

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2024

FOCUS

Heeft metamizol een plaats bij postoperatieve pijn?

Metamizol zou bij postoperatieve pijn een alternatief kunnen zijn voor NSAID's wanneer deze gecontra-indiceerd zijn. Het is belangrijk om patiënten te informeren over de mogelijke ongewenste effecten van metamizol en de symptomen die deze ongewenste effecten voorafgaan.

VOOR U GELEZEN

Antidepressiva bij chronische pijn: een nieuwe Cochrane review

Volgens een *Cochrane review* is alleen voor duloxetine met zekerheid aangetoond dat het werkt bij chronische pijn. Er bestaat geen "one size fits all" antidepressivum voor chronische pijn en een patiëntgerichte aanpak is essentieel.

Langdurige behandeling met orale corticosteroïden: hoe complicaties vermijden?

Welke maatregelen kan u voor en tijdens een langdurige behandeling met orale corticosteroïden nemen om het risico op complicaties te beperken? Over welke maatregelen bestaat nog geen volledige duidelijkheid? La Revue Prescrire heeft een overzicht gemaakt en we geven hier de kernboodschappen.

Versnellen inhalatiecorticosteroïden het herstel bij ambulante patiënten met COVID-19?

De ACTIV-6 trial vond geen merkbaar effect van inhalatiecorticosteroïden op genezing en complicaties van COVID-19 bij ambulante-patiënten. In de huidige context is er waarschijnlijk geen plaats voor inhalatiecorticosteroïden bij COVID-19 in de ambulante setting.

NIEUWS

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de ambulante zorg in 2022

Op de 1^{ste} plaats staat voor de eerste keer een DOAC (apixaban). Nieuw in de top 25 zijn het complex sacubitril/valsartan en empagliflozine. Semaglutide stijgt in de top. De totaalcost voor de top 25 neemt elk jaar toe.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Afbouwen van benzodiazepines

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- efgartigimod alfa (Vyvgart[®]▼)

Terugbetalingen

- dimethylfumaraat (Skilarence[®])

 Stopzettingen van commercialisatie

- belantamab mafodotin (Blenrep[®])
- methylprednisolon crème (Advantan[®])
- monofluorofosfaat (Fluocaril Bi-Fluore[®])
- oxycodon + naloxon 5 mg /2,5 mg (Targinact[®] 5/2,5)

 Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

- Bacillus Calmette-Guérin (Oncotice[®])
- pivmecillinam (Selexid[®])

Terug op de markt

- ceftriaxon + lidocaïne (Rocephine[®])

Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine 405 mg voor inj. IM (Zypadhera®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Topiramaat en teratogeen risico: bijkomende maatregelen

Uit een herevaluatie blijkt dat topiramaat niet alleen congenitale afwijkingen veroorzaakt, maar mogelijk ook neurologische ontwikkelingsstoornissen. Om blootstelling in utero te vermijden, werden bijkomende maatregelen genomen. Lees meer hierover in dit artikel.

Pethidine en piritramide vanaf maart 2024 enkel nog voor gebruik in het ziekenhuis

Heeft metamizol een plaats bij postoperatieve pijn?

Metamizol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen.

In een artikel in "*Geneesmiddelenbulletin*" werd de werkzaamheid en veiligheid van metamizol bij postoperatieve pijn beoordeeld.

Volgens de in het artikel vermelde studies zou metamizol (in een eenmalige orale dosis van 500 mg en dus bij acuut gebruik) kunnen worden gebruikt als tweede keuze voor postoperatieve pijnstilling wanneer NSAID's gecontra-indiceerd zijn. In dat geval moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de mogelijke ongewenste effecten na het gebruik van metamizol en van de symptomen die deze ongewenste effecten voorafgaan.

