

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2019

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

De herziene hypertensierichtlijn van de European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH)

De belangrijkste wijziging in de nieuwe versie van de Europese hypertensierichtlijn is de aanbeveling om bij de meeste patiënten de medicamenteuze behandeling te starten met een combinatiebehandeling. Het BCFI is van mening dat niet alle elementen in deze richtlijn op voldoende evidentie zijn gebaseerd.

Het carpaal tunnel syndroom: nachtelijk spalken of corticosteroiden-infiltratie?

Uit de INSTINCTS trial (Lancet 2018) bij patiënten met milde tot matig ernstige symptomen van carpaal tunnel syndroom, blijkt dat een corticosteroiden-infiltratie sneller symptoomverlichting geeft dan nachtelijk spalken, maar dat op langere termijn de resultaten vergelijkbaar zijn.

Moet subklinische hypothyreoïdie behandeld worden?

Een meta-analyse bevestigt dat een behandeling van subklinische hypothyreoïdie geen voordelen biedt, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Over zwangere vrouwen zijn er geen gegevens.

DECLARE-TIMI-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met dapagliflozine)

In dit artikel worden de resultaten besproken van de DECLARE-TIMI-studie, een cardiovasculaire veiligheidsstudie met dapagliflozine. De resultaten verschillen aanzienlijk van deze van de EMPA-REG-studie en de CANVAS-studie.

### RECENTE INFORMATIE: februari 2019

#### **Nieuwigheden in specialistische geneeskunde**

- Cangrelor (Kengrexal®)
- Zonisamide (Zonegran®)

#### **Schrappingen**

- Clonidine (Dixarit®)

#### **Andere wijzigingen**

- Varenicline (Champix®)

### ERRATA

Erratum in verband met artikel “Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later” (Folia januari 2019)

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Dopamine-agonisten en compulsief gedrag

Compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag, boulimie, hyperseksualiteit) is niet zeldzaam bij patiënten behandeld met een dopamine-agonist, alvast met pramipexol en ropinirol, en dit vergt de nodige aandacht.

## Deze maand in de Folia

Na de bijgewerkte Amerikaanse hypertensierichtlijn waarover we in de Folia van maart 2018 rapporteerden heeft nu ook de *European Society of Hypertension* haar richtlijn herzien. De aanpassingen die in deze Europese richtlijn worden voorgesteld zijn minder vergaand dan deze in de laatste Amerikaanse, maar ook hier is het nuttig om een en ander wat aandachtiger te bekijken. Daarom plaatsen we de aanbevelingen van deze richtlijn bijvoorbeeld in het perspectief van de beste aanpak voor de eerste lijn waarbij een aantal specifieke gegevens aanleiding geven tot andere interpretaties dan wat de richtlijn voorstelt. Sommige aanbevelingen in de hypertensierichtlijn zijn immers niet sterk onderbouwd en overleg met de patiënt is, zeker in de eerste lijn, essentieel om een chronische therapie voor deze meestal symptoomloze aandoening te doen slagen. Dit overleg kan maar zinvol zijn als de medische argumenten die gebruikt worden op een transparante en wetenschappelijk correcte manier worden voorgesteld. We hopen dat ons artikel in deze Folia daartoe kan bijdragen.

Ook rond de aanpak van diabetes type 2 lijkt een en ander in beweging en is het niet eenvoudig om een klare kijk te behouden op de talrijke behandelingsopties. Studies met de verschillende geneesmiddelen hebben dikwijls elk hun eigen opzet en belichten bepaalde deelaspecten waardoor een algemene interpretatie zeer moeilijk is. Daarom is het noodzakelijk om regelmatig kritisch te rapporteren over studies die bij oppervlakkige lezing zwaar lijken te mogen doorwegen in de plaatsbepaling, maar waarbij grondiger analyse tot meer voorzichtigheid aanzet. In deze Folia wordt daarom ingegaan op een derde cardiovasculaire veiligheidsstudie met een gliflozine.

## De herziene hypertensierichtlijn van de European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH)

In augustus 2018 verscheen de herziene richtlijn voor de behandeling van hypertensie van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Society of Hypertension (ESH). In tegenstelling tot de Amerikaanse richtlijn, behield de Europese richtlijn de definitie en de onderverdeling in graden van ernst van hypertensie. Veruit de belangrijkste wijziging ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn is de aanbeveling om bij de meeste patiënten, wanneer medicamenteuze behandeling aangewezen is, te starten met een combinatiebehandeling, in plaats van met monotherapie. Daarbij opteert men voor een vaste associatie van een remmer van het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor of sartaan) + een diureticum of calciumantagonist. Het BCFI is van mening dat in deze herziene Europese hypertensierichtlijn, net zoals in de Amerikaanse richtlijn, niet alle elementen op voldoende evidentie zijn gebaseerd en dat bij het toepassen van de richtlijn de individuele patiënt niet uit het oog mag worden verloren. Zeker bij eerstelijnspatiënten met lichte hypertensie volstaat monotherapie vaak wel. “Stepped care”, met initiële monotherapie en toevoegen van een tweede antihypertensivum voor zij die de streefwaarden niet halen of bij wie verdere daling van de bloeddruk aangewezen is, lijkt nog steeds een logische aanpak. Het starten met een vaste combinatie heeft op zich ook een aantal nadelen. Daarnaast zijn er geen gerandomiseerde studies die initiële combinatietherapie vergelijken met de “stepped care”-strategie.

