



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022042437

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 29 november 2022
Betreft GVS-advies doxylaminesuccinaat-pyridoxinehydrochloride (Xonvea®)

Onze referentie
2022042437

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 3 mei 2022 (CIBG-22-03786) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid. De aanbevolen startdosering is twee tabletten voor het slapengaan. Als deze dosis de symptomen de volgende dag adequaat beheerst, kan de patiënt voor het slapengaan twee tabletten blijven innemen. Op geleide van de symptomen kan de dosering worden verhoogd tot vier tabletten per dag.

De registratiehouder vraagt opname aan van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling

Conclusie therapeutische waarde

De behandeling met doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride bij bovengenoemde indicatie is onderzocht in een gerandomiseerd dubbelblinde placebogecontroleerde studie. De resultaten uit deze studie laten zien dat doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride ten opzichte van placebo na 15 dagen behandeling waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op de relevante uitkomstmaten. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door haar Wetenschappelijke Adviesraad, geconcludeerd dat doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride *niet* voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid.

De beschikbare data, hoewel toereikend voor marktregistratie, laten geen klinisch relevant verschil zien en daarmee is er geen positief oordeel over opname in het verzekerde pakket.

Context van de beoordeling

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride is op dit moment nog niet opgenomen in Nederlandse richtlijnen. Door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) wordt meclozine/pyridoxine (Emesafene®) als eerstelijnsbehandeling voor ernstige zwangerschapsmisselijkheid en -braken ingezet, maar dit is niet opgenomen in de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Op dit moment is meclozine/pyridoxine het enige geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS voor zwangerschapsmisselijkheid- en braken en dat dus vergoed wordt voor deze indicatie. Meclozine monotherapie is enkel beschikbaar als zelfzorggeneesmiddel.

Uit de beoordeling, waarin een indirecte vergelijking is gemaakt tussen doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride en meclozine/pyridoxine is gebleken dat ook van meclozine/pyridoxine niet is bewezen dat het een klinisch relevant effect heeft op relevante uitkomstmaten.

Advies over opname in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut om doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride niet op te nemen in het GVS. Daarnaast adviseert het Zorginstituut om meclozine/pyridoxine voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap niet meer aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Emesafene voor die indicatie niet langer op te nemen in het GVS. Daarom adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde van toepassing te laten zijn:

Voorwaarde meclozine/pyridoxine

uitsluitend voor een verzekerde waarbij het geneesmiddel zal worden ingezet voor behandeling van misselijkheid en braken na operaties of na röntgenstraling.

Volgens de GIPdatabank gebruikten in het jaar 2021 32.607 verzekerden Emesafene. Het Zorginstituut heeft berekend dat naar schatting 73% van de gebruikers het middel gebruikte tegen misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap (bijna 24.000 vrouwen). De totale uitgaven voor Emesafene bedroegen naar schatting € 1.442.000.

Een negatieve beoordeling van het Zorginstituut hoeft niet te betekenen dat doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride niet beschikbaar is voor zwangere vrouwen. Het is op recept nog steeds verkrijgbaar bij de apotheek maar zal zelf betaald moeten worden. Dit zal gaan om ongeveer € 15 - € 45 per behandeling.

Toekomstige ontwikkelingen

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride en meclozine/pyridoxine opnieuw te overwegen wanneer niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 november 2022

Onze referentie
2022042437



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport
doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride
(Xonvea®) bij de behandeling van
misselijkheid en braken tijdens de
zwangerschap bij vrouwen die niet reageren
op een conservatief beleid

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 8 november 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021022519
Volgnummer	2022014123
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 24

3.6 Toepasbaarheid 24

3.7 Gebruiksgemak 26

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 28

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

5.1 Oud advies 29

5.2 Nieuw advies 29

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DOX/PYR	Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride
EMA	European Medicine Agency
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCG	Humaan choriongonadotrofine
HR	Hazard ratio
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PUQE	Pregnancy unique quantification of emesis
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
UKPAR	United Kingdom public assessment report

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) bij de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid. Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride is daarbij vergeleken met meclozine en meclozine/pyridoxine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling met doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride bij zwangere vrouwen met misselijkheid en braken die niet reageren op een conservatief beleid is onderzocht in een gerandomiseerd dubbelblinde placebogecontroleerde studie (Koren et al. 2010). De resultaten uit deze studie laten zien dat doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride ten opzichte van placebo na 15 dagen behandeling waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op de PUQE-score en de kwaliteit van leven. Vanwege de grote verschillen in studieopzet en uitkomstmaten was het niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken met meclozine en meclozine/pyridoxine. Het is daarom onbekend wat het verschil in effect tussen doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride, meclozine en meclozine/pyridoxine is.

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride heeft een acceptabel veiligheidsprofiel en wordt goed getolereerd door patiënten. Ook waren er weinig patiënten die de behandeling stakten vanwege ongunstige effecten.

Aangezien er in de klinische studie geen klinisch relevant effect werd gevonden op de PUQE-score en de kwaliteit van leven vergeleken met placebo en een directe vergelijking met meclozine ontbreekt, kan het Zorginstituut op dit moment geen positief advies geven voor doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride bij deze indicatie.

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 oktober 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam:</i>	Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®)
<i>Toedieningsvorm:</i>	Maagsapresistente tablet
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i>	Xonvea® is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid.
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van meclozine.
<i>Doseringsadvies^[1]:</i>	<p>De aanbevolen startdoserings is twee tabletten voor het slapengaan (dag 1). Als deze dosis de symptomen de volgende dag adequaat beheerst, kan de patiënt voor het slapengaan twee tabletten blijven innemen. Indien de symptomen echter aanhouden tot de middag van dag 2, moet de patiënt de gebruikelijke dosering van twee tabletten voor het slapengaan voortzetten (dag 2) en op dag 3 drie tabletten innemen ('s ochtends één tablet en twee tabletten voor het slapengaan). Als deze drie tabletten de symptomen niet goed onderdrukken op dag 3, kan de patiënt vanaf dag 4 vier tabletten innemen ('s ochtends één tablet, één tablet halverwege de middag en twee tabletten voor het slapengaan).</p> <p>De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is vier tabletten (één 's ochtends, één halverwege de middag en twee voor het slapengaan).</p> <p>Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) moet als een dagelijks recept worden ingenomen en niet op basis van behoefte. De noodzaak om doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) te blijven geven moet worden herbeoordeeld naarmate de zwangerschap vordert.</p>
<i>Samenstelling^[1]:</i>	Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg doxylaminesuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride.
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i>	<p>Het combinatieproduct Xonvea® biedt de werking van twee niet-verwante verbindingen. Doxylaminesuccinaat (een antihistaminicum) en pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) hebben een anti-misselijkheid en anti-emetische werking.</p> <p>Doxylaminesuccinaat, een ethanolamine, is een eerste-generatie antihistamine. Het passeert de bloed-hersenbarrière en oefent een anti-emetische werking uit door selectief te binden aan H1-receptoren in de</p>