Inleiding

- Wegens bepaalde contra-indicaties is de geneeskunde op zoek naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden in de behandeling van pijn. Metamizol zou één van die alternatieven kunnen zijn. Metamizol is een pyrazolonderivaat dat al 100 jaar bekend is. Het heeft antipyretische en analgetische eigenschappen. Het werkingsmechanisme van metamizol is niet volledig opgehelderd, maar sommige gegevens suggereren dat het werkingsmechanisme verschilt van dat van de NSAID's, wat verklaart waarom het als alternatief zou kunnen gebruikt worden.^{1,2}
- Vanwege zijn bekende, zeer ernstige ongewenste effecten (agranulocytose, gastro-intestinale bloedingen en/of leverschade) wordt metamizol gebruikt als reservemiddel in de behandeling van koorts en pijn wanneer de andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn (zie 8.2.3. Metamizol). Wegens het risico op agranulocytose (dat fataal kan zijn) is metamizol in sommige landen uit de handel genomen. Het risico op leverschade door dit geneesmiddel was het onderwerp van een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) in 2020³, aangezien het aantal gevallen lijkt toe te nemen. Volgens de SKP is bij kortetermijngebruik geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nier- en of leverinsufficiëntie, maar hoge doses moeten vermeden worden. Gegevens over langduriger gebruik bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie ontbreken, (zie 8.2.3. Metamizol).⁴ Volgens Farmacotherapeutisch Kompas is metamizol gecontra-indiceerd bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, en bij ernstige leverstoornissen zoals hepatische porfyrie.⁵
- Na een chirurgische ingreep ervaart 40 tot 75% van de patiënten matige tot ernstige pijn. Waar bepaalde analgetica soms niet voldoende werkzaam zijn of ongewenste effecten hebben die aanzienlijk kunnen zijn, zou metamizol een alternatief kunnen zijn (in het bijzonder voor NSAID's wanneer deze gecontra-indiceerd zijn, zie 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's). In een artikel dat verscheen in het "*Geneesmiddelenbulletin*" (Gebu) in september 2023⁶ werd de werkzaamheid en veiligheid van metamizol beoordeeld bij het verlichten van postoperatieve pijn.

Methode

- Om de **werkzaamheid** van metamizol bij postoperatieve pijn te beoordelen, baseerde het artikel zich op twee systematische Cochrane-reviews met meta-analyse (Hearn et al., 2016 en Moore et al., 2015)^{7,8}. De eerste Cochrane-review vergeleek de werkzaamheid van een eenmalige dosis metamizol met placebo. De tweede Cochrane-review vergeleek de werkzaamheid van een eenmalig dosis van verschillende analgetica (waaronder metamizol), eveneens ten opzichte van placebo. Het **primaire eindpunt** in beide Cochrane-reviews was het percentage patiënten dat na 4 tot 6 uur een pijnverlichting van minstens 50% ervoer op een visueel analoge schaal ("Visual Analogue Scale").
- Om de **veiligheid** van metamizol te beoordelen, baseerde het artikel zich op een systematische review (Andrade et al., 2016)⁹. Het **primaire eindpunt** was het optreden van ongewenste effecten zoals agranulocytose, gastro-intestinale bloedingen en leverschade vanwege de hoge morbiditeit en mortaliteit ervan. De beoordeling is *niet gebaseerd* op een eenmalig gebruik van metamizol. Het artikel verwijst verder nog naar 2 observationele studies waarin de tijd tot het optreden van agranulocytose na het gebruik van metamizol werd geanalyseerd^{10,11}. Wat het risico voor de lever betreft, baseert het artikel zich ook op studies die werden uitgevoerd

door de ziekenhuizen van Hamburg en München^{12,13}.

Resultaten in het kort

Werkzaamheid van metamizol

- De Cochrane-review van d'Hearn et al.⁷ omvatte 8 studies. Daarvan werden 5 studies die metamizol oraal (500 mg, n = 288) na een operatie onderzochten, opgenomen in de meta-analyse.
 - Na eenmalige toediening van metamizol 500 mg ondervond 73% van de patiënten binnen 4 tot 6 uur minstens 50% pijnverlichting (primair eindpunt) versus 32% in de placebogroep (RR 2,4; 95%-BI van 1,8 tot 3,1). De Number Needed to Treat (NNT) bedroeg 2,4 (95%-BI van 1,9 tot 3,1); *moderate quality evidence*. Dat betekent dat ongeveer 3 patiënten moesten worden behandeld om bij één bijkomende patiënt substantiële pijnverlichting te bekomen ten opzichte van placebo.
- De Cochrane-review van Moore et al.⁸ vond 39 Cochrane-reviews die de werkzaamheid beoordeelden van een eenmalige dosis van verschillende analgetica, zoals paracetamol, NSAID's en metamizol.
 - Resultaat op het primair eindpunt (ten minste 50% pijnverlichting binnen 4 tot 6 uur na eenmalige toediening): de werkzaamheid van metamizol 500 mg (NNT versus placebo 2,3) was vergelijkbaar met die van de NSAID's (NNT versus placebo was 2,1 voor diclofenac 50 mg; 2,5 voor ibuprofen 400 mg en 2,7 voor naproxen 500 mg). Het NNT versus placebo voor paracetamol 1000 mg was 3,6.