### Belangrijkste wijzigingen in de herziene ESC/ESH-hypertensierichtlijn

#### Definitie en onderverdeling van hypertensie

De Europese richtlijn<sup>1</sup> behoudt, in tegenstelling tot de Amerikaanse richtlijn<sup>2</sup> (zie Folia maart 2018), de definitie (bloeddruk  $\geq$  140/90 mmHg) en onderverdeling van hypertensie.

#### Sneller overgaan tot behandeling

- Bij personen met *graad 1 hypertensie* (SBD 140-159 mmHg en/of DBD 90-99 mmHg) wordt een medicamenteuze behandeling in de nieuwe richtlijn ook aangeraden in afwezigheid van een verhoogd cardiovasculair risico, als de bloeddruk niet adequaat onder controle is na een voldoende lange periode (3-6 maanden) van toepassen van niet-medicamenteuze maatregelen. In de vorige versie van de richtlijn raadde men medicamenteuze behandeling bij deze patiënten nog niet expliciet aan maar stelde men wel reeds dat dit overwogen kon worden. Deze aanbeveling geldt ook voor ouderen (65-80 jaar) in goede gezondheid, op voorwaarde dat de behandeling goed verdragen wordt. Voor 80-plussers wordt behandeling pas aangeraden bij systolische bloeddrukken van meer dan 160 mmHg.
- De nieuwe richtlijn stelt eveneens dat bij personen met *hoognormale bloeddruk* (SBD 130-139 mmHg en/of DBD 84-89 mmHg) het opstarten van een medicamenteuze behandeling kan overwogen worden als er sprake is van een zeer hoog cardiovasculair risico (bestaand uit cardiovasculair lijden, in het bijzonder coronair lijden). In de vorige versie van de richtlijn werd bij deze patiënten een medicamenteuze behandeling nog niet aangeraden.
- Voor patiënten met *graad 2 en graad 3 hypertensie* of met *graad 1 hypertensie en hoog cardiovasculair risico* verandert er niets in de nieuwe versie van de richtlijn: zij dienen naast niet-medicamenteuze maatregelen onmiddellijk ook medicamenteuze behandeling te krijgen.

#### In eerste instantie streven naar een bloeddruk <140/90 mmHg bij iedereen; verder verlagen indien mogelijk bij de meeste patiënten

De nieuwe richtlijn behoudt een bloeddruk < 140/90 mmHg als eerste doel van de behandeling. Er wordt nu wel aan toegevoegd dat bij de meeste patiënten, indien de behandeling goed verdragen wordt, gestreefd zou moeten worden naar een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg, ook bij ouderen (65+ en zelfs 80+). Bij personen jonger dan 65 jaar is het streefcijfer zelfs een systolische bloeddruk van 120-129 mmHg (met uitzondering van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, voor wie de streefwaarde 130-139 mmHg blijft). Voor de diastolische bloeddruk wordt een streefwaarde van 70-79 mmHg vooropgesteld.

## Combinatiepreparaten als initiële medicamenteuze behandeling

In de vorige versie van de ESC-richtlijn werd bij hypertensie een “stepped care”-strategie voorgesteld: initiële monotherapie in lage dosis en associëren van een tweede antihypertensivum in lage dosis bij onvoldoende effect. In de nieuwe versie van de richtlijn wordt nu een initiële combinatietherapie voor de meeste patiënten aanbevolen. Deze bestaat volgens de richtlijn bij voorkeur uit een vaste associatie van een RAS-remmer (ACE-inhibitor of sartaan) + een diureticum of calciumantagonist. Een uitzondering wordt gemaakt voor (1) personen met graad 1 hypertensie en laag cardiovasculair risico en een systolische bloeddruk onder 150 mmHg, (2) kwetsbare ouderen en (3) personen met een hoognormale bloeddruk en zeer hoog cardiovasculair risico: bij hen wordt nog monotherapie aangeraden, zonder duidelijke voorkeur voor een bepaalde geneesmiddelenklasse.

De auteurs van de ESC/ESH-richtlijn motiveren die belangrijke omslag vooral vanuit de vaststelling dat met de huidige behandlungsstrategie voor hypertensie er bij veel patiënten onvoldoende bloeddrukcontrole wordt bekomen. De auteurs stellen ook dat initiële combinatietherapie in meerdere studies veilig en goed verdragen bleek. Bij onvoldoende effect van combinatiebehandeling wordt overschakelen op tritherapie (RAS-remmer + calciumantagonist + diureticum) in vaste associatie aanbevolen.

## Enkele commentaren bij de herziene ESC-hypertensierichtlijn

Het BCFI is van mening dat in deze nieuwe Europese hypertensierichtlijn, net zoals in de recentste Amerikaanse hypertensierichtlijn (zie Folia maart 2018), niet alle elementen op voldoende evidentie zijn gebaseerd en dat bij het toepassen van de richtlijn de individuele patiënt niet uit het oog mag worden verloren.

