vaak slaapmedicatie innamen en wilden hier iets aan doen. Door tijdsgebrek schreven ze vaak routinematig herhalingsvoorschriften voor in plaats van het gesprek aan te gaan over het gebruik van slaapmedicatie.

Dit artikel doet verslag van een kwaliteitsverbeterend project met als doel patiënten te informeren over het chronisch gebruik van slaapmedicatie en hen te motiveren om dit gebruik te verminderen of te stoppen.

Methode

Via interviews werden in een eerste fase van dit kwaliteitsverbeterend project de noden en behoeften van de participerende huisartsen in kaart gebracht.

De interventie bestond in het versturen van een gepersonaliseerde stopbrief met bijbehorende informatiebrochure

informatie kwamen drie overlijdens voor in het eerste trimester, twee waren late sterftes (zes weken tot één jaar postpartum) en twaalf moeders stierven tijdens of kort na het beëindigen van de zwangerschap.
Zeker twee sterftes hebben een duidelijke obstetrische oorzaak en kunnen als directe maternale sterfte worden beschouwd. Elf sterftes zijn als indirect overlijden ingedeeld (een onderliggende aandoening die achteruitgaat).

Besluit

Om maternale sterfte in België op een gestructureerde manier te onderzoeken, zoals onze buurlanden al jaren doen, werd in januari 2021 *The Belgian Analysis system for Maternal Mortality (BAMM)* opgericht. Alle maternale sterftes tot één jaar na het beëindigen van de zwangerschap, ongeacht de zwangerschapsduur of de locatie van de zwangerschap, worden geïncludeerd.
Huisartsen zijn onmisbaar om deze registratie van (late) maternale sterftes zo compleet mogelijk te maken. We moedigen huisartsen aan om via BAMM maternale sterftes te rapporteren en zo de kennis te vergroten over ernstige maternale complicaties in België.

› Vandenberghe G, Benoit K, Daelemans C, Belhomme J, Debiève F, Logghe H, Devlieger R, Clercx A, van den Brempt I, Roelens K. Wat kunnen we leren uit de analyse van maternale sterftes? Eén jaar registratie via het Belgian Analysis system for Maternal Mortality (BAMM). *Huisarts Nu* 2022;51:81-5.
› Correspondentie: Griet.Vandenberghe@uzgent.be

Literatuur

1 MBRRACE-UK. Mothers and babies: reducing risk through audits and confidential enquiries across the UK | NPEU. *https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk*
2 Reason J. Human error: Models and management. *BMJ* 2000;172:377-83.
3 WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM. *https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241548458/en/ (laatst geraadpleegd in januari 2021)*
4 Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, Kurinczuk JJ (eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving lives, improving mothers' care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016-18. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2020.
5 Inpatient maternal sepsis tool. UK Sepsis Trust. *https://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2018/06/Inpatient-maternal-NICE-Final-1107-2.pdf (laatst geraadpleegd in januari 2021)*
6 Nair M, Nelson-Piercy C, Knight M. Indirect maternal deaths: UK and global perspectives. *Obstet Med* 2017;10:10-5.
7 Callister LC, Edwards JE. Sustainable development goals and the ongoing process of reducing maternal mortality. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017;46:e56-e64.
8 Nair M, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Factors associated with maternal death from direct pregnancy complications: a UK national case – control study. *BJOG Int J Obstetr Gynaecol* 2015;122:653-62.
9 Vandenberghe G, Roelens K, Van Leeuw V, Englert Y, Hanssens M, Verstraelen H. The Belgian Obstetric Surveillance System to monitor severe maternal morbidity. *Facts Views Vis Obgyn* 2017;9:181-8.
10 Vandenberghe G, De Blaere M, Van Leeuw V, et al. Nationwide population-based cohort study of uterine rupture in Belgium: results from the Belgian Obstetric Surveillance System. *BMJ Open* 2016;6:e010415.
11 Vandenberghe G, Guisset M, Janssens I, et al. A nationwide population-based cohort study of peripartum hysterectomy and arterial embolisation in Belgium: results from the Belgian Obstetric Surveillance System. *BMJ Open* 2017;7:e016208.
12 Langedock A, Vandenberghe G, Van Leeuw V, Leroy C, Englert Y, Debiève F, et al. Eclampsie in België: resultaten van het Belgian Obstetric Surveillance System. *Gunaïkeia* 2019;24:4.