Veiligheid van metamizol

- De systematische review van Andrade et al.⁹ omvatte 22 artikels die werden gepubliceerd tussen 1980 en 2015.
 - 5 case-control studies en 1 cohortstudie onderzochten het risico op het optreden van **agranulocytose** na het gebruik van metamizol. Dat risico kan niet nauwkeurig worden beoordeeld op basis van de beschikbare gegevens, aangezien de resultaten van de studies varieerden van een niet-statistisch significant verschil (OR 1,5; 95%-BI 0,8 tot 2,7) tot een statistisch significant verschil (OR 40,2; 95%-BI 14,7 tot 113). Het geschatte extra risico op agranulocytose varieerde van 0,2 tot 1,63 gevallen per miljoen gebruikers van metamizol.
 - Wat het risico op **gastro-intestinale bloedingen** betreft, concludeerden 4 studies dat er sprake was van een statistisch significante toename van het risico. In het algemeen is het risico (OR variërend van 1,4 tot 2,7) kleiner dan bij NSAID's (OR ibuprofen van 1,3 tot 4,1; OR naproxen van 2,1 tot 10,0; OR diclofenac van 1,3 tot 7,9 en OR acetylsalicylzuur van 1,8 tot 8,0). Het is iets hoger dan het risico van paracetamol (OR van 0,6 tot 1,5) waarvan het risico als niet-significant wordt beschouwd. Dit zijn indirecte vergelijkingen (vergelijkingen met een placebo voor elk analgeticum).
- Wat het risico op **leverschade** door metamizol betreft, zijn er onvoldoende gegevens om conclusies te trekken. Volgens de 2 observationele studies die worden vermeld in het artikel^{10,11}, duurt het enkele dagen **voordat agranulocytose optreedt**.
 - De eerste studie¹⁰ analyseerde 1448 meldingen van agranulocytose na het gebruik van metamizol (opgenomen in het EudraVigilance-systeem van het EMA). De mediane tijd tot het optreden van agranulocytose was 13 dagen. 34,7% van de gevallen deed zich echter al voor na 7 dagen gebruik.
 - De tweede studie¹¹ constateerde een mediane tijd tot het optreden van agranulocytose na 2 dagen behandeling.
- Wat de **leverschade** betreft, stelden de ziekenhuizen van Hamburg¹² en München¹³ vast dat die respectievelijk 4 weken (bij 23 van de 154 onderzochte patiënten) en 42 tot 46 dagen na de blootstelling optrad. De patiënten die in het ziekenhuis in München werden onderzocht, gebruikten echter ook andere geneesmiddelen en de gevallen van leverschade die werden waargenomen, kunnen niet met zekerheid worden toegeschreven aan metamizol.

Discussie

- Oraal metamizol lijkt effectief te zijn als postoperatief analgeticum. De werkzaamheid lijkt vergelijkbaar met die van NSAID's en superieur aan die van paracetamol (gebaseerd op indirecte

vergelijkingen via placebo).

- Het risico van agranulocytose lijkt laag. De studies tonen een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (vergeleken met placebo), maar dit risico is over het algemeen lager dan met de NSAID's (ook op basis van indirecte vergelijkingen).
- De resultaten van deze studies moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De methodologische kwaliteit ervan is immers matig, vanwege het risico op bias (informatiebias, recall bias en selectiebias) en het vaak kleine aantal deelnemers dat in het onderzoek was opgenomen. Er zijn meer gegevens nodig om het risico op deze ongewenste effecten van metamizol in vergelijking met andere analgetica te kunnen kwantificeren.

Algemene conclusie

- Op basis van de resultaten van de verschillende onderzoeken concludeert het "*Geneesmiddelenbulletin*" dat acuut gebruik van metamizol een alternatief zou kunnen zijn voor NSAID's, aangezien het risico op gastro-intestinale bloedingen lager lijkt te zijn. Zoals eerder in het artikel vermeld, zijn er echter meer en betere studies nodig om deze resultaten te ondersteunen.
- Volgens de NICE-aanbevelingen¹⁴ blijft paracetamol de eerste keuze [1 g tot 4x/dag (24 uur) in afwezigheid van risicofactoren], gevolgd door NSAID's (als er geen contra-indicaties zijn). NICE maakt geen melding van metamizol, dat verboden is in Engeland.
- Volgens het BCFI is de kernboodschap dat bij postoperatieve pijn metamizol een alternatief zou kunnen zijn voor de andere behandelingen (in het bijzonder de NSAID's) wanneer deze gecontra-indiceerd zijn.

Wanneer metamizol wordt voorgeschreven, het belangrijk is om patiënten te informeren over de mogelijke ongewenste effecten en van de symptomen die deze ongewenste effecten voorafgaan.