	<p>hersenen.</p> <p>Pyridoxinehydrochloride, een in water oplosbare vitamine, wordt omgezet in pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal 5'-fosfaat en pyridoxamine 5'-fosfaat. Hoewel pyridoxal 5'-fosfaat het belangrijkste actieve anti-emetische metaboliet is, dragen de andere metabolieten ook bij tot de biologische activiteit.</p> <p>Het werkingsmechanisme van de combinatie van doxylaminesuccinaat en pyridoxinehydrochloride voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.</p>
<i>Bijzonderheden:</i>	<p>Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) is in 2019 geregistreerd via een gedecentraliseerde procedure met het Verenigd Koninkrijk als Reference Member State (RMS).</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Misselijkheid en braken (emesis gravidarum) komt bij veel zwangere vrouwen in het eerste trimester van hun zwangerschap voor. De symptomen van zwangerschapsmisselijkheid beginnen vaak bij een zwangerschapsduur van vier tot acht weken en rond de 20^e week van de zwangerschap zijn de klachten meestal geheel verdwenen.^[2]

Het klinisch beloop van zwangerschapsmisselijkheid en –braken hangt mogelijk samen met de verandering in de bloedspiegel van het zwangerschapshormoon humaan choriongonadotrofine (HCG). De spiegel van het zwangerschapshormoon stijgt gedurende de eerste weken van de zwangerschap en neemt af rond de 10^e week van de zwangerschap en is rond de 16^e week van de zwangerschap sterk gedaald. Er wordt vermoed dat misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap het gevolg zijn van een combinatie van biologische, fysiologische, psychologische en sociaal-culturele factoren. De mate en de ernst van zwangerschapsmisselijkheid en -braken varieert daarom van vrouw tot vrouw.^[2]

Bij klachten van misselijkheid en braken die beginnen na het eerste trimester van de zwangerschap of die aanhouden na de 20^e week van de zwangerschap is er vaak sprake van een achterliggende somatische oorzaak.^[2]

1.2.2

Symptomen en ernst

Vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid hebben vaak last van episodes van misselijkheid en/of overgeven, gevoeligheid voor beweging, gevoeligheid voor geuren, een veranderde smaak, vermoeidheid, brandend maagzuur, refluxklachten, sterk verlangen naar en/of sterke aversie voor bepaalde soorten voedsel en een gevoeliger kokhalsreflex.^[3]

De ernst van zwangerschapsmisselijkheid en –braken verschilt van vrouw tot vrouw. Sommige vrouwen hebben nauwelijks klachten en de meeste vrouwen redden het zonder medische behandeling. De ernst van zwangerschapsmisselijkheid en –braken varieert van mild tot ernstig en verdwijnt meestal na de 20^e week van de zwangerschap. Hyperemesis gravidarum is de ernstigste vorm van zwangerschapsmisselijkheid en –braken en zwangere vrouwen met deze vorm

worden altijd doorverwezen naar de tweede lijn.^[2-4]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Naar schatting 50 tot 85% van de zwangere vrouwen heeft last van zwangerschapsmisselijkheid en/of –braken^[2]. Het is onbekend hoeveel zwangere vrouwen in Nederland een anti-emeticum gebruiken. Een Franse studie liet zien dat in 2017 ongeveer 21% van de zwangere vrouwen een anti-emeticum kreeg voorgeschreven^[5].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De enige beschikbare Nederlandse richtlijn waarin de behandeling van zwangerschapsmisselijkheid en –braken wordt beschreven, is op dit moment de NHG-standaard 'Zwangerschap en kraamperiode' uit 2012^[4]. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) hebben op dit moment nog geen eigen richtlijnen voor de behandeling van zwangerschapsmisselijkheid en –braken^[2, 3].

In de NHG-standaard wordt geadviseerd om te starten met een conservatief beleid met dieet- en leefstijladviezen zoals kleinere maaltijden en voldoende rust om de klachten te verminderen. Bij aanhoudende matige klachten wordt gember geadviseerd als zelfzorgmiddel. Indien dit onvoldoende werkt en er sprake is van ernstige hinder kan er besloten worden om over te gaan op een medicamenteuze behandeling. Bij de medicamenteuze behandeling is meclozine het eerste keus geneesmiddel. Metoclopramide is het tweede keus geneesmiddel, omdat bij langduriger gebruik extrapiramidale bijwerkingen worden gezien. Beide geneesmiddelen worden off-label voorgeschreven. Meclozine in combinatie met pyridoxine (vitamine B6) (Emesafene®), het enige geneesmiddel dat tot op heden was geregistreerd voor zwangerschapsmisselijkheid en braken, wordt in de NHG-standaard niet aangeraden. Volgens de NHG-standaard is er op dit moment onvoldoende bewijs dat vitamine B6 bijdraagt aan het verminderen van de misselijkheid en in hogere doseringen en bij langdurig gebruik is vitamine B6 daarnaast ook geassocieerd met convulsies bij het ongeboren kind.^[4]

De dagelijkse dosis van pyridoxine in het combinatiepreparaat doxylaminesuccinaat en pyridoxinehydrochloride is lager dan in het combinatiepreparaat met meclozine en pyridoxine. Om die reden verwacht het Lareb dat er een geringer risico is op neuropathie bij de moeder en convulsies bij het ongeboren kind.^[6]

De NVOG heeft tijdens de consultatie aangegeven dat voor de behandeling van ernstige zwangerschapsmisselijkheid en –braken meclozine/pyridoxine wordt ingezet als gebruikelijke behandeling. Dit is op dit moment het enige geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS voor zwangerschapsmisselijkheid- en braken en dat dus vergoed wordt voor deze indicatie. Meclozine monotherapie is enkel beschikbaar als zelfzorggeneesmiddel.

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride is op dit moment nog niet opgenomen in de NHG-standaard. Ook meclozine/pyridoxine is niet opgenomen in de NHG-standaard maar wordt door de NVOG als eerstelijnsbehandeling voor ernstige zwangerschapsmisselijkheid en -braken ingezet. Aangezien doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride geregistreerd is voor de eerstelijnsbehandeling bij zwangerschapsmisselijkheid en –braken wanneer niet is gereageerd op een conservatief beleid, zal het dezelfde plaats in de behandeling hebben als meclozine en meclozine/pyridoxine. Om die reden worden meclozine en meclozine/pyridoxine gezien als vergelijkende behandelingen bij deze beoordeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid vergeleken met meclozine en meclozine/pyridoxine?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en -braken die niet reageren op een conservatief beleid.
Interventie	Doxylaminesuccinaat 10 mg /pyridoxinehydrochloride 10 mg (2 tot maximaal 4 tabletten per dag)
Controle-interventie	Meclozine 12,5 mg (1-2 maal per dag) Meclozine 12,5 /pyridoxine 25 mg (1 tot maximaal 4 tabletten of zepillen per dag)
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten <ul style="list-style-type: none">Verandering in de ernst van misselijkheid en braken (De Pregnancy unique quantification of emesis (PUQE) score of de Rhodes Index of Nausea, Vomiting and Retching)Kwaliteit van leven (Globale welzijnsscore in de PUQE-vragenlijst) Ongunstige effecten <ul style="list-style-type: none">Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effectenStakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	14 dagen
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

Pregnancy unique quantification of emesis (PUQE) score [cruciaal]

In de studies van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride werd gebruik gemaakt van de PUQE-vragenlijst voor het meten van de ernst van misselijkheid en braken. De PUQE-score wordt ook door de beroepsgroep gezien als cruciale uitkomstmaat. De PUQE-vragenlijst is een gevalideerde vragenlijst voor zwangerschapsmisselijkheid en -braken. In deze vragenlijst wordt gemeten hoe vaak de patiënt last had van misselijkheid en braken gedurende de afgelopen 24 uur. Er worden 3 vragen beantwoord en hieruit volgt een score van 3 tot 15. Een score van 3 tot 6 wordt beschouwd als mild, 7 tot 12 als matig en hoger dan 12 als ernstig.^[2, 7-9]

Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld.