Registratie van maternale sterfte via BAMM

Een volledige registratie van maternale sterfte is niet mogelijk via vitale statistieken alleen, daarvoor is een rapporteringssysteem zoals BAMM nodig. Huisartsen spelen hierbij een belangrijke rol, omdat zij meer zicht hebben op de sterftes vroeg in de zwangerschap of de late maternale sterfte.

Registratie kan via het Belgian Analysis system for Maternal Mortality (BAMM) op: https://www.b-oss.be/ of via een mailbericht: karolien.benoit@b-oss.be.

BAMM
Belgian Analysis system for Maternal Mortality

en standaard afbouwschema: een schematische voorstelling om tweewekelijks te verminderen met 25% van de oorspronkelijke dosis. De brief werd verstuurd in juni 2020. Indien gewenst, konden patiënten bij hun huisarts op consult komen om een persoonlijk afbouwschema op te stellen aan de hand van de huidige richtlijnen.[7]
Bij het doorlopen van de PCDA-cyclus (Plan, Do, Check, Act) in september 2020 kwam aan het licht dat artsen het nodig vonden om te weten waar hun patiënten zich bevonden in het afbouwproces en welke moeilijkheden ze hierbij ondervonden. Om hieraan tegemoet te komen kregen de geïncludeerde patiënten in november 2020 een vragenlijst toegestuurd waarbij de afbouw bevraagd werd en eventuele verdere hulpvragen in kaart werden gebracht.

Resultaten

Algemene kenmerken

In totaal werden 99 stopbrieven verzonden en 81 van deze patiënten namen deel aan de studie: twee derde was vrouw, bijna alle deelnemers (95%) waren 50-plus.
Tijdens de acht maanden van het kwaliteitsverbeterend project verminderden 32 van de 81 patiënten (39%) hun slaapmedicatie: 14 patiënten stopten volledig en 18 patiënten gedeeltelijk. Vijf patiënten deden een poging om te verminderen, maar namen na enkele maanden terug de initiële dosis *(figuur)*.

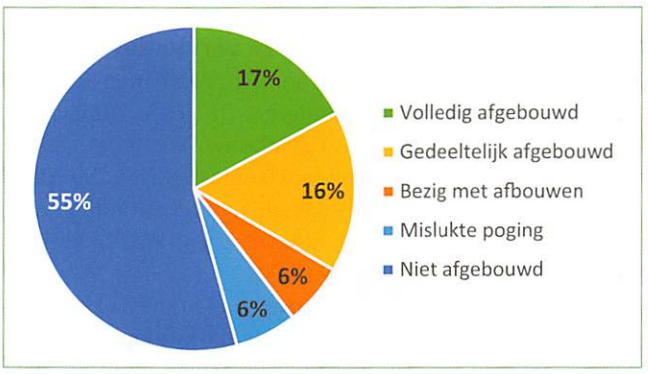
Type benzodiazepine heeft geen invloed

Tussen beide praktijken werd een groot verschil gezien op vlak van algemene afbouw, het type benzodiazepine en afbouw volgens het geslacht. Daaruit kon worden afgeleid dat het type benzodiazepine dat de patiënt innam of het geslacht van de patiënt geen invloed had op het slaagpercentage. Er is dus geen bepaald benzodiazepine dat de voorkeur geniet met het oog op latere afbouw.
Het is mogelijk dat de visie van de patiënten en artsen een impact had op het algemeen slaagpercentage. Daarnaast kan ook de aanwezigheid van de onderzoeker in één van beide praktijken een invloed hebben gehad.

Leeftijd en stressoren hebben wel invloed

De leeftijdsverdeling en de redenen waarom patiënten al dan niet konden afbouwen, waren gelijklopend in beide praktijken. Ongeacht de patiëntenpopulatie of de arts slaagden patiënten tussen de 70 en 79 jaar er opvallend beter in om hun slaapmedicatie te verminderen dan patiënten die jonger of ouder waren.
De meest voorkomende redenen voor het niet slagen, waren stress en het optreden van reboundsymptomen. Stressoren die vaak terugkwamen als reden waardoor de afbouw niet slaagde, waren relationele spanningen en grote verlieservaringen zoals het overlijden van een partner of kind. Bij de jongere populatie was ook het werk een belangrijke factor voor stress en slapeloosheid.