Want ook al zijn die risico's laag, ze zijn niet onbestaand en kunnen ernstig zijn.

Keelpijn, moeite met slikken, opkomende koorts en koude rillingen zijn vroege symptomen van agranulocytose. Symptomen die wijzen op leverschade zijn vermoeidheid, misselijkheid, braken en buikpijn. Buikpijn, zwartachtige ontlasting en bleekheid kunnen wijzen op gastro-intestinale bloedingen.

Specialiteitsnamen:

- Metamizol: Novalgine® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol.* 2007 Jun;151(4):494-503. doi: 10.1038/sj.bjp.0707239. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17435797; PMCID: PMC2013970.
- 2 Stessel B, Lambrechts M, Evers S, Vanderstappen C, Callebaut I, Ory JP, Herbots J, Dreesen I, Vaninbroux M, Van de Velde M. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: A randomised controlled superiority trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2023 Mar 1;40(3):171-178. doi: 10.1097/EJA.0000000000001792. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36632758; PMCID: PMC9894134.
- 3 EMA. Direct healthcare professional communication. Metamizole: Risk of drug-induced liver injury. 2020. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf. Geraadpleegd op 03.10.23.
- 4 Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Novalgine. Laatst geraadpleegd op 16/01/2024.
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metamizol>. Laatst geraadpleegd op 17/01/2024
- 6 Schwarz E. Metamizol bij postoperatieve pijnbestrijding. *Gebu.* 2023 Sep 14; 57(9):e2023.9.15. Klikhier.
- 7 Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 20; 4(4):CD011421. doi: 10.1002/14651858.CD011421.pub2. PMID: 27096578; PMCID: PMC6540653.
- 8 Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 28; 2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3. PMID:

26414123; PMID: PMC6485441.

9 Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct; 41(5):459-77. doi: 10.1111/jcpt.12422. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422768.

10 Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 Feb;126(2):116-125. doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31449718.

11 Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):657-65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009. PMID: 17470834

12 Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, Liwinski T, Schulz L, WeilerNormann C, Sterneck M, Lohse AW, Schramm C. Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;86(7):1406-1415. doi: 10.1111/bcp.14254. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32080881; PMID: PMC7319009.

13 Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Saf.* 2021 Jun;44(6):669-680. doi: 10.1007/s40264-021-01049-z. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638811; PMID: PMC8184550.

14 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Perioperative care in adults. Nice guideline NG180. August 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180>.

Antidepressiva bij chronische pijn: een nieuwe Cochrane review

Kernboodschap

Antidepressiva worden in de praktijk vaak gebruikt voor andere indicaties dan depressie, onder meer bij patiënten met chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, artrose, enz...). Een nieuwe *Cochrane review* concludeert dat er alleen voor duloxetine met zekerheid aangetoond is dat het werkt bij chronische pijn, en dan nog enkel op korte termijn. Voor geen enkel antidepressivum is betrouwbaar bewijs gevonden dat het werkt bij langdurig gebruik en veilig is. De auteurs van de *Cochrane review* merken op dat er niet zoiets bestaat als een 'one size fits all' antidepressivum voor chronische pijn en dat een patiëntgerichte benadering essentieel is.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, gewrichtspijn, enz...) heeft een aanzienlijke impact op de levenskwaliteit en het dagelijks functioneren van patiënten en is een van de meest voorkomende oorzaken van werkverzuim. De prevalentie van chronische pijn wordt geschat op één op vijf volwassenen wereldwijd.¹
- Naast klassieke pijnmedicatie zoals analgetica en NSAID's worden ook antidepressiva gebruikt in de behandeling van chronische pijn. In België gaat het dan meestal over off-label gebruik, behalve bij amitriptyline (TCA) en duloxetine (SNRI).
- Een nieuwe *Cochrane review* onderzocht wat de evidentie is voor de werkzaamheid en veiligheid van antidepressiva bij de behandeling van chronische pijn.¹