Kwaliteit van leven [cruciaal]

De kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. In de studies van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de PUQE-vragenlijst waarin een globale beoordeling van het welzijn van de patiënt werd gemaakt. Het globale welzijn van de patiënt werd gemeten op een schaal van 0 tot 10 waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven.^[2, 8, 9]

Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld.

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'het percentage stakers wegens ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride en meclozine bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de United Kingdom Public Assessment Report (UKPAR) van de Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Direct vergelijkende studies van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride versus meclozine bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken die niet reageren op een conservatief beleid.

Indien er geen direct vergelijkende studies werden gevonden is voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- (Netwerk) meta-analyses met doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride en meclozine bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken die niet reageren op een conservatief beleid.

Wanneer er geen meta-analyses beschikbaar waren is er voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- Gerandomiseerde studies bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken die niet reageren op een conservatief beleid die werden behandeld met doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride of meclozine en die gebruikt konden worden voor een indirecte vergelijking.

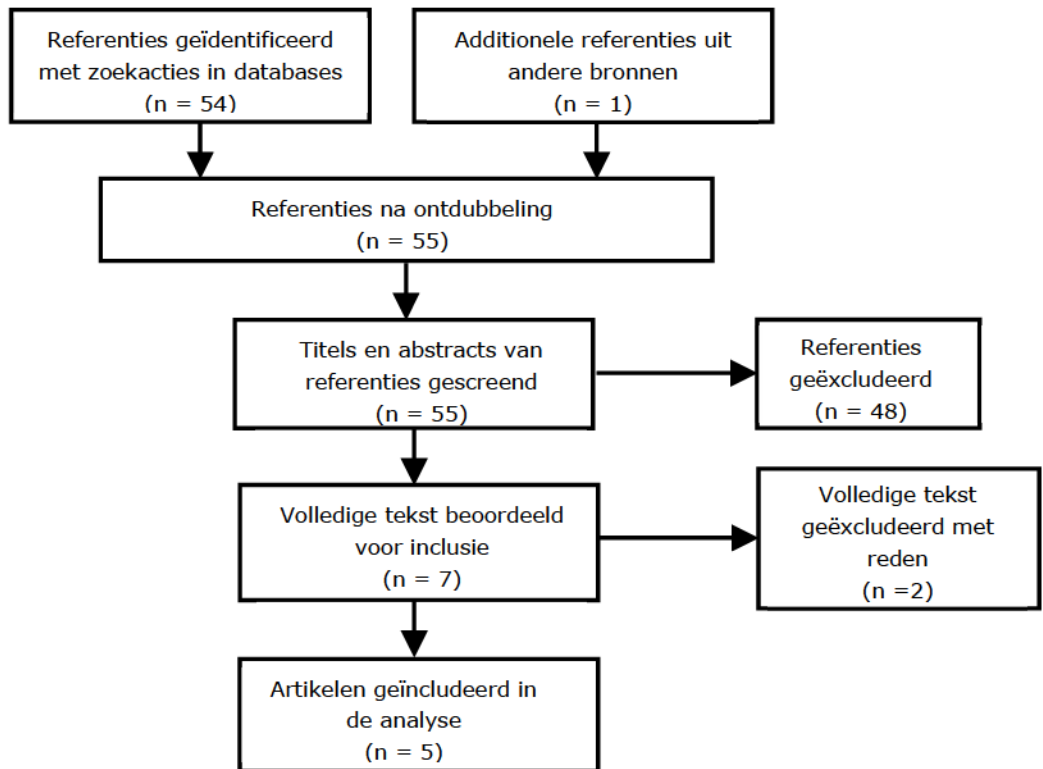
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 55 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er waren geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er was één RCT (Koren et al. 2010) voor doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (vanaf nu DOX/PYR) beschikbaar die voldeed aan de inclusiecriteria. Voor meclizine was er één RCT beschikbaar, maar deze voldeed niet aan de PICO en was van zeer lage kwaliteit met een groot risico op bias. Aangezien dit de enige studie is die beschikbaar was voor meclizine en meclizine/pyridoxine is besloten om deze studie ondanks alle beperkingen mee te nemen als ondersteunend bewijs. Aangezien een goede vergelijking met meclizine niet mogelijk is, heeft het Zorginstituut besloten om voor de GRADE beoordeling de placeboarm te gebruiken uit de studie van Koren et al. 2010. Daarnaast worden de indirecte vergelijking met meclizine wel beschreven onder het kopje overige overwegingen.

Koren et al. 2010^[7, 10-12]

De studie van Koren et al. 2010 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie. In deze studie werd de effectiviteit en

veiligheid van DOX/PYR vergeleken met placebo bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken die niet hadden gereageerd op een conservatief beleid. Patiënten waren 18 jaar en ouder, hadden een PUQE-score van minstens 6 en hadden niet gereageerd op een conservatief beleid dat bestond uit dieet- en leefstijladviezen. De vrouwen moesten bij inclusie een zwangerschapsduur tussen de 7 en 14 weken hebben. Vrouwen die andere anti-emetica gebruikten, een chronische ziekte hadden of die niet konden communiceren in het Engels of Spaans werden geëxcludeerd.^[7]

Patiënten werden random ingedeeld in een van de twee behandelarmen (DOX/PYR en placebo). Patiënten gebruikten elke avond twee tabletten. Als de symptomen van misselijkheid en braken gedurende de middag van dag 2 aanhielden, werd er een extra tablet ingenomen in de ochtend van dag 3. Bij aanhoudende klachten gedurende de avond van dag 3 kon dit verder worden verhoogd met een extra tablet in de middag. Patiënten gebruikten dus minimaal twee en maximaal vier tabletten. De follow-up duur van deze studie was 14 dagen.^[7]

De primaire uitkomstmaat was de verandering in de PUQE-score ten opzichte van de baseline^[7]. De verandering in kwaliteit van leven ten opzichte van de baseline (globale welzijnsscore) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie^[7]. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekarakteristieken van de studie van Koren et al. 2010.