- De *aanpassing van de grenswaarden* voor medicamenteuze behandeling voor bepaalde patiëntengroepen berust op gegevens afkomstig uit meta-analyses, waarvan de methodologie en de criteria voor selectie van de geïnccludeerde studies niet steeds duidelijk en voor discussie vatbaar zijn, of uit niet steeds op voorhand gespecificeerde subgroepanalyses. Niet zelden komen deze patiëntengroepen slechts gedeeltelijk overeen met de patiëntengroepen waarvoor de aanbevelingen worden opgesteld.
- De aanbeveling om ook bij *patiënten met hoognormale bloeddruk en zeer hoog cardiovasculair risico* medicamenteuze behandeling te overwegen, berust op een meta-analyse waarin het overgrote deel van de patiënten coronair lijden had en dus reeds voor aanvang van deze studies met beta-blokkers en/of calciumantagonisten behandeld werd. Het is niet correct deze patiënten te beschouwen als representatief voor de hele groep patiënten met hoognormale bloeddruk en hoog cardiovasculair risico (zonder coronair lijden en/of behandeling met antihypertensiva)<sup>3</sup>.
- De discussie omtrent de *streefwaarden bij behandeling* lijkt sterk gekleurd door de resultaten van de grote SPRINT-studie (zie Folia februari 2016). Deze studie includeerde een zeer geselecteerde populatie, waarvan een belangrijk deel van de patiënten reeds voor de studie behandeld werd voor hypertensie. Er werd een voordeel voor intensieve bloeddrukcontrole ten opzichte van minder strikte bloeddrukcontrole aangetoond op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar dit ten koste van een significant toegenomen risico op ongewenste effecten. In deze studie werd ook gebruik gemaakt van een in de praktijk weinig reproduceerbare methode van bloeddrukmeting, wat de interpretatie van de bloeddrukwaarden in deze studie bemoeilijkt. Hoewel de ESC-auteurs zich bewust zijn van deze beperkingen, baseren ze zich voor het bepalen van de nieuwe streefwaarden voor behandeling toch op twee meta-analyses, die beiden de SPRINT-studie reeds includeren en tot de conclusie komen dat striktere bloeddrukcontrole gepaard gaat met significante daling van de belangrijkste cardiovasculaire uitkomstmaten (morbiditeit en mortaliteit). Of de resultaten van deze meta-analyses overeind blijven zonder de resultaten van de SPRINT-studie is onzeker; bovendien includeerde één van deze meta-analyses ook studies waarin antihypertensiva onderzocht werden voor andere indicaties dan hypertensie<sup>3</sup>.
- Bovenstaande opmerkingen gelden eveneens voor de *aanbevelingen rond de behandeling van ouderen*. De beslissing om de grenswaarden voor behandeling bij ouderen aan te passen, berust louter op het feit dat in heel wat studies bij patiënten met graad 1 hypertensie ouderen waren geïnccludeerd en niet

op studies of subgroepanalyses specifiek in deze doelgroep. Voor de wijziging van de streefwaarden bij behandeling bij ouderen baseert men zich voornamelijk op een geprespecificeerde subgroepanalyse van ouderen (75+) uit de SPRINT-studie, die ook in deze subgroep de resultaten van de studie bevestigt.

- De *therapietrouw* en de *opvolging van de ingestelde antihypertensieve behandeling* kunnen inderdaad wellicht beter. Of dit betekent dat de huidige behandelingsstrategie verlaten moet worden valt te betwijfelen en is niet bewezen. Daarnaast wordt zonder onderbouwing gesteld dat monotherapie voor de meeste patiënten onvoldoende is om de (bijgestelde) streefdoelen te halen. Nochtans werd in eerdere versies van de richtlijn (tot in 2007)<sup>4</sup> gesteld dat ongeveer 30-50% van de patiënten erin slaagt de (toenmalige) streefdoelen van 140/90 mmHg te bereiken met monotherapie<sup>5</sup>. Gezien de beschikbare medicatie grotendeels ongewijzigd is de voorbije 10 jaar, mogen we er dus vanuit gaan dat dit voor een substantieel deel van de hypertensiepatiënten nog steeds geldt. “Stepped care”, met initiële monotherapie en toevoegen van een tweede antihypertensivum voor zij die de streefwaarden niet halen of bij wie verdere daling van de bloeddruk aangewezen is, lijkt nog steeds een logische aanpak. Extra inspanningen om de terapietrouw te verhogen en een goede opvolging van de behandeling kunnen de slaagkans van deze behandelingsstrategie verhogen zonder daarom een grote groep patiënten bloot te stellen aan de extra ongewenste effecten van combinatietherapie, die in deze richtlijn toch geminimaliseerd worden.
- De auteurs van de richtlijn geven zelf toe dat er geen enkele gerandomiseerde studie met harde eindpunten bestaat die *initiële combinatietherapie* vergelijkt met monotherapie. Ze menen echter dat er voldoende gegevens uit grote observationele studies en studies met intermediaire eindpunten (bloeddrukdaling) zijn om deze strategie nu aan te raden. Het BCFI is van mening dat, in afwezigheid van gegevens uit gerandomiseerde studies, de aangehaalde evidentie onvoldoende is om voor de meeste patiënten initiële combinatietherapie te verkiezen.
- Ook de expliciete *keuze voor de combinatie van een RAS-remmer met een calciumantagonist of diureticum* is onvoldoende door evidentie onderbouwd. Zoals het literatuuroverzicht bij de richtlijn aantoont, hebben ook andere combinaties hun werkzaamheid bewezen in placebogecontroleerde studies en laten de huidige beschikbare resultaten uit direct vergelijkende studies niet toe een bepaalde combinatie als eerste keuze naar voor te schuiven.
- *Vaste associaties* bevorderen wellicht de terapietrouw en hebben hun plaats in de behandeling van hypertensie bij patiënten op een stabiele dosis van meerdere antihypertensiva. Het BCFI is van oordeel dat vaste associaties bij de opstart van behandeling minder geschikt zijn omdat bij een slecht verdragen starttherapie met een combinatiepreparaat het vaak moeilijk is uit te maken welke component verantwoordelijk is en wat dan wel als alternatief gegeven kan worden. Daarnaast bemoeilijkt het gebruik van een vaste associatie (tijdelijke) dosisaanpassingen van de individuele bestanddelen.