Opzet van de studie

- De *Cochrane review* includeerde alle gerandomiseerde studies over antidepressiva in vergelijking met placebo of met andere behandelingen bij **volwassenen met chronische pijn, uitgezonderd hoofdpijn en migraine**. Alleen studies met een opvolgingsduur van minstens 2 weken en met minstens 10 patiënten per studiearm kwamen in aanmerking voor de review.
- De **primaire eindpunten** van de *Cochrane review* waren: aantal patiënten met substantiële pijnvermindering (minstens 50% verbetering op een pijnschaal), pijnintensiteit, stemming, aantal patiënten met ongewenste effecten. **Secundaire eindpunten** waren: 30% pijnvermindering, fysiek functioneren, slaap, levenskwaliteit, globale verbetering, ernstige ongewenste effecten, studie-uitval.
- Voor de pijngerelateerde eindpunten en ongewenste effecten werden de resultaten gerapporteerd **per dosering** van het antidepressivum (laag, standaard, hoog), omdat de analyse voor alle doseringen samen meer heterogeniteit en inconsistenties vertoonde.
- De auteurs presenteerden alleen **resultaten** in de tekst en overzichtstabel wanneer er **minstens 200 patiënten** konden geanalyseerd worden voor een bepaald antidepressivum (per dosering). De andere gegevens werden gepresenteerd in een forest plot zonder verdere details over het aantal studies, aantal patiënten, enz.

Resultaten in het kort

- De *Cochrane review* includeerde 176 **dubbelblinde studies** over antidepressiva bij in totaal 28 664 patiënten met chronische pijn (gemiddelde leeftijd 50,6 jaar). De gemiddelde behandelingsduur bedroeg **10 weken** (variërend van 2 weken tot 9 maand).
- De meest bestudeerde **aandoeningen** waren fibromyalgie (59 studies), neuropathische pijn (49 studies), en musculoskeletale pijn (artrose, lage rugpijn, enz..., 40 studies).
- **Amitriptyline** (43 studies, n= 1 843) en **duloxetine** (43 studies, n= 6 362) waren de meest onderzochte antidepressiva.
- De meeste studies waren **gesponsord** door een farmaceutische firma. Patiënten met psychische aandoeningen zoals depressie waren meestal uitgesloten.
- Twee op drie studies vertoonden een hoog risico van **bias**, voornamelijk *attrition bias* en rapporteringsbias.
- Voor het primaire eindpunt **substantiële pijnvermindering** (pijnintensiteit minstens 50% gedaald) konden er 42 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse.

- Veruit de meeste studies die dit eindpunt rapporteerden, onderzochten **duloxetine**. Duloxetine gaf bijna twee keer meer kans op substantiële pijnvermindering dan placebo (*moderate certainty evidence*), zowel in een lage dosering (<60 mg/d) als in een standaard (60 mg/d) of hoge dosering (>60 mg/d), met een *number needed to treat to benefit* van 7 à 8.
- **Mirtazapine** gaf niet meer kans op substantiële pijnverbetering dan placebo (*low certainty evidence* voor een dosering van 30 mg/d, geen gegevens over andere doseringen).
- Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel. De forest plot van **venlafaxine**, het enige andere in België gecommmercialiseerde SNRI, toonde tegenstrijdige bevindingen naargelang de onderzochte dosering. In geen enkele placebogecontroleerde studie met **amitriptyline** was substantiële pijnvermindering een eindpunt; de vergelijkende studie met duloxetine was te klein om er conclusies uit te trekken.
- Voor het primaire eindpunt '**pijnintensiteit**' konden de gegevens van 49 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse.
 - Veruit de meeste studies die dit eindpunt rapporteerden, waren studies met **duloxetine**. Duloxetine had een klein-tot-matig gunstig effect op de pijnintensiteit in vergelijking met placebo, zowel in een standaard (*moderate certainty evidence*) als hoge dosering (*low certainty evidence*), maar niet in een lage dosering (*moderate certainty evidence*).
 - Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens (geen voor **venlafaxine**) om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel. De forest plot van **amitriptyline** toonde wisselende resultaten naargelang de dosering. Een analyse voor alle doseringen van amitriptyline samen gaf wel winst te zien, maar dit was gebaseerd op *very low certainty evidence*.
- Voor het primaire eindpunt '**stemming**' konden er 38 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse. De analyse voor dit eindpunt gebeurde per antidepressivum, ongeacht de dosering.
 - De meeste studies onderzochten **duloxetine**. Uit de analyse bleek een klein, positief effect van duloxetine op de stemming (*moderate certainty evidence*).
 - **Mirtazapine** (30 mg) had volgens één RCT bij 406 patiënten een matig gunstig effect op de stemming (*low certainty evidence*).
 - Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel (geen gegevens over **amitriptyline** en over het SNRI **venlafaxine**).
- Voor het primaire eindpunt '**optreden van ongewenste effecten**' waren 93 studies beschikbaar voor de netwerkmeta-analyse.
 - De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 7 voor **duloxetine** en 4,5 voor **amitriptyline** (beide gebaseerd op *very low certainty evidence*).
 - **Mirtazapine** in een standaard dosering gaf geen hoger risico van ongewenste effecten dan placebo (*very low certainty evidence*).
 - Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel.
- Voor de meeste **secundaire werkzaamheidseindpunten** (fysiek functioneren, slaap, globale verbetering) kwam duloxetine (op basis van de netwerkmeta-analyse) naar voor als beste antidepressivum in de rangschikking (naast milnacipran, dat niet beschikbaar is in België). Het effect was meestal klein en duloxetine gaf geen enkele winst in levenskwaliteit (*low certainty evidence*).
- Voor het effect van de onderzochte antidepressiva op de **secundaire veiligheidseindpunten** (ernstige ongewenste effecten en studieuitval) was er alleen *very low certainty evidence* beschikbaar, die geen conclusies toeliet.
- Alleen voor duloxetine waren er voldoende studies om het risico van **publicatiebias** te onderzoeken: uit de *funnel plot* bleek enige evidentie van publicatiebias.

