

# Vergelijking van botuline-A-toxine-preparaten voor off-label-indicaties

B.D. van Groen<sup>a</sup> en K.B. Gombert-Handoko<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> Student farmacie, Universiteit Utrecht. Thans projectapotheker, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker-epidemioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

\* Correspondentie: k.b.gombert-handoko@olvg.nl.

## Kernpunten

- Onabotulinum toxine A (Botox), abobotulinum toxine A (Dysport, Azzalure) en incobotulinum toxine A (Xeomin, Bocouture) worden regelmatig off-label gebruikt.
- Bij een overactieve blaas heeft onabotulinum de voorkeur, aangezien dit als enige geregistreerd is voor deze indicatie.
- Onabotulinum en abobotulinum zijn gelijkwaardig bij cervicale dystonie, anale fissuren en hyperhidrose.
- Incobotulinum en onabotulinum zijn gelijkwaardig bij hyperhidrose.
- Bij substitutie van botuline-A-toxine-preparaten is een eenhedenconversie nodig.
- Abobotulinum heeft de laagste apotheekinkoopprijs.

## Inleiding

Botuline A toxine wordt veelvuldig gebruikt voor de behandeling van geregistreerde indicaties als focale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen. Daarnaast wordt het off-label gebruikt voor de behandeling van anale fissuren, overactieve blaas met of zonder urine-incontinentie en overmatig zweten ofwel hyperhidrose. Botuline A toxine is een neurotoxine dat geproduceerd wordt door de anaerobe bacterie *Clostridium botulinum* [1]. Het remt de presynaptische afgifte van acetylcholine in voornamelijk de cholinerge zenuwuiteinden en deze blokkade van de neuromusculaire overdracht belemmert de contractie van gladde en dwarsgestreepte spiervezels [2]. Door het tegengaan van de contractie van de inwendige anale sfincter is botuline A toxine effectief bij de behandeling van anale fissuren, en door remming van contractie van de gladde spieren in de blaaswand is het effectief tegen een overactieve blaas [3]. Botuline A toxine gaat hyperhidrose tegen door zijn invloed op de afferente vezels van het autonome zenuwstelsel van exocrien klierweefsel [3]. Botuline A toxine is het meest potente gif dat momenteel bekend is (LD50 = 0,001 µg/kg). Bij intoxicatie als gevolg van systemische opname geeft botuline A toxine ademhalingsmoeilijkheden met kans op fatale gevolgen door significante spierverslapping [4].

## ABSTRACT

*Comparison of botulinum toxin type A preparations for off-label indications*

### OBJECTIVE

To investigate the differences – based on efficacy, safety and costs – between various botulinum toxin type A drugs in the treatment of anal fissures, overactive bladder (with or without urinary retention) and hyperhidrosis, as well as to investigate the conversion ratio between these drugs.

### DESIGN AND METHODS

Cochrane, PubMed, Medline and EMBASE databases were searched for studies that directly compare efficacy and safety of the various botulinum toxin type A drugs – onabotulinum toxin A (Botox), abobotulinum toxin A (Dysport, Azzalure) and incobotulinum toxin A (Xeomin, Bocouture) – in the treatment of anal fissures, overactive bladder or hyperhidrosis. One meta-analysis was also included with an indirect comparison between onabotulinum and abobotulinum in the treatment of cervical dystonia.

### RESULTS

Onabotulinum and abobotulinum are not significantly different in the treatment of cervical dystonia, anal fissures and hyperhidrosis. For the overactive bladder abobotulinum gives significantly more urinary retention requiring intermittent self-catheterisation than onabotulinum. No significant differences were found between incobotulinum and onabotulinum in the treatment of hyperhidrosis. Onabotulinum and abobotulinum are equivalent in a 1:2.5 ratio. No conversion ratio is needed for substitution of onabotulinum and incobotulinum. Abobotulinum and incobotulinum require a conversion ratio of 3-4:1. Onabotulinum and incobotulinum have comparable prices and are more expensive than abobotulinum.

### CONCLUSION

For an overactive bladder onabotulinum is the first choice. For other off-label indications no differences between onabotulinum, abobotulinum and incobotulinum are found. The botulinum toxin type A drugs are not dose-equivalent and require conversion ratios. In the Netherlands abobotulinum has the lowest price.

van Groen BD, Gombert-Handoko KB. Vergelijking van botuline-A-toxine-preparaten voor off-label-indicaties. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1546.