De auteurs lijken onvoldoende rekening te houden met de verschillen tussen de populaties in eerste en tweede of derde lijn. Voor de meeste patiënten in de tweede of derde lijn zal monotherapie inderdaad onvoldoende blijken om de bloeddruk onder controle te krijgen, maar in de eerste lijn (meer ongecompliceerde hypertensie, lagere aanvangsbloeddrukken) zal toch een belangrijk deel van de patiënten nog in aanmerking komen voor monotherapie. Vele patiënten in de eerste lijn bekomen adequate bloeddrukcontrole met monotherapie of zelfs met louter niet-medicamenteuze maatregelen en worden zelden doorverwezen naar de tweede of derde lijn.

## Specifieke bronnen

- 1 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)
- 2 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
- 3 Neue Europäische Hypertonie-Leitlinie: Klassifikation, Behandlungsbeginn, Zielwerte. *Arznei-telegramm* 2018; 49: 82-3.
- 4 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
- 5 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. *N Engl J Med* 1993; 328:914-21. doi:

10.1056/NEJM199304013281303

## Het carpaal tunnel syndroom: nachtelijk spalken of corticosteroïden-infiltratie?

**Het carpaal tunnel syndroom (CTS)** is een frequente oorzaak van handpijn, tintelingen in de vingers en verminderde kracht. Heel wat patiënten met milde tot matige klachten kunnen in de eerste lijn symptomatisch behandeld worden, met als doel de klachten te verbeteren, het functieverlies te beperken en zenuwbeschadiging te voorkomen. Onder de milde vorm verstaat men patiënten met intermitterende paresthesieën in het distributiegebied van de Nervus medianus, een reversibel verdoofd gevoel en idiopathische pijn; de matige vorm omvat dezelfde kenmerken, maar dan met continue paresthesieën.<sup>1</sup> Bij alarmsymptomen zoals continue pijn, gevoels- of krachtverlies en spieratrofie dient men de patiënt uiteraard door te verwijzen voor verder onderzoek en heelkunde. De meest gebruikte conservatieve behandelingen zijn nachtelijk spalken of een corticosteroïd-infiltratie. Er bestaat enerzijds beperkte evidentie omtrent de effectiviteit van nachtelijk spalken (waarbij flexie van de pols verhinderd wordt), anderzijds sterkere evidentie op kortere termijn (8 weken) voor infiltraties.<sup>2,3</sup> Het langetermijneffect is echter niet zo duidelijk. Een zorgvuldig opgezette RCT (de INSTINCTS trial) met 212 patiënten heeft de doeltreffendheid van beide behandelingen bij patiënten met mild tot matig carpaal tunnel syndroom vergeleken. De auteurs komen tot de conclusie dat een eenmalige corticosteroïd-infiltratie (in dit geval 20 mg methylprednisolone) een wat sterker klinisch significant effect geeft na evaluatie op 6 weken, in vergelijking met 6 weken nachtelijk spalken (mean difference (gemiddeld verschil) van  $-0,32$  met een 95% CI  $-0,48$  tot  $-0,16$ ). Het gunstig effect van de corticosteroïd-infiltratie houdt aan tot 6 maanden, maar door bijkomende verbetering van de symptomen bij blijvend nachtelijk spalken, zijn de verschillen tussen beide behandelingen na 6 maanden klein en statistisch niet meer significant. Er worden geen ernstige of onverwachte bijwerkingen geobserveerd. Bovendien dient opgemerkt dat in de studie de resultaten van de behandeling beter zijn als de keuze van behandeling overeenkomt met de voorkeur van de patiënt. Na 6 maanden echter heeft een derde van de patiënten nog steeds klachten of werden ze verwezen voor heelkunde.

Als **conclusie** kan men stellen dat *recente evidentie aantoont dat, in de eerste lijn, een eenmalige corticosteroïd-infiltratie op korte termijn een sneller effect heeft dan nachtelijk spalken bij mild tot matig carpaal tunnel syndroom. Wat het effect is op lange termijn is niet duidelijk, aangezien er bij evaluatie na 6 maanden, na de eenmalige infiltratie ten opzichte van verder spalken, geen verschil is tussen beide behandelingen.*<sup>1,4</sup>

### Specifieke bronnen

- 1 Chesterton L. et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1423–33.
- 2 Page M. et al. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of systematic reviews*. 11 July 2012.
- 3 Premiers Choix Revue Prescrire. Syndrome du canal carpien. Actualisation Janvier 2018.
- 4 Atroshi A. Steroid injection or wrist splint for first-time carpal tunnel syndrome? *Lancet* 2018; 392: 1383-1384.

## Moet subklinische hypothyreoïdie behandeld worden?

Subklinische hypothyreoïdie is eerder een biologische dan een klinische entiteit. We bespreken reeds dat er onvoldoende argumenten zijn voor behandeling van 65-plussers met subklinische hypothyreoïdie [zie Folia november 2017]. Een meta-analyse bevestigt dat substitutietherapie met thyroïdhormonen in de meeste gevallen niet gerechtvaardigd is, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Er zijn geen gegevens over zwangere vrouwen.