Ondersteunend bewijs: studie meclozine

Diggory et al. 1962^[13]

De studie van Diggory et al 1962 is een gerandomiseerde gecontroleerde studie. In deze studie werd de effectiviteit van meclozine vergeleken met placebo, meclozine/pyridoxine en enkel dieetadviezen bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken.^[13]

Patiënten werden random ingedeeld in een van de vier behandelarmen (alleen dieetadviezen, placebo, meclozine en meclozine/pyridoxine). Patiënten die enkel dieetadviezen ontvingen, kregen geen tabletten en daarom was deze studie niet volledig geblindeerd. De tabletten bevatten 25 mg meclozine, 25 mg meclozine en 25 mg pyridoxine of placebo. Patiënten die meclozine, placebo of meclozine/pyridoxine kregen waren wel geblindeerd en wisten niet welke tabletten zij gebruikten. Patiënten namen elke ochtend een tablet en elke avond twee tabletten. Als de symptomen van misselijkheid en braken aanhielden, kon de dosering worden verdubbeld of worden verhoogd met één extra tablet in de middag en één of twee extra tabletten in de avond. De vrouwen gebruikten de tabletten totdat de klachten waren verdwenen.^[13]

De primaire uitkomstmaat was het herstellen van het dagelijks functioneren door het verminderen van de frequentie en de ernst van misselijkheid en braken. Daarnaast werd ook bijgehouden wanneer de klachten waren verdwenen en hoeveel vrouwen ondanks de behandeling last bleef houden van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap.^[13]

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence*

profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

PUQE-score

In de studie van Koren et al. 2010 was na 14 dagen de PUQE-score ten opzichte van de baselinewaarde gemiddeld 4,8 punten lager (95% BI: -5,27;-4,33) in de DOX/PYR groep en 3,9 punten lager (95% BI: -4,36;-3,44) in de placebogroep^[7]. Het gemiddeld verschil tussen DOX/PYR en placebo was -0,73 punten (95% BI: -1,25;-0,21)^[14]. Voor de PUQE-score werd door het Zorginstituut een SMD berekend van -0,34 (95% BI: -0,59;-0,09). Een SMD van minimaal -0,5 wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. Het gevonden verschil ten opzichte van placebo was wel statistisch significant maar niet klinisch relevant.

Gradeconclusie:

DOX/PYR heeft ten opzichte van placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het verminderen van de ernst van misselijkheid en braken bij zwangere vrouwen die onvoldoende reageren op een conservatief beleid.

Kwaliteit van leven

In de studie van Koren et al. 2010 werd de kwaliteit van leven berekend met de PUQE-vragenlijst. Na 14 dagen was de globale welzijnsscore ten opzichte van de baselinewaarde 2,8 punten hoger (95% BI: 2,32;3,28) in de DOX/PYR groep en 1,8 punten hoger (95% BI: 1,41;2,19) in de placebogroep^[7]. Voor de kwaliteit van leven werd door het Zorginstituut een SMD berekend van 0,39 (95% BI 0,15;0,64). Een SMD van minimaal 0,5 wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. Het gevonden verschil ten opzichte van placebo was wel statistisch significant maar niet klinisch relevant.

Gradeconclusie:

DOX/PYR heeft ten opzichte van placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en -braken die onvoldoende reageren op een conservatief beleid.

3.3.1

Overige overwegingen

Het effect van het natuurlijk beloop van misselijkheid en -braken gedurende het eerste trimester op de effectiviteit van DOX/PYR

In de discussie van de studie van Koren et al. 2010 wordt opgemerkt dat het relatief kleine effect van DOX/PYR mogelijk ook beïnvloed kan zijn door het natuurlijk beloop van zwangerschapsmisselijkheid en -braken tijdens het eerste trimester. Het merendeel van de vrouwen uit de studie startte met de behandeling na 9 weken zwangerschap. De symptomen van zwangerschapsmisselijkheid beginnen vaak bij een zwangerschapsduur van vier tot acht weken. Rond de 10^e week van de zwangerschap beginnen de klachten te verminderen en deze zijn meestal geheel verdwenen rond de 20^e week van de zwangerschap.^[7]

Aangezien het natuurlijk beloop dus de effectiviteit van DOX/PYR beïnvloedt, heeft de MHRA de registratiehouder verzocht om ook de resultaten aan te leveren van de afzonderlijke meetmomenten tijdens de eerste week van de behandeling met

DOX/PYR. Uit deze gegevens komt naar voren dat er een gemiddeld verschil tussen DOX/PYR en placebo was van -1,0 punten ($p=0,002$) op dag 3, -1,1 punten ($p<0,001$) op dag 4 en -1,0 punten ($p=0,006$) op dag 5. Dit verschil werd door de MHRA en de NICE gezien als klinisch relevant op basis van expertopinie. Na 10 dagen was het gemiddeld verschil tussen DOX/PYR en placebo 0,8 punten ($p=0,032$) en dus niet klinisch relevant.^[8]

In de post-hoc analyse kwam naar voren dat het effect van DOX/PYR afnam naarmate de zwangerschapsduur toenam. Dit is ook te verklaren met het natuurlijk beloop waarbij de misselijkheid minder wordt aan het einde van het eerste trimester. Hieruit blijkt dus dat het effect van DOX/PYR met name wordt verwacht tijdens het begin van de klachten na een zwangerschapsduur van 4 tot 8 weken. Aangezien de gemiddelde zwangerschapsduur in de studie van Koren et al. 2010 9,3 weken was, zijn er geen data beschikbaar die laten zien of mogelijk nog een groter effect te behalen was als de vrouwen eerder waren begonnen met de behandeling.^[12, 7, 8]

Aangezien Nederlandse zwangere vrouwen ook waarschijnlijk pas op een later moment in het eerste trimester behandeld zullen worden met een anti-emeticum is dit verminderde effect ook voor deze patiëntengroep te verwachten. Patiënten in Nederland zullen namelijk pas behandeld worden als zij niet uitkomen met leefstijlinterventies, dieetadviezen en gember en dit zou betekenen dat een groot deel van de vrouwen zich al in het tweede deel van het eerste trimester bevindt. Het effect wat gezien wordt in de studie zal dus overeenkomen met het effect van dit geneesmiddel dat te verwachten is in de dagelijkse praktijk. Daarmee lijken deze vrouwen dus maar enkele dagen profijt te hebben van een behandeling met DOX/PYR, aangezien het effect binnen 10 dagen na de start van de behandeling al gezakt is naar minder dan één punt verbetering.

Indirecte vergelijking met meclozine en meclozine/pyridoxine

De werkzaamheid van meclozine en meclozine/pyridoxine bij zwangerschapsmisselijkheid en -braken is onderzocht in één RCT. In deze studie uit 1962 konden alle zwangere vrouwen deelnemen die last hadden van misselijkheid en braken ongeacht of zij eerder een conservatieve behandeling hadden gehad. Het is onduidelijk of dit enkel vrouwen in het eerste trimester van hun zwangerschap betrof.^[13]

In deze studie werd gevonden dat zowel meclozine als de combinatie van meclozine met pyridoxine een statistisch significant effect hadden op het verminderen van de zwangerschapsmisselijkheid en braken, een herstel van het dagelijks functioneren en het verkorten van de duur van de symptomen vergeleken met placebo (tabel 1 en tabel 2). Er was geen verschil in effectiviteit tussen meclozine en meclozine/pyridoxine.^[13]

Aangezien de uitkomstmaten in deze studie sterk verschillen van de uitkomstmaten van de uitkomstmaten die gebruikt werden in de studie van DOX/PYR, is het niet mogelijk om meclozine indirect te vergelijken met DOX/PYR. Er kan hierbij enkel geconcludeerd worden dat zowel meclozine, meclozine/pyridoxine als DOX/PYR een statistisch significant effect hadden op het verminderen van misselijkheid en braken en het verbeteren van de kwaliteit van leven.

De dosering van meclozine die gebruikt werd in deze studie was 2 tot 4 maal hoger dan de dosering van meclozine die gebruikt wordt in Nederland. Het effect dat werd gevonden in de studie van Diggory et al. 1962 is dus waarschijnlijk hoger dan het effect van een lagere dosering van meclozine zoals deze wordt gebruikt in

Nederland. De effectiviteit van een lagere dosering meclozine is dus onbekend. Echter lijkt meclozine ook in een lagere dosering in de praktijk wel een effect te hebben op het verminderen van misselijkheid en braken. Echter is hierdoor dus onbekend wat het exacte verschil in effect tussen DOX/PYR en meclozine zou kunnen zijn en kan er niet bepaald worden of er sprake is van een klinisch relevant verschil in effect.