Er zijn verschillende botuline-A-toxine-preparaten op de markt. Onabotulinum toxine A (Botox), abobotulinum toxine A (Dysport, Azzalure) en incobotulinum toxine A

(Xeomin, Bocouture) zijn de varianten die voor medische indicaties worden gebruikt. Onabotulinum toxine A is hiervan de enige die geregistreerd is voor de overactieve blaas. Deze preparaten kunnen niet zonder meer gesubstitueerd worden omdat de equivalentie van botuline A toxine in de preparaten niet overeenkomt [5-10].

Bij het voorschrijven van een preparaat voor een niet-geregistreerde indicatie is het van belang te weten welk preparaat voor welke toepassing het effectiefst is en de minste bijwerkingen heeft. Tot op heden was er geen duidelijk overzicht beschikbaar van effectiviteit en bijwerkingen van verschillende preparaten bij off-label-indicaties. Het doel van dit onderzoek is om op basis van gepubliceerde literatuur een vergelijking te geven tussen onabotulinum, abobotulinum en incobotulinum (de aanduiding 'toxine A' wordt verder weggelaten), van de conversie van eenheden onderling en van de behandeling van anale fissuren, overactieve blaas met/zonder urine-incontinentie of hyperhidrose. Daarnaast wordt een overzicht van de kosten gegeven.

## Methoden

Voor het verzamelen van literatuur over vergelijkingen van botuline-A-toxine-preparaten zijn de literatuurdatabases Cochrane, PubMed, Medline en EMBASE geraadpleegd. De zoektermen 'botulinum toxin A', 'onabotulinum toxin A', 'abobotulinum toxin A' en 'incobotulinum toxin A' zijn gebruikt in combinatie met de zoektermen 'anal fissure', 'hyperhidrosis' en/of 'overactive bladder'. Van de 77 gevonden studies zijn alleen reviews, meta-analyses en gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken geïnccludeerd, mits die een directe vergelijking weergeven tussen botuline-A-toxine-preparaten bij de behandeling van anale fissuren, overactieve blaas met/zonder urine-incontinentie of hyperhidrose. Na deze selectie zijn vier studies overgebleven [11-14]. Tevens is een meta-analyse geïnccludeerd met een indirecte vergelijking tussen onabotulinum en abobotulinum bij cervicale dystonie, wat een geregistreerde indicatie is [15]. Deze publicatie is opgenomen om uitkomsten te kunnen tonen van studies waarbij een groter cohort is gebruikt dan bij de studies die gedaan zijn voor de niet-geregistreerde indicaties.

## Resultaten

### Eenhedenconversie

Om de mogelijkheid te creëren voor substitutie van de preparaten zijn vele studies uitgevoerd naar de sterkteverhoudingen.

In een niet-systematische review is het bewijs over eenhedenconversie van onabotulinum ten opzichte van abobotulinum bediscussieerd bij de behandeling van spasticiteit, cervicale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen [16]. Hierin is geconcludeerd dat een conversieratio van 1:3 (onabotulinum:abobotulinum) of zelfs lager gebruikt moet worden en dat hogere ratio's leiden tot overdosering van abobotulinum [16]. In een dubbelblinde gerandomiseerde studie naar de behandeling van cervicale dystonie is geconcludeerd dat de conversieratio 1:2,5 (onabotulinum:abobotulinum) hoort te zijn [17]. Op basis van deze studies is gekozen voor een conversieratio van 1:2,5.

In een meta-analyse en in een review is geconcludeerd dat voor onabotulinum:incobotulinum de ratio 1:1 is omdat de eenheden in deze preparaten dezelfde effectiviteit en veiligheid hebben [18, 19].

In een review met 257 patiënten is een conversie van abobotulinum:incobotulinum van 4:1 effectief en veilig gebleken voor cervicale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen [20]. In een eerder genoemde studie is geconcludeerd dat abobotulinum:incobotulinum dezelfde conversie (3:1) heeft als onabotulinum: abobotulinum omdat onabotulinum en incobotulinum equivalent zijn [16].

De discrepantie is te wijten aan het feit dat de studies uitgaan van verschillende doseringen abobotulinum. Daarom is de aanbeveling om te beginnen met een conversiefactor van abobotulinum:incobotulinum van 3:1 en bij uitblijven van effect eventueel te verhogen naar 4:1. In tabel 1 zijn de conversies te vinden die in de literatuur beschreven zijn.