Figuur: Slaagpercentages bij 81 patiënten die hun slaapmedicatie verminderden.



Impact op de deelnemende artsen

De deelnemende artsen hadden niet verwacht dat zoveel patiënten gemotiveerd zouden zijn om hun gebruik te verminderen. Patiënten spraken ook maanden nadien de artsen nog aan op de stopbrief die ze ontvangen hadden, waardoor de arts een mandaat kreeg om het medicatiegebruik te bespreken.
Ondanks het feit dat dit niet de focus was van dit kwaliteitsverbeterend project, gaven de huisartsen ook aan dat ze minder snel benzodiazepines of Z-producten voorschreven bij patiënten met slaapproblemen. Indien slaapmedicatie toch werd opgestart, bespraken ze duidelijk dat dit beperkt in duur zou zijn. Dit praktijkproject maakte huisartsen bewuster dat afbouwen geen evident proces is en dat onnodig opstarten best vermeden wordt.

Bespreking

Bijna de helft bouwt slaapmedicatie af, ondanks corona

Het versturen van een stopbrief aan 81 patiënten met een chronisch gebruik van slaapmedicatie leidde na acht maanden bij 37 patiënten tot een resultaat: 14 waren volledig gestopt, 13 hadden het gebruik verminderd, 5 waren nog in afbouw en 5 waren geminderd, maar namen terug hun oorspronkelijke dosis. Een groot voordeel van het werken met een stopbrief is dat de helft van de patiënten kon afbouwen zonder opgebeld te worden of op consultatie te komen.
Dit opmerkelijke resultaat kwam er tijdens een moeilijke periode voor huisartsen en patiënten. De stopbrieven werden een maand later dan verwacht verzonden, waardoor de patiënten minder tijd hadden om af te bouwen. Daarnaast kwam een aantal patiënten vermoedelijk minder snel naar de praktijk omwille van de lockdownmaatregelen en uit angst om besmet te raken met COVID-19.
Ook voor de artsen was dit een zware periode waardoor ze op sommige momenten wellicht minder energie en tijd hadden om de patiënten te motiveren tot afbouw. Ten slotte

zorgde de pandemie bij veel patiënten voor meer stress en eenzaamheid.

Drempels om slaapmedicatie te verminderen

Vooral oudere patiënten vertoonden geen interesse om hun slaapmedicatie te verminderen. De groep 80-plussers bleek moeilijk te motiveren tot afbouw. Nochtans zijn de voordelen van minder benzodiazepinegebruik bij deze patiënten extra belangrijk, namelijk het voorkomen van valincidenten en vertragen van de cognitieve achteruitgang.[4,5]

Eén patiënte voelde zich erg 'aangevallen' na het ontvangen van de stopbrief en had het gevoel bestempeld te worden als 'verslaafde'. Zij dacht dat de artsen de brief enkel voor haar hadden opgesteld. Ze was bang voor stigmatisering en het niet meer verkrijgen van voorschriften voor de slaapmedicatie. Na een uitgebreid gesprek werd zij gerustgesteld en stond ze zelfs open om deel te nemen aan het project.

Een man van 56 jaar kwam op consultatie na het ontvangen van de stopbrief. Hij wenste zijn medicatie af te bouwen maar zag dit niet goed zitten. Bij een vorige poging had hij namelijk vele nachten wakker gelegen, waardoor hij zijn werk niet meer naar behoren kon uitoefenen. De informatie dat de reboundverschijnselen meestal mild zijn in een langzame afbouw kon hem niet overtuigen. Deze man ontving eerst een alternerend schema gedurende twee weken: één dag de verminderde dosis en de andere dag de 'oude' dosis. Daarna volgden twee weken waarin hij de verlaagde dosis dagelijks innam. Een volgende fase was dan weer twee weken alternerend de nieuwe dosis en een lagere dosis, gevolgd door twee weken de lagere dosis. Uiteindelijk kon hij volledig stoppen met zijn slaapmedicatie. Door alternerend te werken, was de man zeker dat hij op de dagen waarop hij de 'oude' dosis nam, goed zou slapen. Dit nam zijn angst weg om met een afbouwschema aan de slag te gaan.