Tabel 2: Effect van alleen dieetadviezen, placebo, meclozine en meclozine/pyridoxine op het herstellen van het dagelijks functioneren bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en braken uit de studie van Diggory et al. 1962^[13].

Behandelgroep	Invloed van de behandeling op het herstellen van het verstoorde dagelijks functioneren		
	Goed	Redelijk	Slecht
Groep 1: Alleen dieetadviezen	6	4	19
Groep 2: Dieetadviezen + placebo	5	11	18
Groep 3: Dieetadviezen + meclozine*	28	12	1
Groep 4: Dieetadviezen + meclozine/pyridoxine**	22	11	2

* Er was een statistisch significant verschil in effectiviteit ($P < 0,0001$) vergeleken met groep 1 en groep 2. Er was geen statistisch significant verschil ($P = 0,70$) vergeleken met groep 4.

** Er was een statistisch significant verschil in effectiviteit ($P < 0,0001$) vergeleken met groep 1 en groep 2.

Tabel 3: Effect van alleen dieetadviezen, placebo, meclozine en meclozine/pyridoxine op de gemiddelde duur van de symptomen van misselijkheid en braken na de start van de behandeling uit de studie van Diggory et al. 1962^[13].

Behandelgroep	Gemiddelde duur van het aanhouden van de symptomen van misselijkheid en braken na start van de behandeling
Groep 1: Alleen dieetadviezen	6,4 weken
Groep 2: Dieetadviezen + placebo	7,1 weken
Groep 3: Dieetadviezen + meclozine	3,8 weken*
Groep 4: Dieetadviezen + meclozine/pyridoxine	3,5 weken**

* Er was een statistisch significant verschil in effectiviteit ($P < 0,05$) vergeleken met groep 1 en groep 2. Er was geen statistisch significant verschil ($P < 0,50$) vergeleken met groep 4.

** Er was een statistisch significant verschil in effectiviteit ($P < 0,05$) vergeleken met groep 1 en groep 2.

Beoordeling van DOX/PYR door NICE

NICE heeft DOX/PYR in 2019 beoordeeld. In het NICE-rapport is terug te vinden dat ook zij geen klinische relevantiegrenzen voor de uitkomstmaten konden vinden. In tegenstelling tot het aanhouden van default grenzen, oordeelde het NICE op basis van de beoordeling door de MHRA dat het kleine significante effect hier al voldoende was. Een expertopinie van Britse gynaecologen gaf namelijk aan dat een verschil van één punt al kon worden gezien als een klinisch relevant effect, vanwege de hoge ziektelast en de invloed daarvan op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Aanvullende data-analyses van de studie van Koren et al. 2010 lieten volgens de MHRA zien dat 3 uur misselijkheid per dag met placebo door behandeling met DOX/PYR mogelijk kon worden teruggebracht naar 1 uur misselijkheid per dag. Dit werd door de MHRA op basis van de expertopinie gezien als een klinisch relevant effect. Om die reden bracht NICE een positief advies uit voor DOX/PYR. Hierbij moet worden opgemerkt dat NICE in haar rapport geen vergelijking heeft gemaakt met de overige behandelingen die kunnen worden gebruikt voor zwangerschapsmisselijkheid en -braken.^[9]

In tegenstelling tot de NICE en de MHRA concludeert de studie van Persaud et al.

2018 op basis van de vooraf gespecificeerde klinische relevantiegrens in het clinical study report van de studie van Koren et al. 2010 dat er geen sprake is van een klinisch relevant effect. In het clinical study report werd 3 punten verschil op de PUQE score als klinisch relevant beschouwd.^[14]

Tijdens de consultatie heeft de NVOG aangegeven dat op dit moment gewerkt wordt aan internationale consensus over uitkomstmaten bij zwangerschapsmisselijkheid en –braken. De PUQE vragenlijst werd door de internationale experts gezien als meest valide scoringsmethode voor het bepalen van de ernst van zwangerschapsmisselijkheid en –braken. Daarbij werd er ook door de NVOG aangegeven dat er op dit moment nog geen echte richtlijn is voor zwangerschapsmisselijkheid en -braken en dat er pas recentelijk meer interesse is gekomen voor dit onderwerp. De NVOG gaf daarbij aan dat er nog geen gevalideerde klinische relevantiegrens voor de PUQE score is, maar dat één punt verschil op de PUQE score als klinisch relevant kan worden gezien.

Het Zorginstituut is echter niet overtuigd van het bewijs voor deze klinische relevantiegrens. Deze klinische relevantiegrens is niet terug te vinden in de wetenschappelijke literatuur en deze grens is ruim lager dan de drie punten verbetering die vooraf in de studie verwacht werd en waarop de studie gepowered is. Daarbij zorgt een verlaging van één punt voor veel patiënten er ook niet voor dat ze zullen verschuiven van een ernstige misselijkheid naar een matige misselijkheid en van een matige misselijkheid naar een milde misselijkheid. Hiermee blijft het dus de vraag of een verschil van één punt daadwerkelijk leidt tot een merkbare verbetering voor de patiënten. Er zal eerst meer wetenschappelijke onderbouwing moeten komen voor deze grens.

3.4

Ongunstige effecten

Tabel 4: Ongunstige effecten van DOX/PYR vergeleken met meclozine en meclozine/pyridoxine bij patiënten met misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid

	doxylaminesuccinaat/ pyridoxinehydrochloride ^[1]	meclozine ^[15, 16]	meclozine/pyridoxine ^[17]
meest frequent	Zeer vaak (≥ 1/10): Slaperigheid.	Vaak (≥ 1/100, < 1/10): Sufheid, slaperigheid, vermoeidheid en een verminderd reactie- en concentratievermogen.	Vaak (≥ 1/100, < 1/10): Sufheid, slaperigheid, vermoeidheid en een verminderd reactie- en concentratievermogen.
ernstig	Geen genoemd in de SmPC	Geen genoemd in SmPC	Bij langdurig gebruik van ≥ 50 mg per dag kunnen ataxie, ernstige perifere sensorische neuropathie, huidafwijkingen (secundair aan de neurologische afwijkingen) en convulsies bij de neonat optreden.

Incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de studie van Koren et al. 2010 had 30,5% (40/131) van de patiënten in de DOX/PYR en 25,2% (32/127) van de patiënten in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[7, 10]. Voor de therapie-gerelateerde

ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,21 (95% BI: 0,82;1,80). De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. Het meest gerapporteerde interventie-gerelateerde ongunstige effecten in beide groepen was slaperigheid. Slaperigheid werd vaker gerapporteerd door patiënten die behandeld werden met DOX/PYR (14,5%) dan door patiënten die behandeld werden met placebo (11,8%). In tabel 4 staan de meest gerapporteerde en ernstige ongunstige effecten van DOX/PYR weergegeven zoals deze vermeld zijn in de SmPC.

Incidentie van ernstige ongunstige effecten

In de studie van Koren et al. 2010 had 3,1% (4/131) van de patiënten in de DOX/PYR groep en 3,1% (4/127) van de patiënten in de placebogroep last van ernstige ongunstige effecten (SAE)^[10]. Geen van de ernstige ongunstige effecten was gerelateerd aan de interventie^[8]. Om die reden heeft het Zorginstituut besloten om gebruik te maken van de ernstige ongunstige effecten in plaats van de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Voor de ernstige ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,97 (95% BI: 0,25;3,79). Het gevonden verschil was dus niet statistisch significant.