Subklinische hypothyreoïdie wordt gekenmerkt door verhoogde TSH-spiegels ( $> 4,5$  mE/l) bij normale T3- en T4-waarden [zie Folia november 2017] en de diagnose berust dus vooral op biologische parameters. De aanwezigheid van symptomen die gezien worden bij een tekort aan schildklierhormoon, is bij deze patiënten eerder een toeval (het gaat om specifieke symptomen die ook gezien worden bij personen zonder schildklierfunctiestoornissen, en ze zijn niet noodzakelijkerwijs aanwezig in geval van schildklierfunctiestoornissen) en het voordeel van substitutiebehandeling blijft moeilijk te evalueren. Vele gevallen van subklinische hypothyreoïdie evolueren spontaan gunstig, vooral als de TSH  $< 6$  mE/l is, wat een afwachtende houding rechtvaardigt.<sup>1</sup>

Er is controverse rond het nut van een behandeling. Medicamenteuze behandeling wordt over het algemeen slechts aanbevolen wanneer de TSH-spiegel hoger is dan 10 mE/l.<sup>2</sup> Sommige observationele gegevens wijzen op de mogelijkheid van een verhoogd risico van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij subklinische hypothyreoïdie, maar er kon geen voordeel van substitutietherapie aangetoond worden op deze parameters.<sup>3</sup>

Een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij een populatie ouderen ( $\geq 65$  jaar) bevestigde het gebrek aan argumenten om deze specifieke populatie met thyroïdhormonen te behandelen [zie Folia november 2017].

Een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies evalueerde de voordelen van substitutietherapie bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie ongeacht de leeftijd (zwangere vrouwen waren uit de studies uitgesloten).<sup>4</sup>

De behandeling met thyroïdhormonen leidde tot een normalisering van de TSH-waarden, zonder voordeel in termen van levenskwaliteit of van effect op de symptomen die te wijten zouden kunnen zijn aan de schildklierfunctiestoornis (primaire eindpunten). Deze resultaten bevestigen de beperkte waarde van behandeling van patiënten met subklinische hypothyreoïdie. Een regelmatige controle van de schildklierparameters blijft echter noodzakelijk.

Zwangere vrouwen dienen bijzonder aandachtig te worden opgevolgd. Aangezien zwangere vrouwen in de studies werden uitgesloten, is over deze groep geen conclusies te trekken uit de meta-analyse.

### Specifieke bronnen

**1** Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-Standaard Schildklierandoeningen (Tweede herziening).

<https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklierandoeningen>

**2** Hypothyroïdies chez les adultes: de la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. Rev Prescrire 2015 ; 35(379) :355-62.

**3** Hypothyroïdie périphérique chez un adulte. L'essentiel sur les soins de premier choix. Premiers Choix Prescrire. Actualisation: janvier 2018.

**4** Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;320(13):1349–1359.

**5** Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations HAS avril 2007.



## DECLARE-TIMI-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met dapagliflozine)

De DECLARE-TIMI-studie<sup>1</sup> is de derde cardiovasculaire veiligheidsstudie met betrekking tot een gliflozine, die is gepubliceerd. Deze placebo-gecontroleerde studie evalueerde dapagliflozine op cardiovasculaire eindpunten bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. De meeste patiënten werden ook behandeld met één of meerdere andere antidiabetica (bv. 80% in beide groepen behandeld met metformine).

De twee vorige studies (EMPA-REG met empagliflozine en CANVAS met canagliflozine) toonden, bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico (vooral patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en 1 op 5 patiënten vertoonden nefropathie), een voordeel op het samengesteld primair eindpunt 'cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en niet-fataal CVA' [zie Folia februari 2017, april 2017, oktober 2017 (EMPA-REG) en augustus 2017 (CANVAS)]. In de DECLARE-TIMI-studie (n=17.160) toonde dapagliflozine geen voordeel op ditzelfde primair eindpunt. Het primair eindpunt trad op bij 8,8% van de patiënten onder dapagliflozine en 9,4% van de patiënten onder placebo (HR=0,93; 95%-BI 0,84 tot 1,03 ; p=0,17). Dapagliflozine daarentegen toonde wel een voordeel op een ander gecombineerd primair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopnames omwille van hartfalen): 4,9% van de patiënten onder dapagliflozine en 5,8% van de patiënten onder placebo (HR= 0,83; 95%-BI 0,73 tot 0,95 ; p<0,005). Dit tweede primair eindpunt werd pas na de start van de studie toegevoegd, omwille van de gunstige effecten op deze events in de EMPA-REG-studie en de CANVAS-studie, waar het een secundair eindpunt was. In de DECLARE-TIMI-studie werd ook, als secundair eindpunt, een combinatie van events met betrekking tot nefropathie onderzocht. De resultaten zijn in het voordeel van dapagliflozine, zoals dit het geval was voor empagliflozine en canagliflozine (ook in respectievelijk de EMPA-REG-studie en de CANVAS-studie waren dit vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten).