Beperkingen van de studie

- De evidentie in deze *Cochrane review* is hoofdzakelijk afkomstig uit **placebogecontroleerde studies**. Er waren veel minder rechtstreeks vergelijkende studies tussen antidepressiva onderling. Bovendien waren de studies vaak van **korte duur** en hadden de meeste een **hoog risico van bias**.

- De auteurs rapporteerden alleen resultaten voor **chronische pijn in het algemeen** en niet voor de afzonderlijke pijnandoeningen.

Commentaar van het BCFI

- De auteurs van deze nieuwe *Cochrane review* stellen dat duloxetine waarschijnlijk beter werkt dan andere antidepressiva bij patiënten met chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, artrose, enz...). Een dosering van 60 mg duloxetine per dag is werkzaam gebleken en een hogere dosering lijkt geen voordeel te geven. De auteurs merken wel op dat er niet zoiets bestaat als een 'one size fits all' antidepressivum voor chronische pijn en dat een patiëntgerichte benadering essentieel is. Zo'n benadering houdt rekening met de individuele noden, ervaringen en voorkeuren van de patiënt bij de behandelingskeuze. Hoewel goede evidentie ontbreekt voor andere antidepressiva, bereiken sommige patiënten ook daarmee goede resultaten. Vooral met amitriptyline is er veel praktijkervaring. De studies over amitriptyline zijn vaak oude studies, die niet beantwoorden aan de huidige wetenschappelijke standaarden (bv. geen gegevens over substantiële pijnvermindering). Omdat amitriptyline uiterst goedkoop is en buiten patent valt, moeten we ook geen nieuwe commerciële studies meer verwachten. Niet-industriegesponsorde studies kunnen dat hiaat opvangen, zoals de OPTION-DM-studie die besproken is in de *Folia* van januari 2023. In die studie gaven amitriptyline en duloxetine vergelijkbare pijnstilling bij patiënten met diabetische neuropathie wiens monotherapie niet volstond.
- De beperkingen van deze *Cochrane review* (zie supra) bemoeilijken vertaling van de bevindingen naar de klinische praktijk. Andere *Cochrane reviews* die de werkzaamheid onderzochten van antidepressiva bij afzonderlijke pijnandoeningen, kwamen tot gelijkaardige bevindingen voor amitriptyline en duloxetine bij neuropathische pijn²⁻⁴, maar voor duloxetine bij fibromyalgie waren de resultaten minder overtuigend^{4,5}. De auteurs van de *Cochrane review* over amitriptyline bij neuropathische pijn (2015)² merkten op dat het gebrek aan evidentie niet noodzakelijk betekent dat amitriptyline niet werkt, maar dat de werkzaamheid allicht overschat wordt.
- De review laat geen uitspraken toe over de risico's en baten van antidepressiva versus andere medicatie voor chronische pijn, zoals het anti-epilepticum pregabaline, dat bewezen werkzaam is bij neuropathische pijn⁶.
- Ons zuster tijdschrift *Minerva* besprak onlangs een *umbrella review* over antidepressiva bij pijn, die vorig jaar verscheen in de *BMJ*⁷. De conclusie van *Minerva* luidde dat enige terughoudendheid geboden is bij het voorschrijven van antidepressiva bij chronische pijnandoeningen.
- In de Belgische richtlijn *Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn van 2017* (momenteel in herziening) wordt amitriptyline (25-125 mg/d) aanbevolen voor neuropathische pijn en fibromyalgie. Duloxetine (60 mg/d) komt in aanmerking voor diabetische neuropathie en in mindere mate voor fibromyalgie. In de *KCE-richtlijn over lage-rugpijn en radiculare pijn* luidt de aanbeveling als volgt: Bied niet routinematig tricyclische antidepressiva, of niet-selectieve serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI) aan voor de behandeling van lage rugpijn met of zonder radiculare pijn (matig tot zeer laag niveau van bewijskracht).