### Cervicale dystonie

In een meta-analyse zijn onabotulinum en abobotulinum vergeleken voor de behandeling van cervicale dystonie, ook wel spasmodische torticollis genoemd [15]. Hierin zijn 13 gerandomiseerde blinde studies geïnccludeerd die onabotulinum (8 studies, 361 patiënten) of abobotulinum (5 studies, 319 patiënten) met placebo vergelijken bij volwassenen met cervicale dystonie.

Er zijn statistisch en klinisch relevante verbeteringen geconstateerd voor beide behandelingen ten opzichte van placebo in objectieve uitkomsten volgens de Tsui-schaal (*odds ratio* [OR] 4,31; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 2,68-6,94), in subjectieve uitkomsten op basis van de mening van de behandelaar en de mening van de patiënt zelf (OR 6,58; BI95 4,55-9,54) en in subjectieve pijnverbetering (OR 11,92; BI95 6,32-22,5). Ook werd geconcludeerd dat de bijwerkingen nekwakke, dysfagie, droge mond, zere keel

**Tabel 1 Eenhedenconversie voor botuline-A-toxine-preparaten**

Preparaat	Onabotulinum toxine A : abobotulinum toxine A	Onabotulinum toxine A : incobotulinum toxine A	Abobotulinum toxine A : incobotulinum toxine A
Conversie	1:2,5 [16]	1:1 [18, 19]	3-4:1 [20]

en schorheid in relatie waren met de dosering. Indirecte vergelijking van de studies gaf geen significant verschil tussen onabotulinum en abobotulinum wat betreft effectiviteit of bijwerkingen.

### Overactieve blaas

In een retrospectief niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek zijn behandelingen van een overactieve blaas met onabotulinum en abobotulinum vergeleken bij 207 patiënten [11]. Patiënten waren gediagnosticeerd met een idiopathische overactieve blaas met of zonder urine-incontinentie. Van de 207 patiënten zijn 101 patiënten behandeld met 200 E onabotulinum en 106 patiënten met 500 of 300 E abobotulinum. De resultaten zijn gebaseerd op het bijhouden van een agenda voor het plas-sen, ICIQ-vragenlijsten (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire), rapportage van globale tevredenheid door de patiënt en de duur van de werkzaamheid.

Er werd geen significant verschil gevonden tussen onabotulinum en abobotulinum in de effectiviteit op basis van de gegevens van de pre- en postoperatieve plasagenda (gegevens van 113 patiënten, Mann-Whitneytoets, geen significant verschil), op basis van verbetering in symptomen – waarbij 81% van de patiënten met onabotulinum en 79% met abobotulinum een verbetering van ‘beter’ of ‘veel beter’ aangaven (gegevens van 179 patiënten, Fisher-exacttoets,  $P = 0,140$ ) – en de ICIQ-scores (gegevens van 82 patiënten, Mann-Whitneytoets,  $P < 0,001$ ). Ook de duur van het effect verschilde niet significant: voor onabotulinum 10,65 maanden en voor abobotulinum 10,87 maanden (ongepaarde t-toets,  $P = 0,827$ ).

Abobotulinum veroorzaakte echter, onafhankelijk van de dosering, significant vaker dan onabotulinum (42% tegen 23%, Fisher-exacttoets,  $P = 0,009$ ) symptomatische urineretentie die leidde tot intermitterende zelfkatheterisatie, die erg belastend kan zijn voor de patiënt. Bij behandeling van een overactieve blaas gaat de voorkeur daarom uit naar onabotulinum.

Een kanttekening die bij deze resultaten gemaakt moet worden, is dat niet van elke patiënt alle toetsinstrumenten beschikbaar waren. Daarbij is alleen voor intermitterende zelfkatheterisatie vergeleken of de verschillende doseringen van abobotulinum invloed hebben gehad op de uitkomsten.

### Anale fissuren

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie met 100 patiënten met chronische anale fissuren zijn 50 patiënten behandeld met 50 E onabotulinum en 50 patiënten met 150 E abobotulinum [12]. Uitgesloten werden patiënten die acute fissuren, fissuren met verschillende pathologie, of eerdere operaties aan de anus hebben gehad. Ook zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding gaven en patiënten die comedicaatie gebruikten die interageert met botuline A toxine, werden uitgesloten. Er is getoetst op effectiviteit

door te meten op succesvolle heling/symptomatische verbetering en de duur van intreden van de werking.