### Enkele commentaren

- De studiepopulatie in de DECLARE-TIMI-studie verschilt aanzienlijk van deze in de twee andere studies. Enerzijds werden patiënten met nierfunctiestoornis, in tegenstelling tot de EMPA-REG-studie en CANVAS-studie, niet opgenomen in de DECLARE-TIMI-studie (een eGFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> was een exclusiecriteria) en anderzijds was het aantal patiënten met bewezen macro-angiopathie kleiner (minder dan 50% in de DECLARE-TIMI-studie, versus 100% in de EMPA-REG-studie en bijna 75% in de CANVAS-studie). Het is de vraag of deze verschillen het gebrek aan winst van dapagliflozine op het eerste primaire eindpunt kunnen verklaren.
- Het bewezen voordeel van dapagliflozine op het tweede primaire eindpunt is voornamelijk te danken aan het voordeel op de ziekenhuisopnames omwille van hartfalen (HR= 0,73 ; 95%-BI 0,61 tot 0,88), mogelijk toe te schrijven aan het "diuretisch" effect van dapagliflozine. De cardiovasculaire mortaliteit werd niet beïnvloed (HR= 0,98 ; 95%-BI 0,82 tot 1,17). Dit tweede primair eindpunt werd pas na de start van de studie toegevoegd, naar aanleiding van de resultaten van de EMPA-REG-studie waar de winst met empagliflozine in termen van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van hartfalen (secundaire eindpunten) nog meer uitgesproken was dan de winst in termen van majeure cardiovasculaire events (primair eindpunt).
- Deze cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn in de eerste plaats bedoeld om de veiligheid aan te tonen. Daarbij werd eerst de non-inferioriteit van het middel geanalyseerd, in het kader van een *add-on* behandeling en ten opzichte van placebo, en nadien de superioriteit. Een dergelijke opzet roept vragen op.
- Er dient herinnerd te worden dat de resultaten met betrekking tot secundaire eindpunten bemoedigend zijn, maar enkel hypothese-genererend zijn. In dit stadium kan niet formeel worden geconcludeerd dat voor gliflozinen bewezen is dat ze een renaal voordeel hebben.
- Onlangs publiceerden de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) een consensusrapport over de aanpak van hyperglykemie bij type 2-diabetes? Belangrijke wijzigingen worden voorgesteld; zo bijvoorbeeld is bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events bij wie metformine in monotherapie niet meer voldoende is voor de controle van de glykemie, een gliflozine (of een GLP-1-analoog) de eerste keuze als *add-on* behandeling. Deze wijzigingen worden voornamelijk gemotiveerd door de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen en de GLP-1-analogen.

Het BCFI is van mening dat de gegevens uit deze cardiovasculaire veiligheidsstudies geruststellend zijn wat betreft de cardiovasculaire veiligheid van de gliflozinen. Ze kunnen ook nuttige elementen aanreiken voor de discussie over de beste aanpak van patiënten met type 2-diabetes en, meer bepaald, over welke patiënten het meeste baat hebben van een behandeling met deze nieuwe geneesmiddelen, die duurder zijn dan sommige andere antidiabetica en waarvoor de farmacovigilantiegegevens nog beperkt zijn. Een kritische analyse blijft noodzakelijk. Binnenkort komen we terug op deze publicaties.

### Specifieke bronnen

1 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 ; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

2 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 ; 61:2461-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

## Recente informatie februari 2019

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Cangrelor
- Zonisamide

### Schrappingen

- Clonidine

### Andere wijzigingen

- Varenicline

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

### Nieuwigheden in specialistische geneeskunde

#### Cangrelor (Kengrexal®)

**Plaatsbepaling van het BCFI** Cangrelor (**Kengrexal® ▼**, hoofdstuk 2.1.1.4.) is een nieuw antiaggregans, intraveneus gebruikt bij patiënten met coronairlijden die een percutane coronaire interventie ondergaan. Het BCFI is van mening dat het geen meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel in deze indicatie: cangrelor is niet doeltreffender en is veel duurder.

Cangrelor (Kengrexal®), een nieuw antiaggregans, is een reversibele P2Y<sub>12</sub>-receptorantagonist. Het is voorbehouden voor hospitalgebruik.

**Indicatie volgens de SKP** Cangrelor heeft als indicatie, in associatie met acetylsalicylzuur, de vermindering van het aantal trombotische cardiovasculaire events bij volwassen patiënten met coronairlijden die een percutane coronaire interventie ondergaan en vóór deze ingreep geen orale P2Y<sub>12</sub>-receptorantagonist (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor) toegediend kregen en bij wie orale toediening van een P2Y<sub>12</sub>-receptorantagonist niet haalbaar of wenselijk is.

**Doeltreffendheid** Cangrelor intraveneus was niet doeltreffender dan clopidogrel oraal in termen van daling van de mortaliteit bij patiënten met coronaire angioplastie. Slechts enkele cardiovasculaire events traden iets minder op in een klinische studie (samengesteld eindpunt: mortaliteit, hartinfarct, revascularisatie omwille van ischemie, stenttrombose). Volgens sommige publicaties was deze studie onderwerp van bias, en de studie werd gekwalificeerd als “niet-ethisch”. Zo werd het toedieningsschema van clopidogrel in de controlegroep niet steeds gevolgd (te lage ladingsdosis met laattijdige toediening ervan). Studies die het nut van het toevoegen van cangrelor aan clopidogrel evalueerden, werden stopgezet wegens gebrek aan een klinische winst.<sup>1,2</sup> Cangrelor is niet vergeleken met andere antiaggregantia. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) concludeerden dat het voordeel van cangrelor bescheiden is.<sup>3,4</sup>

#### **Veiligheid.**

- Cangrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve bloeding, antecedenten van CVA of TIA, en bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

- De voornaamste ongewenste effecten zijn dyspneu, bloedingen (ecchymosen, hematomen) en soms ernstige huidreacties. Een risico van hartgeleidingsstoornissen is niet uit te sluiten. Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen bij nierinsufficiëntie.<sup>5,6</sup>

- Cangrelor heeft een zeer korte halfwaardetijd (3 tot 6 minuten). Er zijn weinig medicamenteuze interacties te verwachten omdat cangrelor niet afgebroken wordt door CYP-iso-enzymen. Cangrelor mag niet samen met clopidogrel worden toegediend, aangezien cangrelor het antiaggregerend effect van

clopidogrel vermindert.

