

Depressie: CFTR-regulatoren

Afkorting: omschrijving afkorting

ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

LUM: lumacaftor

CF: cystische fibrose

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder Scale-7

MMRM: mixed models for repeated measures

Datum literatuursearch: 06-08-2024

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er zijn case-reports beschreven van het ontstaan of verergeren van depressieve symptomen bij gebruik van ETI en lumacaftor/ivacaftor. (Spoletini 2022, McKinzie 2017, Godier 2024, Tindell 2020) Klinische studies en postmarketing data laten echter geen significant verhoogd risico op depressie gerelateerde events zien bij gebruik van ETI of beschrijven zelfs een verbetering. (Ramsey 2024) Patiënten met CF hebben twee tot drie keer meer kans op het krijgen van symptomen van depressie en/of angst, vergeleken met mensen uit de normale bevolking. Uit onderzoek is gebleken dat zo'n 10% van adolescenten en 19% van volwassenen met CF-symptomen van depressie ervaren.¹ Een verbetering van de symptomen van de aandoening door behandeling met een CFTR-regulator zou ook juist kunnen zorgen voor een betere kwaliteit van leven en daarmee vermindering van depressieve klachten.

Een subgroep van de patiënten kan wel degelijk last ondervinden van het ontstaan of verergeren van depressieve klachten, zoals in verschillende case-reports is gerapporteerd. Dit is echter geen reden om de gehele groep te onthouden van een mogelijk effectieve behandeling voor CF. Psychosociale zorg is daarnaast al een vast onderdeel van de behandeling rondom CF-patiënten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme waardoor CFTR-regulatoren voor psychiatrische klachten kan zorgen is niet bekend. Een mogelijke verklaring berust op verhoging van chloridetransport over celmembranen door binding aan CFTR-eiwit. Doordat chloride ook een belangrijk ion voor normale neurotransmissie in de hersenen is, bijvoorbeeld voor de neurotransmitter GABA, zou verstoring van deze balans mogelijk kunnen zorgen voor angst- en depressieklachten.² Een andere mogelijke verklaring is directe invloed op serotonine (5-HT_{2A/2C}) receptoren door ELX/TEZ/IVA/LUM. (o.a. Li et al)

ELX/TEZ/IVA is in oktober 2019 in de Verenigde Staten en in juni 2020 in de EU op de markt gekomen. Deze periode was ook de COVID-19 pandemie wereldwijd verspreid, wat op zichzelf bij veel mensen voor een verslechtering van de mentale gezondheid heeft gezorgd. Ondanks de pandemie zijn in studies toch verbeteringen in mentale gezondheid van CF-patiënten waargenomen na start van ELX/TEZ/IVA.

Bij het selecteren van literatuur zijn conference abstracts geëxcludeerd, omdat er bewijs vanuit klinische studies en gepoolde data beschikbaar was. De meeste literatuur wordt ook genoemd in Ramsey et al. waardoor deze review de basis vormt voor dit rapport. De case-reports waarbij wel ontstaan of verergering van depressieve symptomen wordt vermeld zijn waarschijnlijk de aanleiding geweest om de waarschuwing in de SPC op te nemen.

¹ Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1090-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205983. Epub 2014 Sep 21. PMID: 25246663.

² VanElzakker MB, Tillman EM, Yonker LM, Ratai EM, Georgiopoulos AM. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Nov 1;29(6):603-609. doi: 10.1097/MCP.0000000000001014. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37655981; PMCID: PMC10552811.

PICO

P(atient)	Patiënt met depressie
I(ntervention)	CFTR-modulator(en)
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder depressie)
O(utcome)	Invloed op depressie

Zoektermen:

PUBMED:

(depression) AND (ivacaftor OR tezacaftor OR elexacaftor OR lumacaftor)

EMBASE:

'depression'/mj AND ('ivacaftor'/mj OR 'tezacaftor'/mj OR 'elexacaftor'/mj OR 'lumacfactor'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van CFTR-regulatoren op het ontstaan van depressie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Li J, Zelmat Y, Storck W, Laforgue EJ, Yrondi A, Balcerac A, Sommet A, Montastruc F. Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database. <i>J Affect Disord</i>. 2024 Apr 1;350:452-467. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.119. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38244800. Disproportionality analyses using VigiBase®	Resultaten - Er werd een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd naar hoe vaak depressie (exclusief zelfmoord(pogingen)) werd gemeld door arts of apotheker bij volwassenen door het gebruik van verschillende geneesmiddelen van januari 1980 tot december 2022 ten opzichte van het aantal meldingen over andere bijwerkingen. - ELX/TEZ/IVA werd significant geassocieerd met depressie (n=30, ROR 2,99 (2,08-4,29)). - Ook ivacaftor als monotherapie liet deze associatie zien (n=22, ROR 3.53 (2.31-5.39)).
Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, Clifton IJ, Peckham DG. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros</i>. 2022 Nov;21(6):1061-1065. doi: 10.1016/j.jcf.2022.05.001. Epub 2022 May 16. PMID: 35585012. Case series	Resultaten - Onderzoek naar effect van dosisverlaging op basis van chloride-zweettest op optreden/ernst van bijwerkingen van ETI. 266 volwassen CF-patiënten gestart met ETI-behandeling tussen oktober 2019 en oktober 2020. Hierbij waren zowel CFTR-regulator naïeve patiënten als patiënten die switchen van TEZ/IVA of IVA naar ETI (aantallen niet benoemd). 19 (7,1%) rapporteerde een achteruitgang van hun mentale gezondheid door angst, sombere stemming, slapeloosheid en 'brain fog'. Zij werden allemaal doorverwezen voor psychologische behandeling of ondersteuning. 63,1% (n=12/19) had een voorgeschiedenis van angst en/of depressieve klachten. 13, waarvan 9 angst/depressie in voorgeschiedenis, ondergingen uiteindelijk een dosisverlaging van ETI. Daarnaast kregen 6/13 patiënten antidepressiva voorgeschreven. - Na dosisverlaging trad bij 10/13 een snelle verbetering van mentale gezondheid op. In de overige 3 gevallen verdwenen de symptomen pas na staken van de therapie (n=2) of switch terug naar ivacaftor monotherapie (n=1). Effectiviteit van de behandeling werd gevolgd en was bij alle gevallen van dosisverlaging beter dan vóór start met ETI.

	Opmerkingen auteurs - De auteurs stellen de hypothese dat het optreden van de bijwerkingen een gevolg is van de combinatie van een predispositie voor angst/depressie, de aanwezigheid van een pre-morbide mentale aandoening, individuele variatie in ELX metabolisme en verhoogde systemische CFTR expressie. - De meeste patiënten werden voor start ETI behandeld met TEZ/IVA, waardoor het ontstaan van bijwerkingen waarschijnlijk is toe te schrijven aan de introductie van ELX. - Toevoegen van ELX zou kunnen resulteren in een significante stijging van de CFTR-functie of ELX heeft mogelijk serotonerge effecten waardoor de psychiatrische bijwerkingen ontstaan.
McKinzie CJ, Goralski JL, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Prieur MB. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017 Jul;16(4):525-527. doi: 10.1016/j.jcf.2017.05.008. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602538. Case series	Resultaten 5 cases van vrouwelijke, adolescente (12-17 jaar), CF-patiënten waarbij verergering van angst of depressie (binnen 2 weken tot enkele maanden) optrad na start LUM/IVA. 2 patiënten hadden een voorgeschiedenis van depressie (casus 2 en 5). 2 patiënten ervaarden zelfmoordgedachten (casus 1 en 2) en 3 patiënten deden een zelfmoordpoging (casus 3, 4 en 5). - Na staken LUM/IVA rapporteerden 3/5 patiënten een (sterke) verbetering van de psychiatrische symptomen, 1/5 merkte geen verschil en van 1/5 is het effect van staken niet bekend. - Geen van de mannelijke patiënten in het behandelcentrum die LUM/IVA gebruikten (n=17) hadden zelfmoordgedachten/-pogingen. Opmerkingen auteurs - Mogelijk mechanisme van het ontstaan van depressieve symptomen zou expressie van CFTR in de hersenen zijn waarop LUM/IVA ook invloed uitoefent.
Godier E, Kazour F, Gal DL, Gohier B. A Case of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Induced Depressive Symptoms and Suicidal Thoughts. Prim Care Companion CNS Disord. 2024 Mar 28;26(2):23cr03649. doi: 10.4088/PCC.23cr03649. PMID: 38579254. Case report	Resultaten 38-jarige CF-patiënt, man, zonder (zelf/familie) voorgeschiedenis van psychiatrische klachten. - Switch van LUM/IVA (gebruiksduur onbekend) naar ETI+I - Binnen 2 weken na start ETI ontwikkelde hij klachten van angst en agitatie en na/gedurende 6 maanden tevens depressieve klachten. - Nog circa 6 maanden later waren de depressieve klachten verergerd met tevens het optreden van zelfmoordgedachten. - ETI dosering werd gehalveerd waarna genoemde klachten binnen een maand waren verdwenen. Opmerkingen auteurs - Mogelijk mechanisme ontstaan klachten door serotonerge effecten van ivacaftor. - Patiënt had echter al LUM/IVA gebruikt zonder problemen. - Dosisverlaging is mogelijk een optie wanneer psychische symptomen optreden om QoL van verbetering CF-klachten te behouden.
Tindell W, Su A, Oros SM, Rayapati AO, Rakesh G. Trikafta and Psychopathology in Cystic Fibrosis: A Case Report. Psychosomatics. 2020 Nov-Dec;61(6):735-738. doi: 10.1016/j.psym.2020.06.021.	Resultaten 19-jarige CF-patiënt (vrouw) met voorgeschiedenis van psychiatrische klachten (angst, depressie, ADHD). - Binnen 2 weken na start ETI verergerde depressieve klachten en passieve zelfmoordgedachten. - ETI werd gestaakt, maar depressieve symptomen hielden aan. - ETI werd opnieuw gestart tijdens ziekenhuisopname voor CF-exacerbatie.