Bronnen

- 1 Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD014682. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2
- 2 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3
- 3 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011824. DOI: 10.1002/14651858.CD011824
- 4 Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
- 5 Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2

- 6 Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
- 7 Stas P. Antidepressiva nuttig om pijn te behandelen? Minerva 2023;22:136-41

Langdurige behandeling met orale corticosteroiden: hoe complicaties vermijden?

Langdurig gebruik van orale corticosteroiden kan afhankelijk van de dosis, de behandelingsduur en de eigenschappen van de patiënt tal van ongewenste effecten veroorzaken. Voorbeelden daarvan zijn fracturen (vooral wervelfracturen en fracturen van de femurhals), spieratrofie, verhoging van de glykemie, verhoging van de bloeddruk, hartfalen, open-hoekglaucoom, cataract, psychische stoornissen en een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

La Revue Prescire¹ heeft recent een overzicht gepubliceerd van de maatregelen die het risico op ernstige ongewenste effecten van langdurig gebruik (> 3 weken) van orale corticosteroiden kunnen beperken. Het leek ons nuttig om de kernboodschappen uit die publicatie mee te geven. De bewijskracht beperkt zich nagenoeg uitsluitend tot 'advies van experts'. Er zijn weinig gegevens beschikbaar, en die hebben vooral betrekking op observationele studies.

Maatregelen waarover consensus bestaat:

- **De belangrijkste maatregel** om het risico op ongewenste effecten te beperken is **de laagste werkzame dosis te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke tijd**.
- Het is nuttig om **de patiënt in te lichten** over de risico's van langdurige behandeling met orale corticosteroiden, en vooral over het risico op bijnierinsufficiëntie bij te plotse stopzetting van de behandeling.
- **Alvorens een behandeling met corticosteroiden te starten gedurende meer dan 3 weken**, zijn volgende maatregelen nuttig.
 - De aanwezigheid van risicofactoren voor ongewenste effecten van corticosteroiden opsporen. Het gaat in de eerste plaats om de aanwezigheid van risicofactoren voor osteoporotische fracturen, diabetes, hartfalen, cardiovasculaire events, glaucoom en psychische stoornissen.
 - De vaccinaties nakijken, en met name de immunestatus van de patiënt (en zijn dichte omgeving) voor varicella, aangezien die infectie ernstiger kan zijn bij immunogecompromitteerde patiënten.
 - Reeds meerdere weken voor het begin van de behandeling met corticosteroiden nakijken of toediening van een levend vaccin gepland is.
 - Oplijsten van de geneesmiddelen die de patiënt neemt en die kunnen interageren met corticosteroiden. De volgende geneesmiddelen worden geciteerd:
 - diuretica en laxantia: risico op hypokaliëmie;
 - NSAID's: toename van het risico op maag-darmulcus en water- en zoutretentie;
 - bisfosfonaten: toename van het risico op maag-darmulcus;
 - atypische antipsychotica en anti-androgenen: toename van het risico op hyperglykemie;
 - anti-epileptica, chinolonen en retinoïden: toename van het risico op depressie; n.v.d.r.: voor de chinolonen is er ook het toegenomen risico van tendinitis en peesruptuur;
 - antidepressiva en dopamine-agonisten die gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson: toename van het risico op manische episoden.
- **Tijdens de behandeling** worden volgende maatregelen voorgesteld.
 - De levensstijl aanpassen: voldoende lichaamsbeweging, rookstop, beperking van het alcoholgebruik, een evenwichtige voeding die rijk is aan calcium en eiwitten en het vermijden van zware calorierestrictie. Het is bewezen dat lichaamsbeweging helpt om de spierkracht en de botdensiteit in stand te houden bij patiënten die langdurige corticosteroiden krijgen.
 - Geen levende verzwakte vaccins toedienen (wachten tot minimaal 3 maanden na afloop van de behandeling met corticosteroiden).
 - Seizoensgebonden vaccinatie (griep, COVID-19 en pneumokokken) uitvoeren en de basisvaccinatie (DTP) verder opvolgen.
 - Van bij de start en nadien op periodieke basis een klinische en biologische controle voorzien (bv. opvolgen van de bloeddruk en het gewicht ; oogonderzoek minimaal om de 6 tot 12 maanden bij risico op chronisch glaucoom ; opvolgen van de glykemie en de kaliëmie ...).