**Kostprijs** 371€ voor een flacon van 50mg (voor ongeveer een volledige procedure), niet terugbetaald.

## Zonisamide (Zonegran®)

**Plaatsbepaling van het BCFI Zonisamide (Zonegran® ▼ hoofdstuk 10.7.1.6.)** is een nieuw anti-epilepticum voorgesteld in monotherapie bij volwassenen, of als *add-on*-behandeling vanaf de leeftijd van 6 jaar. Het BCFI is van mening dat zonisamide geen meerwaarde heeft ten opzichte van de ruime keuze aan beschikbare anti-epileptica en aanzienlijk duurder is dan de meeste andere anti-epileptica.

**Indicatie volgens de SKP.** Zonisamide heeft als indicatie, in monotherapie, de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde epilepsie. Zonisamide heeft ook als indicatie, de *add-on*-behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar of ouder.

### Doeltreffendheid.

- In monotherapie kon voor zonisamide geen non-inferioriteit worden aangetoond ten opzichte van carbamazepine bij patiënten met recent gediagnosticeerde partiële epileptische aanvallen met of zonder veralgemening. Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) concludeerde echter dat met zonisamide een lager niveau van doeltreffendheid dan met carbamazepine aanvaardbaar was, gezien de hoge *respons-rate* in beide groepen (in de orde van 80%) en een absoluut verschil van minder dan 5%. Het *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) positioneert zonisamide als derde keuze, zoals andere anti-epileptica, na falen van of intolerantie voor de standaardbehandelingen (carbamazepine of lamotrigine als eerste keuze, en levitracetam, oxarbazepine of valproïnezuur als tweede keuze).<sup>7</sup> Volgens de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) heeft zonisamide een belangrijke "*service médical rendu*", maar geeft het geen verbetering van de "*service médical rendu*" ten opzichte van de andere anti-epileptica in monotherapie.<sup>8</sup>
- Als *add-on*-behandeling bij volwassenen en kinderen van 6 jaar is zonisamide doeltreffender dan placebo in het verminderen van het aantal aanvallen; de *respons-rate* (percentage patiënten bij wie het aantal aanvallen met minstens 50% verminderde) bedroeg in de orde van 50% voor zonisamide versus 20-30% met placebo.<sup>9,10</sup> Volgens de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) heeft zonisamide een belangrijke "*service médical rendu*", maar geeft het geen verbetering van de "*service médical rendu*" ten opzichte van de andere anti-epileptica in *add-on*-behandeling.<sup>11</sup>

### Veiligheid.

- De voornaamste ongewenste effecten van zonisamide zijn neurologische stoornissen (verminderde eetlust, agitatie, prikkelbaarheid, ataxie, verwarring, depressie, geheugenstoornissen, slaperigheid...), diplopie, duizeligheid. Gewichtsverlies en ernstige huidreacties kunnen optreden. Net als met de andere anti-epileptica is er een risico van zelfmoordgedachten.
- Bij kinderen moeten een aantal bijkomende voorzorgsmaatregelen worden genomen: controle van het gewicht en het bicarbonaatgehalte, voorkomen van dehydratie en hitteberoerte.<sup>10</sup>
- Gebruik tijdens de zwangerschap is af te raden en mag alleen overwogen worden als de verwachte voordelen opwegen tegen de risico's. De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de risico's van laag geboortegewicht, prematuriteit, gespleten lip en gehemelte, cardiovasculaire misvormingen en neuraalbuïdefecten.<sup>12,13</sup> Anticonceptie moet met de patiënt worden besproken en gepland.<sup>5</sup>
- Zonisamide wordt gedeeltelijk afgebroken door CYP3A4. Doseringaanpassing kan nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van een inductor of inhibitor van CYP3A4. Zonisamide heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten. In het bijzonder lijkt zonisamide de plasmaconcentraties van de orale anticonceptiva niet te beïnvloeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie, en een tragere verhoging van de dosering is waarschijnlijk nodig. Zonisamide is af te raden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

**Dosering.** Volwassenen en kinderen van meer dan 55 kg: titratie tot gebruikelijke onderhouds dosering van 300 mg eenmaal per dag. Omwille van de zeer lange halfwaardetijd (60 uur) is het raadzaam om de dosis niet vaker dan éénmaal per week aan te passen.<sup>14</sup>

**Kostprijs.** 132€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald.

## Schrappingen

### Clonidine (Dixarit®)

Clonidine (Dixarit®, hoofdstuk 10.9.2.2.), gebruikt voor de profylaxe van migraineaanvallen, is uit de markt genomen. Het gebruik ervan in deze indicatie berustte op zeer beperkte evidentie en werd als obsoleet aanzien. Er is wel nog de specialiteit op basis van clonidine gebruikt bij hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

### Andere wijzigingen

#### Varenicline (Champix®)

Sinds 1 februari zijn de terugbetalingsvoorwaarden van varenicline (Champix®, hoofdstuk 10.5.2.3.) gewijzigd. Het wordt nu terugbetaald voor een volledige behandeling: startverpakking voor 2 weken en onderhoudsverpakking voor 10 weken, driemaal hernieuwbaar over een periode van 5 jaar, bij patiënten die wensen te stoppen met roken, in combinatie met ondersteunende gedragstherapie. Voor meer informatie over rookstop, zie ook de Transparantiefiche Rookstop.