Epub 2020 Jul 2. PMID: 32763020. Case report	• Na ontslag werd ETI doorgebruikt, maar werden depressie en angstklachten uiteindelijk – na een periode dat het beter ging- nog steeds ervaren ondanks behandeling met diverse antidepressiva. Opmerkingen auteurs • Mogelijk mechanisme ontstaan klachten door serotonerge effecten van ivacaftor (en metabolieten). • Patiënt had al een moeilijke psychosociale situatie voor start ETI, maar er was een duidelijke tijdslijn te zien waarbij dosisverhoging leidde tot verergering van klachten. En verbetering trad op na eerste staken van de therapie.
---	---

Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, Chu C, Volkova N, Ahluwalia N, Waltz D, Tian S, Mall MA. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 1;209(3):299-306. doi: 10.1164/rccm.202308-1525OC. PMID: 37890129; PMCID: PMC10840763. Systematische review	Resultaten • Systematische review naar het optreden van depressieve klachten bij het gebruik van ETI. • Incidentie van depressie gerelateerde AE's in Fase-3 studie: 2.0 per 100 patiëntjaren voor ETI 5.0 per 100 patiëntjaren voor placebo. • Incidentiecijfers uit gepoolde data uit 14 andere klinische studies. Deze studies zijn grotendeels gedaan bij patiënten vanaf 12 jaar en 2 studies zijn uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 6-11 jaar. Depressie gerelateerde AE's: 3.32 per 100 patiëntjaren voor ETI (n=1711, 14 trials) 3.24 per 100 patiëntjaren voor placebo (n=1369, 10 trials) Zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten: 0.08/0.23 per 100 patiëntjaren voor ETI (n=1711, 14 trials) 0.14/0.28 per 100 patiëntjaren voor placebo (n=1369, 10 trials) 11/12 gevallen van zelfmoordpoging/-gedachten in de ETI-groep verbeterden na verdere behandeling met ETI. • Interim-analysis postauthorization safety study. Hiervoor is data uit een Amerikaanse (n=11.651) en Duits (n=1141) register gebruikt gedurende 5 jaar vóór en 2 jaar ná start ETI. ◦ De jaarlijkse verandering in depressie prevalentie na start van ETI was gelijk aan de jaarlijkse verandering in de 5 jaar vóór start ETI in beide landen. • Verschillende observationele studies (n=±740) rapporteerden geen verschil of een verbetering van depressieve symptomen aan de hand van de PHQ-9-scores. Opmerkingen auteurs • In de CF-populatie is sprake van een hoge background incidentie van depressie. • In de literatuurstudie werden verschillende case-reports van depressie of zelfmoord(poging)en gevonden. Hier was echter bij allemaal sprake van confounding door bijvoorbeeld, COVID, familiale geschiedenis van depressie, reeds bestaande mentale klachten/problemen. Opmerkingen SHB