Huisarts is het belangrijkste aanspreekpunt

Dit praktijkproject leert dat het belangrijk is om patiënten zelf aan te spreken over hun chronisch medicatiegebruik. Patiënten verwachten namelijk dat hun arts het initiatief neemt. Een andere leerpunt is: ga er nooit bij voorbaat van uit dat een patiënt er niet zal in slagen om te verminderen. Daarom is het belangrijk om nauwkeurig na te gaan waar de motivatie van een patiënt zich bevindt op de motivatiecirkel en de stap in de interventie daaraan ook aan te passen. Uit de vragenlijst bij de patiënten bleek eveneens dat de huisarts, naast vrienden en familie, het belangrijkste aanspreekpunt is om hulp te vragen bij de afbouw.

Dankzij het kwaliteitsverbeterproject ontstond een dialoog tussen de artsen en nam de motivatie toe om patiënten aan te spreken op hun gebruik van slaapmedicatie. Het project heeft een grotere kans op slagen indien de artsen met hun vragen terechtkunnen bij één centrale persoon die het project leidt, (bij)stuurt en de nodige informatie aanreikt.

Besluit

Een kwaliteitsverbeterend project rond de afbouw van slaapmedicatie via een stopbrief slaagt erin patiënten te motiveren om een afbouwschema te volgen. Tevens stimuleert het de deelnemende artsen om kritisch te kijken naar hun voorschrijfgedrag.

› Vansteenkiste K, Pauwelyn J, Anthierens S. Helpt een stopbrief om het gebruik van slaapmedicatie te verminderen? Resultaten van een kwaliteitsverbeterend project in twee huisartsenpraktijken. *Huisarts Nu* 2022;51:86-9.

Literatuur

1 Gisle L DS, Demarest S, Van der Heyden J. Geestelijke gezondheid: gezondheidsenquête 2018. Rapportnummer: D/2020/14.440/4. Brussel: Sciensano; 2018. *www.gezondheidsenquete.be*

2 COVID-19-gezondheidsenquête. V. Eerste resultaten. Depot nummer/2020/14.440/95. Brussel: Sciensano. *https://doi.org/10.25608/69j2-hf10*

3 Creupelandt H, Anthierens S, Habraken H, Declercq T, Sirdifield C, Siriwardena AN, et al. Teaching young GPs to cope with psychosocial consultations without prescribing: a durable impact of an e-module on determinants of benzodiazepines prescribing. *BMC Med Educ* 2017;17:259.

4 Aguiluz J, Alvarez M, Pimentel E, Abarca C, Moore P. How to face a patient with benzodiazepine dependence in primary health care? Strategies for withdrawal. *Medwave* 2018;18:e7159.

5 Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines--is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res* 2010;10:321.

6 Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8.

7 Cloetens H, Habraken H, Callens J, Van Gastel A. Aanpak van slaapklachten en insomnia bij volwassenen in de eerste lijn. Antwerpen: Domus Medica; 2018. *https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-slaapklachten-en-insomnie-bij-volwassenen-de-eerste-lijn*

Voorbeeld: Stopbrief slaap- en rustgevende middelen

Geachte meneer/mevrouw,

Wij sturen u deze brief omdat u van ons al meermaals een voorschrift kreeg voor ..... .

Dit geneesmiddel behoort tot de groep van de rustgevende middelen en slaapmiddelen.
Wij maken ons zorgen over het langdurig gebruik van dit geneesmiddel omdat het lichaam eraan went en de werking vermindert. Helaas blijven de ***bijwerkingen*** *wel aanwezig en kunt u door deze medicatie sneller vallen of slaperig zijn overdag waardoor u zich minder kunt concentreren. Daarnaast hebben deze middelen op lange termijn gevolgen op het geheugen en daalt de kwaliteit van de slaap waardoor u meer vermoeid bent.*

Misschien voelt u er iets voor om een poging tot minderen of stoppen van deze medicatie te ondernemen?