### Specifieke bronnen

- 1 Cangrélol intraveineux (Kengrexal®) et angioplastie coronaire La Revue Prescrire 2016;36 (391):339-40
- 2 Worst pills, Best Pills, Year in Review: Troubling New Drug Approvals in 2015, cangrelor (Kengreal®): Do Not Use, March 2016.
- 3 Coronary revascularisation: Cangrelor, NICE nov 2015, nice.org.uk/guidance/esnm63
- 4 Cangrelor Finally Gets Nod from FDA Advisory Panel, NEJM Watch, April 17, 2015.
- 5 BNF [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)
- 6 Ticagrélol ou cangrélol, Interactions médicamenteuses, La Revue Prescrire juin 2018, 1022-1025
- 7 NICE, Partial-onset seizures in epilepsy: zonisamide as monotherapy, 16 april 2013, nice.org.uk/guidance/esnm17
- 8 [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761866/fr/zonegran](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761866/fr/zonegran)
- 9 Zonegran®, EPAR-scientific discussion, [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/zonegran-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/zonegran-epar-scientific-discussion_en.pdf)
- 10 NICE Partial seizures in children and young people with epilepsy: zonisamide as adjunctive therapy, 18 March 2014, nice.org.uk/guidance/esnm17
- 11 [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2011660/fr/zonegran-zonisamide-antiepileptique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011660/fr/zonegran-zonisamide-antiepileptique)
- 12 Zonegran®, SKP
- 13 Antiepileptic Drugs, Weight Loss, and Pregnancy, NEJM Watch, January 7, 2014
- 14 Australian Prescriber Vol 34, n°2, April 2011

## Erratum in verband met artikel “Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later” (Folia januari 2019)

In verband met aflibercept wordt in het artikel “Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later” in de Folia van januari 2019 gesteld *dat aflibercept bij diabetisch maculair oedeem met sterke achteruitgang van de visus superieur is aan ranibizumab.*

Dit moet echter zijn: ***“Bij diabetisch maculair oedeem met sterke achteruitgang van de visus, zou aflibercept superieur zijn aan ranibizumab na een termijn van 1 jaar; na een termijn van 2 jaar werd dit niet teruggevonden.”***

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Dopamine-agonisten en compulsief gedrag

Het verband tussen compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag, boulimie, hyperseksualiteit) en gebruik van dopamine-agonisten is goed gedocumenteerd [zie Folia september 2007]. Er wordt bij patiënten met ziekte van Parkinson behandeld met een dopamine-agonist een incidentie van 15% gerapporteerd.<sup>1</sup> Compulsieve stoornissen zijn ook gerapporteerd bij patiënten behandeld met een dopamine-agonist in het kader van *restless legs syndrome* of hyperprolactinemie, zonder dat een incidentie wordt gegeven.<sup>1</sup> Het risico lijkt laag bij patiënten op monotherapie met levodopa+dopadexarboxylase-inhibitor.<sup>1</sup>

Volgens een Frans cohortonderzoek (2018)<sup>2</sup> bij patiënten met de ziekte van Parkinson lijkt compulsief gedrag tijdens behandeling met dopamine-agonisten frequent op te treden. In deze studie werden 411 patiënten met de ziekte van Parkinson (gemiddelde leeftijd 62 jaar, duur van de ziekte  $\leq$  5 jaar) gevolgd gedurende gemiddeld 3,3 jaar. Van 306 patiënten die geen compulsief gedrag vertoonden aan de start van de follow-up, bedroeg de cumulatieve incidentie van compulsief gedrag op het einde van de studie 51,5% bij de patiënten die waren blootgesteld aan een dopamine-agonist (85% van de patiënten), en 12,4% bij patiënten die nooit een dopamine-agonist hadden genomen (15% van de patiënten). De incidentie nam toe met de dosis en de duur van de behandeling. Van de patiënten die de dopamine-agonist stopten, was het compulsief gedrag één jaar later bij de helft verdwenen. Het risico was het hoogst voor pramipexol en ropinirol (verhoging van het risico met ongeveer 4,5 keer ten opzichte van patiënten die nooit een dopamine-agonist hadden genomen), en was veel lager voor andere dopamine-agonisten (apomorfine; bromocriptine; rotigotine; piribedil, niet gecommmercialiseerd in België). De studie vond geen risicotoename bij patiënten op levodopa.

### Advies voor de praktijk

Hoewel het hier gaat om een observationeel onderzoek (namelijk een cohortonderzoek), met de beperkingen vandiën (*bias, confounding factors*), wijst deze studie erop dat compulsief gedrag niet zeldzaam is bij Parkinson-patiënten behandeld met een dopamine-agonist, alvast bij gebruik van pramipexol of ropinirol. Het is raadzaam de patiënt of iemand in diens omgeving te informeren over dit risico, en attent te zijn op elke gedragsverandering, gezien dit ongewenst effect met name belangrijke sociale en financiële gevolgen kan hebben.<sup>3</sup> Het is moeilijk te voorspellen welke patiënten compulsief gedrag zullen ontwikkelen tijdens behandeling met een dopamine-agonist, maar patiënten met antecedenten van dergelijke stoornissen alsook patiënten met persoonlijke of familiale antecedenten van o.a. obsessief-compulsief gedrag, bipolaire stoornissen of alcohol- of drugsmisbruik, lijken een hoger risico te hebben.<sup>1</sup> Wanneer compulsief gedrag optreedt, zijn een vermindering van de dosering, of zelfs overschakeling naar een ander geneesmiddel te overwegen.<sup>3</sup> Over het risico van compulsief gedrag met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waarschijnlijk zeldzaam, is meer onderzoek nodig.

### Specifieke bronnen

1 Weiss HD en Pontone GM. Dopamine receptor agonist drugs and impulse control disorders. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:1935-6 (doi:10.1001/jamainternmed.2014.4097)

2 Corvol J-C et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 91:189-201 (doi:10.1212/WNL.0000000000005816)

3 Médicaments dopaminergiques: troubles compulsifs fréquents. *La Revue Prescrire* 2018;38:829-30

## **Colofon**

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

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

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

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

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.