Gradeconclusie:

DOX/PYR heeft vergeleken met placebo mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het aantal ernstige ongunstige effecten bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en -braken die onvoldoende reageren op een conservatief beleid.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de studie van Koren et al. 2010 staakte 4,6% (6/131) van de patiënten in de DOX/PYR groep en 3,1% (4/127) van de patiënten in de placebogroep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[10]. Voor het aantal stakers heeft het Zorginstituut een RR berekend van 1,45 (95% BI: 0,42;5,03). Dit was dus niet statistisch significant.

Gradeconclusie:

DOX/PYR heeft vergeleken met placebo mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en -braken die onvoldoende reageren op een conservatief beleid.

3.4.1

Overige overwegingen

Indirecte vergelijking met meclozine en meclozine/pyridoxine

Voor meclozine en meclozine/pyridoxine zijn er geen RCT's beschikbaar waarin de veiligheid van dit geneesmiddel is onderzocht. Over het algemeen is voor meclozine bekend dat het goed verdragen wordt en dat het relatief weinig bijwerkingen heeft^[4, 16].

Kans op aangeboren afwijkingen

Er zijn voor DOX/PYR meerdere observationele onderzoeken en meta-analyses beschikbaar die hebben onderzocht wat het risico was op aangeboren afwijkingen^[6]. Er is één observationele studie^[18] die een significant verhoogd risico vond op aangeboren afwijkingen waaronder aangeboren afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel bij gebruik van DOX/PYR en er waren meerdere observationele studies en meta-analyses^[19-21] die geen verhoogd risico op geboortefwijkingen vonden bij gebruik van DOX/PYR. Op basis van deze gegevens concludeert het Lareb dat er voor DOX/PYR waarschijnlijk geen verhoogd risico op geboortefwijkingen is^[6].

3.5 Ervaring

De ervaring met DOX/PYR is weergegeven in tabel 5.

Het combinatieproduct Xonvea® is sinds 2019 geregistreerd door het CBG^[1]. De combinatie doxylamine/pyridoxine bestaat echter al langer en wordt al jaren gebruikt door zwangere vrouwen in Canada (sinds 1975) en de Verenigde Staten (sinds 2013)^[9]. Het is niet te achterhalen of het combinatiegeneesmiddel dat in 1975 op de markt kwam, bio-equivalent is aan het huidige combinatiegeneesmiddel Xonvea®. Het combinatieproduct Diglecis®, dat sinds 2013 is geregistreerd in de Verenigde Staten, is in formulering exact gelijk aan het combinatieproduct Xonvea® en daarom beoordeelt het Zorginstituut de ervaring met DOX/PYR als voldoende. Meclozine is sinds 1953 op de Nederlandse markt als zelfzorggeneesmiddel voor onder andere wagenziekte^[16]. Het gebruik van meclozine is in 1961 onderzocht in een gerandomiseerde studie en sindsdien wordt het al gebruikt door zwangere vrouwen^[13]. Meclozine/pyridoxine is sinds 1966 op de Nederlandse markt en wordt vergoed vanuit het GVS.

Tabel 5: Ervaring met DOX/PYR vergeleken met meclozine en meclozine/pyridoxine

	<i>doxylaminesuccinaat/ pyridoxinehydrochloride^[9]</i>	<i>meclozine^[2]</i>	<i>meclozine/pyridoxine^[17]</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2013)		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (1953)	X (1966)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1, 15, 17]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties voor deze geneesmiddelen bekend.

Specifieke groepen

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

DOX/PYR, meclozine/pyridoxine en meclozine kunnen veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Er wordt voor zowel DOX/PYR als meclozine geadviseerd om deze geneesmiddelen niet te gebruiken bij borstvoeding. Alle drie de geneesmiddelen hebben geen gevolgen voor de vruchtbaarheid en kunnen dus gebruikt worden door vrouwen met een kinderwens.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van DOX/PYR en meclozine/pyridoxine bij kinderen jonger dan 18 jaar. Meclozine kan met een

aangepaste dosering worden toegepast bij kinderen vanaf 3 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van meclozine bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Interacties

DOX/PYR mag niet gelijktijdig gebruikt worden met MAO-remmers. MAO-remmers verlengen en verergeren de anticholinerge effecten van DOX/PYR.

Gelijktijdig gebruik van meclozine, meclozine/pyridoxine en DOX/PYR met alcohol, hypnotica, sedativa en anxiolytica wordt niet aanbevolen en dient te worden vermeden. Aangezien zowel meclozine als doxylaminesuccinaat de werking van deze middelen kan versterken.

Isoniazide, penicillamine en cycloserine zijn pyridoxine-antagonisten en kunnen daarom het effect van pyridoxine verminderen. Deze stoffen hebben voor zover bekend geen effect op de werking van meclozine.

Pyridoxine versnelt de omzetting van levodopa, waardoor de dopaminerge werking van levodopa wordt verminderd. Dit wordt opgeheven door het combineren van levodopa met een decarboxylaseremmer.

Pyridoxine versnelt de renale uitscheiding van nitrofurantoïne. Aanpassing van de dosering nitrofurantoïne kan noodzakelijk zijn.

Waarschuwingen en voorzorgen

Doxylamine en meclozine beïnvloeden beiden het reactie- en concentratievermogen. Autorijden en het bedienen van zware machines wordt daarom ontraden.

Meclozine en meclozine/pyridoxine tabletten bevatten lactose. Om die reden wordt het gebruik van meclozine bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie ontraden.

Doxylamine en meclozine hebben anticholinerge eigenschappen. Hierdoor dient het met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met astma, een verhoogde oogdruk, nauwekamerhoekglaucoom, een stenose veroorzakende maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie.

DOX/PYR tabletten bevatten sporen van azokleurstof Allura Red AC Aluminium Lake (E129). Deze kleurstof kan bij sommige patiënten een allergische reactie veroorzaken.

Pyridoxinehydrochloride is een vitamine B6-analoog, waardoor aanvullende niveaus van voeding en vitamine B6-supplementen zouden moeten worden beoordeeld.

Bij gevallen van hyperemesis gravidarum is er beperkt bewijs voor de combinatie DOX/PYR. Deze patiënten moeten door een specialist worden behandeld.