	In 3/14 geïnccludeerde klinische studies was de behandelduur met ETI 4-8 weken wat mogelijk te kort is om het ontstaan van depressieve symptomen te kunnen waarnemen.
Graziano S, Boldrini F, Pellicano GR, Milo F, Majo F, Cristiani L, Montemitro E, Alghisi F, Bella S, Cutrera R, Fiocchi AG, Quittner A, Tabarini P. Longitudinal Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Multidimensional Assessment of Neuropsychological Side Effects and Physical and Mental Health Outcomes in Adolescents and Adults. Chest. 2024 Apr;165(4):800-809. doi: 10.1016/j.chest.2023.10.043. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37925143. Prospectieve longitudinale studie	Resultaten 92 CF-patiënten werden gedurende 6 maanden binnen 1 centrum na start van ETI therapie gevolgd (gemiddelde leeftijd 25,4 jaar ($\pm 9,2$)). 30% van deze groep had al een andere CFTR-regulator in gebruik (27% LUM/IVA, 2% TEZ/IVA en 1% IVA). - Depressieve symptomen werden gemeten mbv PHQ-9 vragenlijst voor start therapie (T0) en na 1 maand (T1), 3 maanden (T2) en 6 maanden (T3). Er werd een significante verbetering in depressieve symptomen gemeten op T1, T2 en T3 t.o.v. T0. Opmerkingen SHB - Gedurende de studieperiode gebruikte geen van de patiënten antidepressiva. Dit impliceert dat er in deze studiepopulatie geen patiënten waren die voor start van de behandeling met ETI al ernstige depressieve klachten hadden. (i.t.t. Zhang et al).
Piehl L, Thalemann R, Lehmann C, Thee S, Röhm J, Syunyaeva Z, Stahl M, Mall MA, Graeber SY. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. Front Pharmacol. 2023 Apr 21;14:1179208. doi: 10.3389/fphar.2023.1179208. PMID: 37153809; PMCID: PMC10160464. Prospectieve, observationele studie	Resultaten 70 CF-patiënten werden gedurende 16 weken na start van therapie met ETI gevolgd om veranderingen in gemoedstoestand te meten (mediane leeftijd 27,9 jaar (22,5-34,1)). - Metingen middels PHQ-9, BDI-FS en GAD-7 vragenlijsten op T0 en 8-16 weken na start van ETI. - Op T0 rapporteerde 81.7% minimale of milde symptomen en 18.3% matige of ernstige symptomen van depressie met een mediane score op PHQ-9 van 4.5 (IQR 2.0–6.8). - Na start ETI daalden PHQ-9 scores significant met 1,0 punt (IQR -3.0 tot 0.3; $p < 0.05$). Daarnaast nam het aantal patiënten met milde en matige symptomen af en het aantal met minimale symptomen toe. Het deel van de patiënten met ernstige symptomen bleef onveranderd. - BDI-FS score was verlaagd van 1,0 (IQR 0.0–2.0) op T0 tot 0.0 (IQR 0.0 to 2.0; $p < 0.05$) na start ETI. - Uit een subgroep-analyse kwam wel een verbetering in depressie en angst symptomen naar voren bij mannen maar niet bij vrouwen. - Er werd een verbetering van depressieve symptomen waargenomen, ondanks dat ETI op de markt kwam gedurende de COVID-pandemie. Opmerkingen auteurs - Een verbeterde slaapkwaliteit heeft mogelijk bijgedragen aan minder depressieve symptomen. 2 patiënten rapporteerde verslechtering van depressieve symptomen (van matig naar ernstig), maar dit kwam waarschijnlijk door andere life-events.
Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. Ther Adv Respir Dis. 2022 Jan-Dec;16:17534666221144211.	Resultaten - Retrospectieve chart-review onder CF-patiënten (n=100). - Geen significante veranderingen waargenomen in depressieve klachten na start van ETI. - Na start ETI werd bij 22% een wijziging in psychiatrische medicatie aangebracht (dosisverhoging, toevoeging/switch