Na twee maanden hadden 46 patiënten met onabotulinum en 47 patiënten met abobotulinum een helingslitteken ( $P = 1,0$ ). Symptomatische verbetering werd gezien bij 4 patiënten met onabotulinum en 3 patiënten met abobotulinum. De duur van intreden van de werking was  $19,1 \pm 3,4$  dagen bij onabotulinum en  $17,2 \pm 4,1$  dagen bij abobotulinum ( $P = 0,01$ ).

Na een maand hadden 11 patiënten met onabotulinum en 8 met abobotulinum ( $P = 0,4$ ) milde flatulentie, die drie weken aanhield maar spontaan verdween. Hieruit kan geconcludeerd worden dat zowel de effectiviteit als de verdraagbaarheid van onabotulinum en abobotulinum gelijk is. Abobotulinum werkt mogelijk wel iets sneller.

### Hyperhidrose

Er is een patiënt-geblindeerde vergelijkende studie gedaan waarbij 8 patiënten behandeld werden met 50 E onabotulinum (rechterhand) en 125 E abobotulinum (linkerhand), die vanaf hun geboorte al ernstige hyperhidrose van de handpalmen hadden en niet reageerden op andere behandelingen [13]. Er was geen significant verschil in de mate van hyperhidrose tussen de twee handpalmen. Patiënten zijn uitgesloten wanneer zij prepuberaal of zwanger waren of borstvoeding gaven. Secundaire hyperhidrose is uitgesloten en systemische comedicaatie mocht geen interactie hebben met botuline A toxine. Er is getest op de ernst van de ziekte, de grootte van het hyperhidrosegebied (uitgedrukt als de *palm sweating area* [PSA]), de kwaliteit van leven en de bijwerkingen.

De werking van abobotulinum trad sneller in dan die van onabotulinum (na drie weken van was de PSA-score [gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie]  $1,4 \pm 0,5$  versus  $2,0 \pm 0,0$ ;  $P < 0,05$ ). Daarna werden nog kleine maar niet-significante verschillen gevonden na 13 weken, 6 en 8 maanden. De snellere werking gaf geen significant voordeel. Alle patiënten meldden een verhoogde kwaliteit van leven, waarin geen significant verschil werd gevonden tussen beide behandelingen.

5 patiënten gaven aan een milde afname in de handgreep in beide handen te hebben, die drie weken aanhield en daarna weer verdween. 2 patiënten gaven aan tintelingen en ‘doofheid’ in beide handen te hebben gedurende drie weken. Er was dus geen verschil in bijwerkingen of effectiviteit, hoewel de werking van abobotulinum sneller intrad dan die van onabotulinum.

Een kanttekening bij deze studie is dat de patiëntengroep erg klein is waardoor de conclusies met voorzichtigheid moeten worden gehanteerd.

Dezelfde opzet als in de voorgaande studie, maar nu dubbelblind uitgevoerd, is gebruikt om onabotulinum en incobotulinum (1:1) te vergelijken op effectiviteit, duur van het effect en bijwerkingen bij hyperhidrose van de handpalm [14]. Hierin zijn 25 patiënten behandeld van wie de

**Tabel 2** Apotheekinkoopprijzen van botuline-A-toxine-preparaten

Onabotulinum toxine A (Botox) [21, 22]		Abobotulinum toxine A (Dysport) [23, 24]		Incobotulinum toxine A (Xeomin) [25, 26]	
–	–	–	–	50 E	€ 118,00
100 E	€ 213,23	300 E	€ 156,54	100 E	€ 202,00
200 E	€ 475,45	500 E	€ 258,83	–	–

Prijzen (exclusief 6% btw) zijn ingedeeld op basis van vergelijkbaarheid na eenhedenconversie.

helft onabotulinum in de rechterhand en incobotulinum in de linkerhand toegediend kreeg en de andere helft andersom. Op basis van de HDSS-score (Hyperhidrosis Disease Severity Scale, waarbij gescoord wordt tussen 0–4 met ernstigst is) is de ernst van de ziekte bepaald en Minor's toets is gebruikt voor het gebied van hyperhidrose. Alle patiënten reageerden op de behandeling (HDSS na 4 maanden vergeleken met 0 maanden:  $P < 0,0001$ ). Na 4 maanden en na 24 maanden is voor beide behandelingen een significant verschil gevonden ten opzichte van de aanvangswaarde maar geen significant verschil tussen beide behandelingen op korte termijn (Minor's toets na 4 maanden:  $P = 0,51$ ) en op lange termijn (Minor's toets na 24 maanden:  $P = 0,58$ ). De pijn na injectie ( $P = 0,88$ ), de verlaging van spierkracht (handgrip) ( $P = 0,69$ ) en de globale tevredenheid ( $P = 0,26$ ) verschilden niet tussen de behandelingen na 4 maanden. Er zijn dus geen significante verschillen tussen onabotulinum en incobotulinum in effectiviteit en bijwerkingen [14].