Er zijn meldingen gemaakt van vals-positieve urineonderzoeken op methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP) bij gebruik van DOX/PYR.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van DOX/PYR is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van DOX/PYR vergeleken met meclozine en meclozine/pyridoxine

	<i>doxylaminesuccinaat/ pyridoxinehydrochloride^[1]</i>	<i>meclozine^[4]</i>	<i>meclozine/pyridoxine^[17]</i>
Toedieningswijze	Oraal: De aanbevolen startdosering is 's avonds 2 tabletten voor het slapengaan. Indien de klachten overdag aanhouden kan dit worden opgehoogd naar 3 tabletten (1 tablet in de ochtend en 2 tabletten in de avond). Bij onvoldoende effect van 3 tabletten kan dit worden verhoogd tot maximaal 4 tabletten per dag (1 tablet in de ochtend, 1 tablet in de middag en 2 tabletten in de avond).	Oraal: De aanbevolen startdosering is 's avonds één tablet van 12,5 mg voor het slapengaan. Bij aanhoudende klachten overdag kan de dosering worden verhoogd naar 2 maal per dag 1 tablet van 12,5 mg.	Oraal/rectaal: De aanbevolen startdosering is 's avonds 1 tablet of zetpil voor het slapengaan. Zo nodig 's morgens nog 1 tablet of zetpil. Bij ernstige klachten maximaal 4 tabletten of zetpillen per dag gedurende maximaal 2 dagen. Een kuur van 7-10 dagen is meestal voldoende.
Toedieningsfrequentie	1-3 maal per dag	2 maal per dag	1-2 maal per dag

DOX/PYR wordt dagelijks ingenomen. De tabletten worden ingenomen met een half glas water en op een lege maag. De tabletten moeten in zijn geheel worden ingenomen. De noodzaak van het gebruik van DOX/PYR wordt tijdens de zwangerschap telkens beoordeeld. De dosering van DOX/PYR moet bij het staken van de behandeling geleidelijk worden afgebouwd om plotselinge terugkeer van zwangerschapsmisselijkheid en -braken te voorkomen.

Meclozine wordt dagelijks ingenomen. De tabletten kunnen in zijn geheel of in delen worden ingenomen met een heel glas water. Patiënten kunnen stoppen met meclozine als de klachten verminderen.

Meclozine/pyridoxine wordt dagelijks gebruikt. De tabletten moeten in zijn geheel worden ingenomen met voedsel en een slok water. Het gebruik van zetpillen is beperkt tot die gevallen, waarbij orale medicatie niet mogelijk is.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (DOX/PYR, Xonvea®) bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken die niet reageren op een conservatief beleid is onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (Koren et al. 2010). In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van DOX/PYR vergeleken met placebo. In de studie zijn de PUQE-score en de kwaliteit van leven gebruikt om de mate van effect van DOX/PYR te bepalen. De resultaten uit deze studie laten zien dat DOX/PYR ten opzichte van placebo na 15 dagen behandeling waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op de PUQE-score en de kwaliteit van leven. Het verschil in effect tussen DOX/PYR en placebo was voor beide uitkomstmaten wel statistisch significant.

Het natuurlijk beloop van zwangerschapsmisselijkheid beïnvloedt de effectiviteit van DOX/PYR. Na 3-5 dagen behandeling werd er een groter effect gezien op de PUQE score dan later tijdens de behandeling. Echter is te verwachten dat ook Nederlandse zwangere vrouwen pas later in het eerste trimester behandeld zullen worden. Hiermee komt het effect dat gezien werd in de studie dus overeen met het effect dat te verwachten is in de dagelijkse praktijk. Daarmee lijkt het effect na 10 dagen behandeling al niet meer klinisch relevant en hebben vrouwen dus maar enkele dagen profijt van de behandeling.

Vanwege de grote verschillen in de studieopzet en de gebruikte uitkomstmaten tussen de studie van DOX/PYR en de studie van meclizine en meclizine/pyridoxine was het niet mogelijk om een indirecte vergelijking tussen beide middelen te maken. Er kan wel worden geconcludeerd dat zowel DOX/PYR als meclizine en meclizine/pyridoxine een statistisch significant effect hebben op het verminderen van misselijkheid en braken en de kwaliteit van leven bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en –braken, maar waarschijnlijk zonder klinische relevantie ten opzichte van placebo.

De veiligheid van DOX/PYR werd onderzocht in de studie van Koren et al. 2010. In deze studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten gering en daarnaast waren er in beide behandelgroepen nauwelijks patiënten die de behandeling stakten wegens ongunstige effecten. Ook werden er voor beide groepen geen ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten waargenomen. Vanwege het lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of DOX/PYR vergeleken met placebo een klinisch relevant effect heeft op de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten. De meeste bijwerkingen in de studie waren mild tot matig ernstig van aard en kwamen overeen met bijwerkingen die worden gezien bij andere antihistaminica zoals meclizine. Om die reden kan het Zorginstituut concluderen dat het veiligheidsprofiel van DOX/PYR acceptabel is.

De ervaring met zowel DOX/PYR als meclizine is ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel.

Vanwege het ontbreken van een klinisch relevant effect op de PUQE-score en de kwaliteit van leven vergeleken met placebo kan het Zorginstituut op dit moment geen positief advies geven voor DOX/PYR. Daarnaast was een indirecte vergelijking

met meclozine en meclozine/pyridoxine niet mogelijk. Hierdoor kon er niet worden bepaald wat het verschil in effect tussen DOX/PYR en meclozine en meclozine/pyridoxine was. Daarnaast worden ook meclozine en meclozine/pyridoxine vooral op basis van praktijkervaring gebruikt en zijn er voor deze geneesmiddelen geen kwalitatief goede gerandomiseerde studies beschikbaar. Daarom is het ook de vraag of deze middelen zorgen voor voldoende effect. Daarnaast was er in de studie geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen meclozine en meclozine/pyridoxine. Vanwege het ontbreken van de vergelijking met meclozine en het ontbreken van een klinisch relevant effect kan het Zorginstituut niet anders dan concluderen dat er geen therapeutische meerwaarde is ten opzichte van placebo.

4.2

Eindconclusie

Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®) voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij ernstig zwangerschapsbraken dat medicamenteus behandeld moet worden gaat op basis van ervaring de voorkeur uit naar meclozine met als tweede keus metoclopramide.

Voor doxylamine/pyridoxine is nog geen advies vastgesteld.

5.2 Nieuw advies

Bij ernstig zwangerschapsbraken dat medicamenteus behandeld moet worden gaat op basis van ervaring de voorkeur uit naar meclozine met als tweede keus metoclopramide.

Doxylamine/pyridoxine komt niet in aanmerking voor de medicamenteuze behandeling van ernstig zwangerschapsbraken. Een klinisch relevant effect van doxylamine/pyridoxine is onvoldoende aangetoond bij zwangere vrouwen met zwangerschapsmisselijkheid en -braken die niet hebben gereageerd op een conservatief beleid.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2022 met de volgende zoektermen:

((doxylamine succinate AND pyridoxine hydrochloride) OR meclozine) AND pregnancy AND (vomiting OR nausea)