doi: 10.1177/17534666221144211. PMID: 36562554; PMCID: PMC9793010. Retrospective chart review – single center	medicatie). Bij 15% werd geen wijziging in medicatie aangebracht, bij 4% werd de dosering verlaagd of medicatie gestopt en 55% gebruikte helemaal geen psychiatrische medicatie. • 2 patiënten zijn gestopt met ETI door bijwerkingen als insomnia, angst en depressie. Deze patiënten hadden voor start ETI al ernstige depressieve klachten. Opmerkingen auteurs • Factoren die mogelijk hebben bijgedragen aan het ontbreken van een significante verandering in de scores zijn vroege identificatie van symptomen dmv routine screening, toegang tot mentale gezondheidszorg en proactieve en effectieve behandeling van psychiatrische symptomen. • Mogelijk wordt het effect van ETI op depressie en angst niet gezien door het aanpassen en starten van antidepressieve geneesmiddelen.
Nguyen M, MacDiarmid P, Tanzler A, Dagenais R, Bevanda C, Quon BS. Assessing the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on anxiety & depression symptom scores in adults with Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros. 2024 Jul 20:S1569-1993(24)00793-8. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.008. Epub ahead of print. PMID: 39034264. Database onderzoek	Resultaten • Database onderzoek onder 100 CF-patiënten met zelfgerapporteerde scores op GAD-7 en PHQ-9 als onderdeel van geprotocolleerde zorg rondom ETI-behandeling. Gemiddelde leeftijd was 35 jaar (27-45). • 25% van cohort had eerder een CFTR-regulator gebruikt. • Scores werden bepaald op baseline, na 6 maanden (n=100) en na 12 maanden (n=90). • 30% van de patiënten had een klinisch significante verbetering van depressieve symptomen na 6 maanden en 10% rapporteerde een verslechtering van depressieve symptomen. Dit bleef hetzelfde na 12 maanden. • Sommige patiënten die een verbetering rapporteerden hadden dosisreductie van ETI ondergaan of waren gestart met een antidepressivum. Door het labelen van deze patiënten als 'verslechterde depressieve symptomen' was er sprake van 17% in plaats van 10% verslechtering van depressieve symptomen. Opmerkingen auteurs • Er was geen verandering in het deel van de patiënten met milde tot ernstige symptomen (15-20%); dit percentage is wel 2-3x hoger dan in de normale populatie, maar vergelijkbaar voor CF-patiënten.
Sakon C, Vogt H, Brown CD, Tillman EM. A survey assessing the impact of COVID-19 and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on both physical and mental health in adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2023 Mar;58(3):662-664. doi: 10.1002/ppul.26260. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36482831. Vragenlijst onderzoek Letter to the editor	Resultaten • Vragenlijst onderzoek onder 82 CF-patiënten (gemiddelde leeftijd 28 ± 11 jaar) met zelfgerapporteerde veranderingen in mentale en fysieke gezondheid mogelijk toe te schrijven aan COVID-19 pandemie of start ETI. • 9% van respondenten rapporteerde dat ETI had bijgedragen aan <i>verergering</i> van hun angst/depressie. • 23% van respondenten rapporteerde dat ETI had bijgedragen aan een <i>verbetering</i> van hun mentale gezondheid. • PHQ9 score verbeterde met -1.11 (range van -22 tot 14) bij 56 patiënten na 3-6 maanden behandelen met ETI. Opmerkingen auteurs • Survey bestond slechts uit 8 vragen waarvan 3 vragen omtrent mentale gezondheid en ETI gebruik. PHQ-9 en GAD-7 scores waren niet (voor alle patiënten) beschikbaar.

Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, Prieur B, Burgel PR. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. <i>Respir Med Res</i>. 2021 Nov;80:100829. doi: 10.1016/j.resmer.2021.100829. Epub 2021 May 17. PMID: 34091202. Vragenlijst onderzoek - online	Resultaten - Online vragenlijsten afgenomen onder Franse CF-patiënten vanaf 12 jaar die behandeld werden met ETI. Sommige patiënten hadden eerder LUM/IVA gebruikt; aantallen worden echter niet genoemd. 101 respondenten met een mediane leeftijd van 35 [28–41] jaar. 3% was <18 jaar. Het merendeel van de respondenten (66%) gebruikte ETI 3-6 maanden (mediane duur 4,3 [3.0-5.6] maanden). - De meeste patiënten rapporteerde een verbetering van depressie t.o.v. voor start van behandeling met ETI. Er wordt echter geen percentage gegeven. Opmerkingen SHB: - De auteurs vermelden dat de kans op response bias klein is, omdat er relatieve homogeniteit in de gegeven antwoorden is gezien. Echter zal er bij vragenlijsten altijd een vorm van response bias zijn wat bij het uitvragen van depressieve klachten mogelijk nog sterker is dan andere (hardere) eindpunten.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF) - Psychosociale zorg bij CF. 28-10-2019.	Onderzoek toont aan dat depressie en vooral angst verhoogd zijn bij patiënten met CF en bij ouders van kinderen met CF. De gevonden verhoogde scores waren twee tot drie keer de gerapporteerde waarden vergeleken met de normale bevolking. Psychosociale zorg bij CF omvat; preventie, screening, advies en behandeling. De bijwerkingen van CFTR-modulatoren die door patiënten worden ervaren zijn met name benauwdheid/drukkend gevoel op de borst en gastro-intestinale bijwerkingen en leiden slechts in een klein deel van de patiënten tot stoppen met de behandeling.
NHG- standaard Depressie. Laatste aanpassing: januari 2024.	Geen relevante informatie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). 15/05/2024.*	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring voor zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

* SPC's van ivacaftor, lumacaftor en tezacaftor/ivacaftor vermelden hetzelfde.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	8 november 2024