Bovenstaand onderzoek is het enige vergelijkende onderzoek dat te vinden is over off-label-gebruik van incobotulinum. In de literatuur is geen informatie te vinden over toepassing van incobotulinum-preparaten bij overactieve blaas, urine-incontinentie of anale fissuren.

### Kosteneffectiviteit

In tabel 2 staat een overzicht van de apotheekinkoopprijzen per preparaat [21–26]. Wanneer rekening wordt gehouden met eenhedenconversie, is te zien dat de preparaten met abobotulinum goedkoper zijn dan de preparaten met onabotulinum en incobotulinum. Omdat er geen flacons met 250 E abobotulinum beschikbaar zijn, zijn flacons met 100 E onabotulinum en 300 E abobotulinum met elkaar vergeleken. De prijzen van de preparaten met onabotulinum en incobotulinum zijn vergelijkbaar.

### Beschouwing

Geconcludeerd kan worden dat de conversie van onabotulinum en abobotulinum een ratio van 1:2,5 heeft. Voor de omzetting van onabotulinum naar incobotulinum en andersom is geen conversie nodig. Abobotulinum en incobotulinum hebben een conversieratio van 3:1 en bij uitblijven van het effect kan verhoogd worden naar een conversieratio van 4:1.

Verder zijn in de studies geen significante verschillen gevonden tussen onabotulinum en abobotulinum bij de behandeling van anale fissuren en hyperhidrose. Voor de behandeling van een overactieve blaas gaat de voorkeur uit naar onabotulinum omdat dit geregistreerd is voor deze indicatie en omdat abobotulinum significant vaker dan onabotulinum zorgde voor urineretentie met intermitterende zelfkatheterisatie als gevolg. In de literatuur wordt incobotulinum off-label alleen toegepast bij hyperhidrose en hierbij verschilde het niet significant van onabotulinum.

Bij de vraag voor welk preparaat uiteindelijk wordt gekozen, spelen de kosten een grote rol. Op basis van de apotheekinkoopprijzen zou dan de keuze op abobotulinum vallen.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### Literatuur

- 1 Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord.* 2004 mrt;19 Suppl 8:S129-36.
- 2 Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004 feb 19;350(8):786-99.
- 3 de Maio M. Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autonomic disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 jun;8(6):791-8.
- 4 Seki H, Pellett S, Silhár P, et al. Synthesis/biological evaluation of hydroxamic acids and their prodrugs as inhibitors for Botulinum neurotoxin A light chain. *Bioorg Med Chem.* 2014 feb 1;22(3):1208-17.
- 5 Samenvatting van de productkenmerken Botox. Westport: Allergan Pharmaceuticals Ireland; 1993. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h17379.pdf>. Geraadpleegd 2014 nov 19.
- 6 Samenvatting van de productkenmerken Dysport. Hoofddorp: Ipsen Farmaceutica; 2014. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h110868.pdf>. Geraadpleegd 2014 nov 19.
- 7 Samenvatting van de productkenmerken Azzalure. Wrexham: Ipsen Biopharm; 2014. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h106065.pdf>. Geraadpleegd 2014 nov 19.
- 8 Samenvatting van de productkenmerken Xeomin. Frankfurt/Main: Merz Pharmaceuticals; 2014. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h113961.pdf>. Geraadpleegd 2014 nov 19.
- 9 Samenvatting van de productkenmerken Bocouture. Frankfurt/Main: Merz Pharmaceuticals; 2014. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h107018.pdf>. Geraadpleegd 2014 nov 20.