Het is belangrijk dat u uw slaapmedicatie ***langzaam afbouwt****. Slaapmedicatie werkt verslavend waardoor u last kunt krijgen van angst, nachtmerries of slapeloosheid indien u plots geen medicatie meer inneemt. Deze klachten kunnen lijken op de klachten waarvoor u de medicatie begon in te nemen maar dit zijn ontwenningsverschijnselen. Om het aantal ontwenningssymptomen te beperken is het belangrijk dat u uw medicatie telkens met bijvoorbeeld een* ***kwart vermindert*** *(zie schema). Ook als u langzaam afbouwt, kunt u nog gevoelens van gespannenheid ervaren of slecht slapen. Probeer dan toch vol te houden; deze klachten zullen spontaan overgaan. Als u eenmaal begonnen bent met minderen, dan bent u misschien wel in staat om helemaal te stoppen. Het blijkt dat veel mensen die erin slagen hun slaapmedicatie te stoppen, zich* ***prettiger en fitter*** *voelen dan toen zij nog slaapmedicatie namen.*

Afbouwschema

Week 1	*U gebruikt de dosis die u altijd nam: 100%*
Week 2 en 3	*U neemt ¾ van de dosis uit week 1 (75%)*
Week 4 en 5	*U neemt ½ van de dosis uit week 1 (50%)*
Week 6 en 7	*U neemt ¼ van de dosis uit week 1 (25%)*
Week 8	*U stopt uw slaapmiddel volledig (0%)*

(Indien u meerdere slaapmiddelen gebruikt, is het belangrijk om één middel per keer af te bouwen. U mag dan zelf (of in overleg met uw arts) kiezen wat u het liefst afbouwt.)

Ik hoop dat deze brief een stimulans voor u is om uw gebruik te verminderen. Graag wil ik u ook uitnodigen op een consultatie. We kunnen u dan ondersteunen bij de afbouw of u helpen bij het opstellen van een afbouwschema.

Met vriendelijke groeten,
#naam arts of praktijk

Voor verdere vragen mag u steeds contact opnemen met uw huisarts.

trulicity®

dulaglutide - injectie 1x/week

	Terugbetalings-categorie	Publieksprijs	Tussenkomst patiënt (indien voldaan wordt aan de terugbetalingscriteria)
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	Af	102,58 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,58 €	0 €

Bereik veel met weinig moeite

Krachtige **doeltreffendheid**[1]

Primaire en secundaire **CV preventie**[2]

Verkozen door 84% van de injectie-naïeve **patiënten** boven semaglutide pen[3]