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Koren, 2010 ^[7] Constantine, 2012 ^[11] Koren, 2015 ^[10] Koren, 2016 ^[12]	RCT, Fase 3, FU: 14 dagen	259	Zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder met een zwangerschapsduur van 7 tot 14 weken en zwangerschapsmisselijkheid en/of -braken, een PUQE-score ≥ 6 en die niet hadden gereageerd op een conservatief beleid.	Doxylaminesuccinaat/pyridoxinedihydrochloride: 1 dd 2 tabletten met 10 mg doxylaminesuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride in de avond. Bij onvoldoende effect kon dit verhoogd worden tot max. 4 tabletten per dag. Placebo	PUQE-score en kwaliteit van leven (globale welzijnsscore)	
Ter ondersteuning (meclozine): Diggory et al. 1962 ^[13]	RCT, FU: onbekend (tot klachten waren verdwenen)	94	Zwangere vrouwen die last hadden van misselijkheid en braken.	Alleen dieetadviezen Dieetadviezen + Placebo Dieetadviezen + meclozine: 1 dd 1 tablet van 25 mg in de ochtend en 1 dd 2 tabletten van 25 mg in de avond. Bij onvoldoende effect kon dit verhoogd worden tot max. 6 tabletten per dag. Dieetadviezen + meclozine/pyridoxine: 1 dd 1 tablet met 25 mg meclozine en 25 mg pyridoxine in de ochtend en 1 dd 2 tabletten met 25 mg meclozine en 25 mg pyridoxine in de avond. Bij onvoldoende effect kon dit verhoogd worden tot max. 6 tabletten per dag.	Percentage vrouwen met persisterende klachten, gemiddelde duur van klachten na start behandeling en invloed op het herstellen van dagelijks functioneren.	Deze studie voldeed niet aan de PICO. De dosering van meclozine die gebruikt werd in deze studie is vele malen hoger dan de gebruikelijke dosering in Nederland en de patiëntenpopulatie was breder dan de PICO. Ook is er in deze studie sprake van een groot risico op bias en is onbekend hoe lang de vrouwen gemiddeld behandeld werden met meclozine. Dit is de enige RCT van meclozine en daarom is deze meegenomen als ondersteunend bewijs voor meclozine.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Pope, 2015 ^[22]	Een cohortstudie waarin doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride werd vergeleken met pyridoxinehydrochloride monotherapie. Aangezien dit een observationele studie is en er een gerandomiseerde studie voor doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride beschikbaar was, werd deze studie geëxcludeerd.
Bethea, 1960 ^[23]	Een studie waarin de combinatie van meclozine met pyridoxine is onderzocht. Aangezien er van deze studie geen abstract beschikbaar is, is het niet mogelijk om na te gaan of deze studie voldoet aan de inclusiecriteria.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden








Organisatie, ref	Datum	Titel
CBG ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®)
CBG ^[15]	2014	Samenvatting van de productkenmerken meclozine (Suprimal®)
MHRA ^[8]	2018	United Kingdom Public Assessment Report (UKPAR) doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride
NHG ^[4]	2012	NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Koren et al. 2010 ^[7]	
	DOX/PYR	Placebo
Behandelarm		
Aantal	131	128
Leeftijd, gemiddeld (± SD)	25,9 ± 6	25,0 ± 5,7
Lichaamsgewicht (kg), gemiddeld (± SD)	74,1 ± 22,3	75,91 ± 22,19
Body-mass index (kg/m ²), gemiddeld (± SD)	28,77 ± 7,60	29,67 ± 11,20
Zwangerschapsduur bij aanvang klachten (in weken), gemiddeld (± SD)	5,5 ± 1,8	5,4 ± 1,7
Zwangerschapsduur bij inclusie (in weken), gemiddeld (± SD)	9,3 ± 2,0	9,3 ± 1,8
Eerdere zwangerschap, %	101 (77,1%)	94 (75,2%)
Roken tijdens zwangerschap, %	17 (13%)	16 (12,8%)
PUQE-score bij inclusie, gemiddeld (± SD)	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1
Globale welzijnsscore bij inclusie, gemiddeld (± SD)	5,0 ± 2,3	5,4 ± 2,2

PUQE-score: pregnancy unique quantification of emesis (PUQE) score, SD: standaarddeviatie, DOX/PYR: doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
Koren et al. 2010	      

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride versus placebo bij misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die niet reageren op een conservatief beleid: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DOX/PYR	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Verandering in de PUQE score ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen SMD -0,5 en 0,5)) (follow up: 14 dagen)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstige ^a	niet gevonden	131	125	-	SMD 0,34 SD lager (0,59 lager tot 0,09 lager)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Verandering in kwaliteit van leven (globale welzijnsscore van de PUQE vragenlijst) (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen SMD -0,5 en 0,5)) (follow up: 14 dagen)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstige ^a	niet gevonden	131	125	-	SMD 0.39 SD hoger (0,15 hoger tot 0,64 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 14 dagen)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	4/131 (3.1%)	4/127 (3.1%)	RR 0,97 (0,25 tot 3,79)	1 minder per 1.000 (van 24 minder tot 88 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	6/131 (4.6%)	4/125 (3.2%)	RR 1,45 (0,42 tot 5,03)	14 meer per 1.000 (van 19 minder tot 129 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; DOX/PYR: Doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride

Uitleg

- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist beide klinische relevantiegrenzen daarom is het gevonden effect zeer onnauwkeurig.

Literatuur

1. CBG. SmPC Xonvea. 2021. Geraadpleegd op 22-04-2022 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124170_smpc.pdf.
2. Wildschut HIJ and Helmerhorst FM. Misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap. *Geneesmiddelenbulletin* 2018; 52: 27-33.
3. ZEHG (2022). Website stichting ZEHG. Retrieved 20-04-2022, from <https://www.zehg.nl/>.
4. NHG. NHG Standaard Zwangerschap en kraamperiode. 2012. Geraadpleegd op 20-04-2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/zwangerschap-en-kraamperiode>.
5. Hurault-Delarue C, Araujo M, Vabre C, et al. What changes in prescription patterns of antiemetic medications in pregnant women in France? *Fundam Clin Pharmacol* 2021; 35: 1159-67.
6. Lareb. Meclozine en andere antihistaminica bij misselijkheid tijdens de zwangerschap. 2021. Geraadpleegd op 17-05-2022 via <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina?id=80&naam=Meclozine+en+andere+antihistaminica+bij+misselijkheid+tijdens+de+zwangerschap>.
7. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 571.e1-7.
8. MHRA. Public Assessment Report - UKPAR - Xonvea 10 mg/10 mg gastro-resistant tablets (doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride) - PL 16853/0147. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via.
9. NICE. Doxylamine/pyridoxine (Xonvea) for treating nausea and vomiting of pregnancy. 2019: pagina's. Geraadpleegd op via.
10. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 59.
11. Costantine MM, Matok I, Chiossi G, et al. Determinants of adherence to delayed-release doxylamine and pyridoxine in patients with nausea and vomiting of pregnancy. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 569-73.
12. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 371.
13. Diggory PL and Tomkinson JS. Nausea and vomiting in pregnancy. A trial of meclozine dihydrochloride with and without pyridoxine. *Lancet* 1962; 2: 370-2.
14. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One* 2018; 13: e0189978.
15. CBG. SmPC Suprimal. 2014. Geraadpleegd op 22-04-2022 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h03189_smpc.pdf.
16. Apotheek.nl (2022). Meclozine. Retrieved 21-04-2022, from <https://www.apotheek.nl/medicijnen/meclozine>.
17. CBG. SmPC Emesafene. 2018. Geraadpleegd op 2-10-2022 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h03160_smpc.pdf.
18. Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, et al. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol* 2019; 116: 39-48.
19. Biffi A, Rea F, Locatelli A, et al. Misleading meta-analyses of observational

- studies may generate unjustified alarms: The case of medications for nausea and vomiting in pregnancy. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105229.
20. Hansen C, Desrosiers TA, Wisniewski K, et al. Use of antihistamine medications during early pregnancy and selected birth defects: The National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res* 2020; 112: 1234-52.
 21. Chin JW, Gregor S and Persaud N. Re-analysis of safety data supporting doxylamine use for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014; 31: 701-10.
 22. Pope E, Maltepe C and Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 809-14.
 23. Bethea RC. Evaluation of a combination of meclizine and pyridoxine in the control of nausea and vomiting in pregnancy. *Int Rec Med* 1960; 173: 283-7.