- 10 Wiltink EH. Botox en Dysport niet zomaar uitwisselbaar. Switchen bij botuline A toxine vergt individuele instelling. *Pharm Weekbl.* 2007 mrt 23;142(12):32-3.
- 11 Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference? *BJU Int.* 2013 jul;112(1):94-9.
- 12 Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F, et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized "Botox vs. Dysport" controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 mrt 15;19(6):695-701.
- 13 El Kahky HM, Diab HM, Aly DG, Farag NM. Efficacy of onabotulinum toxin A (Botox) versus Abobotulinum toxin A (Dysport) using a conversion factor (1 : 2.5) in treatment of primary palmar hyperhidrosis. *Dermatol Res Pract.* 2013;2013:686329.
- 14 Campanati A, Giuliadori K, Martina E, Giuliano A, Ganzetti G, Offidani A. Onabotulinumtoxin type A (Botox®) versus incobotulinumtoxin type A (Xeomin®) in the treatment of focal idiopathic palmar hyperhidrosis: results of a comparative double-blind clinical trial. *J Neural Transm.* 2014 jan;121(1):21-6.
- 15 Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 jan 25;(1):CD003633.
- 16 Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci.* 2013 jul;34(7):1043-8.
- 17 Yun JY, Kim JW, Kim HT, et al. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: a double-blind, randomized study. *Mov Disord.* 2015 feb;30(2):206-13.
- 18 Jandhyala R. Relative potency of incobotulinumtoxinA vs onabotulinumtoxinA a meta-analysis of key evidence. *J Drugs Dermatol.* 2012 jun;11(6):731-6.
- 19 Park J, Lee MS, Harrison AR. Profile of Xeomin® (incobotulinumtoxinA) for the treatment of blepharospasm. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:725-32.
- 20 Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport®) to incobotulinumtoxinA (Xeomin®) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. *J Rehabil Med.* 2015 feb;47(2):183-6.
- 21 Botox injectiepoeder flacon 100E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_837024.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_837024.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.
- 22 Botox injectiepoeder flacon 200E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_2139685.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_2139685.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.
- 23 Dysport injectiepoeder flacon 300E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_2305054.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_2305054.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.
- 24 Dysport injectiepoeder flacon 500E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_840300.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_840300.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.
- 25 Xeomin injectiepoeder flacon 50E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_2412179.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_2412179.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.
- 26 Xeomin injectiepoeder flacon 100E. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. [https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard\\_handelsproducten\\_-\\_2412187.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/G-Standaard_handelsproducten_-_2412187.html). Geraadpleegd 2015 jun 8.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1534

### Suïciderisico bij jongeren blijft hoog na start antidepressiva

Adrienne Faber

Het suïciderisico bij jongeren neemt niet af in de eerste maand van een behandeling met antidepressiva. Dat blijkt uit een retrospectief cohortonderzoek van Termorshuizen e.a.

Om meer te weten te komen over de mogelijke causale relatie tussen antidepressiva en suïcidaal gedrag bij jongeren, koppelden de onderzoekers declaratiegegevens van Achmea aan het doodsoorzakenregister van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Van 66.196 patiënten die in de periode 2006-2011 voor het eerst antidepressiva slikten, waren gegevens beschikbaar. De meeste patiënten waren 25 jaar of ouder (91,5%). Gekeken werd naar het aantal zelfmoordpogingen vóór en tijdens behandeling met antidepressiva.

Jongeren tot 25 jaar liepen in de maand voorafgaand aan de start met antidepressiva het hoogste risico op suïcidaal gedrag (376 pogingen per 10.000 persoonsjaren). Dit risico bleef ongewijzigd in de eerste maand na start van de behan-

deling, maar nam in de maanden daarna geleidelijk af. Daarentegen werd bij de personen vanaf 25 jaar juist een afname gezien van het risico op suïcidaal gedrag meteen na het starten met antidepressiva. Hoewel jongeren het vaakst een suïcidepoging deden, kwam suïcide als doodsoorzaak in de eerste maand na start met antidepressiva het meest voor bij patiënten van 40-60 jaar (53 per 10.000 persoonsjaren tegen 22 per 10.000 persoonsjaren bij jongeren tot 25 jaar).

De resultaten laten zien dat antidepressiva het risico op suïcide verlagen, maar dat ze bij jongeren mogelijk minder effectief zijn in het voorkómen van suïcidaal gedrag.

- Termorshuizen F, Palmes SJ, Heerdink ER. Suicide behavior before and after the start with antidepressants: a high persistent risk in the first month of treatment among the young. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 jul 18. [online prepublicatie]

Faber A. Suïciderisico bij jongeren blijft hoog na start antidepressiva. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1534.