CV = cardiovasculaire

DIABETES TYPE 2

ESSENTIËLE GEGEVENS VAN DE SKP 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Trulicity 0,75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. Trulicity 1,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. Trulicity 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. Trulicity 4,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Trulicity 0,75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen Elke voorgevulde pen bevat 0,75 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing. Trulicity 1,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen Elke voorgevulde pen bevat 1,5 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing. Trulicity 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen Elke voorgevulde pen bevat 3 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing. Trulicity 4,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen Elke voorgevulde pen bevat 4,5 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing. *geproduceerd in CHO-cellen met DNA- recombinatietechniek. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze oplossing. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** Type 2-diabetes mellitus Trulicity is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties. in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op glykemische controle en cardiovasculaire events, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1. **4.2 Dosering en wijze van toediening** Dosering *Monotherapie* De aanbevolen dosering is 0,75 mg eenmaal per week. *Adjuvante therapie* De aanbevolen dosering is 1,5 mg eenmaal per week. Voor mogelijk kwetsbare populaties kan 0,75 mg eenmaal per week als aanvangsdosering worden overwogen. Voor aanvullende glykemische controle, de dosering van 1,5 mg kan na ten minste 4 weken worden verhoogd tot 3 mg eenmaal per week. de dosering van 3 mg kan na ten minste 4 weken worden verhoogd tot 4,5 mg eenmaal per week. De maximale dosering is 4,5 mg eenmaal per week. Als Trulicity wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met metformine en/of pioglitazon, kan de huidige dosis metformine en/of pioglitazon worden voortgezet. Als Trulicity wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met metformine en/of een natriumglucose-cotransporter 2-remmer (SGLT2-remmer), kan de huidige dosis metformine en/of SGLT2-remmer worden voortgezet. Als het wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met een sulfonylureumderivaat of insuline, kan verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij gebruik van Trulicity hoeven patiënten hun bloedglucose niet zelf te controleren. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met Trulicity is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen. *Gemiste doses* Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk worden toegediend als de tijd tot de volgende geplande dosis minstens 3 dagen (72 uur) is. Als de tijd tot de volgende geplande dosis minder dan 3 dagen (72 uur) is, moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op de geplande dag worden toegediend. In beide gevallen kunnen patiënten hun normale toedieningsschema van eenmaal per week hervatten. *Speciale patiëntengroepen Ouderen* De dosis hoeft niet op basis van leeftijd te worden aangepast (zie rubriek 5.2). *Nierfunctiestoornis* Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <90 tot ≥15 ml/min/1,73 m²) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is zeer beperkte ervaring bij patiënten met nierziekte in het eindstadium (<15 ml/min/1,73 m²), daarom kan Trulicity bij deze populatie niet worden aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2). *Leverfunctiestoornis* Bij patiënten met leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. *Pediatrische patiënten* De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening Trulicity dient subcutaan in de buik, dij of bovenarm te worden toegediend. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend. De dosis kan op elk moment op de dag worden toegediend, met of zonder voedsel. Zo nodig kan de dag van de wekelijkse toediening worden veranderd, zolang de vorige dosis 3 of meer dagen (72 uur) eerder is toegediend. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). **4.8 Bijwerkingen** Samenvatting van het veiligheidsprofiel In de afgeronde initiële fase 2- en fase 3-registratiestudies ter onderbouwing van dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg zijn 4.006 patiënten blootgesteld aan dulaglutide alleen of in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen. De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische studies waren gastro-intestinaal, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Over het algemeen waren deze reacties licht of matig en van voorbijgaande aard. Resultaten uit de studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn met 4949 naar dulaglutide gerandomiseerde patiënten die werden gevolgd gedurende een periode met een mediaan van 5,4 jaar, waren consistent met deze bevindingen. Tabel met overzicht van bijwerkingen De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van beoordeling van de volledige duur van de klinische fase 2- en fase 3-studies, de studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn en van post-marketing meldingen. De bijwerkingen staan in tabel 1 als MedDRA-geprefereerde term per systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende incidentie (zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000 en niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke incidentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties van voorvallen zijn berekend op basis van hun incidentie in de fase 2- en fase 3-registratiestudies. Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen van dulaglutide **Immuunsysteem-aandoeningen Soms** Overgevoeligheid **Zelden** Anafylactische reactie' **Voedings- en stof-wisselingsstoor-nissen Zeer vaak** Hypoglykemie* (bij gebruik in combinatie met insuline, glimepiride, metformine† of metformine plus glimepiride) **Vaak** Hypoglykemie* (bij gebruik als monotherapie of in combinatie met metformine plus pioglitazon) **Soms** Dehydratie **Maagdarmstelsel- aandoeningen Zeer vaak** Misselijkheid, diarree, braken†, buikpijn† **Vaak** Verminderde eetlust, dyspepsie, obstipatie, flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale- refluxziekte, eructatie **Zelden** Acute pancreatitis Vertraagde maaglediging **Niet bekend** Niet-mechanische darm-obstructie **Lever- en galaandoeningen Soms** cholelithiasis, cholecystitis **Huid- en onderhuidaan-doeningen Zelden** Angio-oedeem' **Algemene aandoe-ningen en toedie-ningsplaatsstoor-nissen Vaak** Vermoeidheid **Soms** Reacties op de injectieplaats **Onderzoeken Vaak** Sinustachycardie, eerstegraads atrio-ventriculair blok (AVB) ' Uit post-marketing meldingen *Gedocumenteerde, symptomatische hypoglykemie met bloedglucose ≤ 3,9 mmol/l † Alleen dosis dulaglutide 1,5 mg. Met dulaglutide 0,75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep. Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen *Hypoglykemie* Als dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg werden gebruikt als monotherapie of in combinatie met metformine alleen of metformine en pioglitazon, waren de incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie 5,9 % tot 10,9 % en de frequenties waren 0,14 tot 0,62 voorvallen/patiënt/jaar; er zijn geen episodes van ernstige hypoglykemie gemeld. De incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie als respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide werden gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine waren 39,0 % en 40,3 % en de frequenties waren 1,67 en 1,67 voorvallen/patiënt/jaar. De incidenties van ernstige hypoglykemie waren 0 % en 0,7 %, en de frequenties waren 0,00 en 0,01 voorvallen/patiënt/jaar respectievelijk voor elke dosis. De incidentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie wanneer 1,5 mg dulaglutide werd gebruikt met alleen een sulfonylureumderivaat was 11,3 % en de frequentie was 0,90 voorvallen/patiënt/jaar, en er waren geen gevallen van ernstige hypoglykemie. De incidentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie wanneer dulaglutide 1,5 mg werd gebruikt in combinatie met insuline glargine was 35,3 % en de frequentie was 3,38 voorvallen/patiënt/jaar. De incidentie van ernstige hypoglykemie was 0,7 % en de frequentie was 0,01 voorval/patiënt/jaar. De incidenties wanneer respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide werden gebruikt in combinatie met prandiale insuline waren 85,3 % en 80,0 % en de frequenties waren 35,66 en 31,06 voorvallen/patiënt/jaar. De incidenties van ernstige hypoglykemie waren 2,4 % en 3,4 %, en de frequenties waren 0,05 en 0,06 voorvallen/patiënt/jaar. In een fase 3-studie waarin dulaglutide 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg in combinatie met metformine werden gebruikt, waren t/m week 52 de incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie respectievelijk 3,1 %, 2,4 % en 3,1 % en waren de aantallen 0,07, 0,05 en 0,07 voorvallen/patiënt/ jaar; er werd 1 episode van ernstige hypoglykemie gemeld bij achtereenvolgens dulaglutide 1,5 mg en 4,5 mg. *Bijwerkingen aan het maagdarmstelsel* Cumulatieve melding van bijwerkingen aan het maagdarmstelsel tot 104 weken met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide waren misselijkheid (12,9 % en 21,2 %), diarree (10,7 % en 13,7 %) en braken (6,9 % en 11,5 %). Deze waren over het algemeen licht of matig ernstig met een gemelde piek tijdens de eerste 2 weken van behandeling gevolgd door een snelle afname gedurende de daaropvolgende 4 weken, waarna de frequentie relatief constant bleef. In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van respectievelijk 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg werden tot en met week 52 misselijkheid (14,2 %, 16,1 % en 17,3 %), diarree (7,7 %, 12,0 % en 11,6 %) en braken (6,4 %, 9,1 % en 10,1 %) opgenomen in de cumulatieve rapportage van gastro-intestinale voorvallen. In klinisch-farmacologische, tot 6 weken durende studies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werden de meeste bijwerkingen aan het maagdarmstelsel gemeld tijdens de eerste 2-3 dagen na de aanvangsdosis en namen deze bij volgende doses af. *Acute pancreatitis* De incidentie van acute pancreatitis in fase 2- en 3-registratiestudies was 0,07 % voor dulaglutide tegen 0,14 % voor placebo en 0,19 % voor comparators met of zonder additionele antidiabetische achtergrondtherapie. Acute pancreatitis en pancreatitis zijn ook gemeld na het in de handel brengen. *Pancreasenzymen* Dulaglutide gaat gepaard met gemiddelde toenames ten opzichte van de uitgangswaarde van de pancreasenzymen (lipase en/of pancreatisch amylase) van 11 % tot 21 % (zie rubriek 4.4). In afwezigheid van andere klachten en symptomen van acute pancreatitis zijn verhogingen van de pancreasenzymen alleen niet voorspellend voor acute pancreatitis. *Verhoogde hartslag* Met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide zijn geringe gemiddelde verhogingen van de hartslag van 2 tot 4 slagen per minuut (bpm) en een incidentie van 1,3 % en 1,4 % van sinustachycardie met een gelijktijdige verhoging t.o.v. de uitgangswaarde ≥ 15 bpm waargenomen. In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie sinustachycardie, met een gelijktijdige toename van de hartslag met ≥ 15 bpm vanaf de baseline, respectievelijk 2,6 %, 1,9 % en 2,6 %. Er werden gemiddelde toenames in hartslag waargenomen van 1-4 slagen per minuut (bpm). *Eerstegraads AV-blok/verlengd PR-interval* Met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide zijn geringe gemiddelde verhogingen t.o.v. de uitgangswaarde van het PR-interval van 2 tot 3 msec en een incidentie van 1,5 % en 2,4 % van eerstegraads AV-blok waargenomen. In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie van eerstegraads AV-blok respectievelijk 1,2 %, 3,8 % en 1,7 %. Er werden vanaf de baseline gemiddelde toenames in het PR-interval waargenomen van 3-5 msec. *Immunogeniciteit* In registratiestudies ging behandeling met dulaglutide gepaard met een incidentie van 1,6 % van tijdens de behandeling gevormde antistoffen tegen dulaglutide, wat erop wijst dat de structurele aanpassingen in de GLP-1- en gemodificeerde IgG4-delen van de dulaglutidemolecuul, samen met een hoge homologie met natief GLP-1 en natief IgG4, de kans op een immuunrespons tegen dulaglutide tot een minimum beperken. Patiënten met antistoffen tegen dulaglutide hadden over het algemeen een lage titer en hoewel het aantal patiënten met antistoffen tegen dulaglutide laag was, werd uit bestudering van de fase 3-gegevens geen duidelijke invloed zichtbaar van antistoffen tegen dulaglutide op veranderingen in HbA1c. Geen van de patiënten met systemische overgevoeligheid ontwikkelde antilichamen tegen dulaglutide. *Overgevoeligheid* In de fase 2- en fase 3-registratiestudies is systemische overgevoeligheid (bijvoorbeeld urticaria, oedeem) gemeld bij 0,5 % van de patiënten die dulaglutide kregen. Gevallen van anafylactische reactie zijn zelden gemeld bij gebruik van in de handel gebrachte dulaglutide. *Reacties op de injectieplaats* Bijwerkingen op de injectieplaats zijn gemeld bij 1,9 % van de patiënten die dulaglutide kregen. Mogelijk immuungemedieerde bijwerkingen op de injectieplaats (zoals uitslag, erytheem) zijn gemeld bij 0,7 % van de patiënten en waren over het algemeen licht. *Stopzetting wegens een bijwerking* In studies die 26 weken duurden, was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen 2,6 % (0,75 mg) en 6,1 % (1,5 mg) voor dulaglutide versus 3,7 % voor placebo. Gedurende het gehele onderzoek (tot 104 weken) was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen 5,1 % (0,75 mg) en 8,4 % (1,5 mg) voor dulaglutide. De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting leidden van respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide waren misselijkheid (1,0 %, 1,9 %), diarree (0,5 %, 0,6 %) en braken (0,4 %, 0,6 %), en werden over het algemeen binnen de eerste 4-6 weken gemeld. In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen na 52 weken 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) en 8,5 % (4,5 mg). De meest frequente bijwerkingen die leidden tot discontinuering van respectievelijk 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg waren misselijkheid (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarree (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %) en braken (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %). *Dulaglutidedoseringen van 3 mg en 4,5 mg* Het veiligheidsprofiel bij patiënten, behandeld met eenmaal per week 3 mg en 4,5 mg dulaglutide, is consistent met het hierboven beschreven veiligheidsprofiel voor doseringen dulaglutide van 0,75 mg en 1,5 mg eenmaal per week. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr of Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link voor het formulier : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland. **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 EU/1/14/956/011 EU/1/14/956/012 EU/1/14/956/013 EU/1/14/956/014 EU/1/14/956/015 EU/1/14/956/016 **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014 Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2019 **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 17 juni 2021. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu **AFLEVERINGSWIJZE** Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

1. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Trulicity® is niet geïndiceerd voor gewichtsverlies. Verandering in gewicht was een secundair eindpunt in klinische studies. 2. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. In de REWIND studie was Trulicity® 1,5mg superieur in het reduceren van MACE-3 vergeleken met placebo bij patiënten van ≥ 60 jaar met minstens 2 risicofactoren of ≥ 50 jaar met bestaande CV ziekte, behandeld met standaardbehandeling. 3. 84% van de injectie-naïeve patiënten met diabetes type 2 verkiezen de Trulicity® pen boven de semaglutide pen: Matza LS et al, Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-364. De studie werd alleen in de VS uitgevoerd en gebruikte de door de VS goedgekeurde semaglutide pen met dubbele dosis, die een dosis van 0,25 mg of 0,5 mg kan afgeven. Patiënten in het onderzoek werden getraind om de semaglutide pen in te stellen op de startdosis van 0,25 mg. In België is semaglutide in de handel verkrijgbaar in drie verschillende pennen met unieke dosisniveaus: 0,25 mg, 0,5 mg en 1,0 mg.

Dit materiaal is bestemd voor personen die wettelijk bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren.

PP-DG-BE-0167 – JAN 2022 - V.U.: ELB, Markiesstraat 1/4B, 1000 Brussel.

Lilly