Maatregelen die minder duidelijk zijn:

- Bij patiënten die bij de start van de behandeling met corticosteroiden geen osteoporose vertonen, bestaat er geen consensus over welke patiënten gecontroleerd moeten worden aan de hand van

osteodensitometrie en welke patiënten een preventieve behandeling met bisfosfonaten moeten krijgen. De richtlijnen zijn niet eenduidig. Bisfosfonaten kunnen enerzijds bij bepaalde patiënten het fractuurrisico verlagen, maar we weten niet precies bij welke patiënten (onvoldoende gegevens). Anderzijds versterken sommige ongewenste effecten van bisfosfonaten die van de corticosteroiden, waardoor voorzichtigheid geboden is. Volgens La Revue Prescrire lijkt het redelijk om jaarlijks de botmineraaldichtheid te controleren bij personen die geen bisfosfonaat nemen.

- Het is niet bewezen dat preventieve niet-farmacologische maatregelen (lichaamsbeweging, vermijden van tabak en alcohol, calciumrijke voeding en blootstelling aan UV-licht voor vitamine D) en farmacologische behandelingen (calcium-vitamine D) die meestal aanbevolen worden om het botverlies tegen te gaan, fracturen kunnen voorkomen.
- Het gebruik van PPI's ter preventie van maag-darmulcera als gevolg van de behandeling met corticosteroiden is zelden gerechtvaardigd. Het risico op ulcera door corticosteroiden is laag, en langdurig gebruik van PPI's veroorzaakt ongewenste effecten, waaronder een verhoogd risico op fracturen. PPI's zijn echter wel aanbevolen bij risicopatiënten, zoals patiënten die tegelijkertijd NSAID's krijgen.

Specifieke bronnen

1 La Revue Prescrire. Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves *La Revue Prescrire* 2023 ;43 :837-43

Versnellen inhalatiecorticosteroïden het herstel bij ambulante patiënten met COVID-19?

Kernboodschap

De ACTIV-6 trial onderzoekt het effect van fluticasonfuroaat via inhalatie bij ambulante COVID-19-patiënten. In tegenstelling tot de PRINCIPLE trial, die we in de Folia van oktober 2021 bespraken, toont de ACTIV-6 trial geen significant effect van inhalatiecorticosteroïden op symptoomresolutie, wat te verklaren is door de verschillen in leeftijd en vaccinatiestatus bij de onderzochte populatie. Ook was de Principle trial niet geblindeerd en niet placebo-gecontroleerd.

De resultaten versterken de boodschap dat inhalatiecorticosteroïden in de huidige context wellicht geen plaats hebben bij milde tot matige COVID-19 zonder risicofactoren in een ambulante setting.

Waarom is deze studie belangrijk?

In de Folia van oktober 2021 bespraken we de PRINCIPLE- studie, een open label studie over het gebruik van budesonide via inhalatie bij ambulante patiënten met symptomatische COVID-19. De studie gaf aan dat de tijd tot herstel kon verkorten van 15 dagen bij standaardzorg tot 12 dagen bij toevoeging van budesonide via inhalatie. De studie toonde geen gunstig effect op ziekenhuisopname of sterfte. Er waren echter beperkingen aan deze studie, zoals het ontbreken van blindering en een placebogroep, en de tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering.

Drie RCT's die het gebruik van ciclesonide via inhalatie onderzochten, toonden daarentegen geen verandering ten opzichte van placebo in duur van symptomen¹⁻³. Al deze studies includeerden vooral niet-gevaccineerde personen tijdens de epidemie met de alfa-variant, niet meer representatief voor de huidige context.

In dit artikel bespreken we de ACTIV-6 studie, die uitgevoerd werd bij een gevaccineerde, relatief jonge en gezonde populatie in een periode waarin de delta en omicron variant actief waren⁴.

Opzet van de studie

- De ACTIV-6 trial (van augustus 2021 tot februari 2022) is een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie bij 1 407 ambulante laag-risico patiënten van 30 jaar of ouder met bevestigde COVID-19 en minstens 2 symptomen van een acute infectie (Zie meer info) . De behandelgroep kreeg 200 µg fluticasonfuroaat via inhalatie éénmaal per dag gedurende 14 dagen.
- Het primaire eindpunt was de tijd tot blijvend herstel, gedefinieerd als 3 opeenvolgende dagen zonder symptomen. Dit eindpunt is gebaseerd op zelfrapportering en dus geen objectieve eindkomstmaat.
- Secundaire uitkomsten omvatten hospitalisatie of sterfte binnen 28 dagen en een samengesteld eindpunt van raadpleging van de spoeddiensten, hospitalisatie of sterfte binnen 28 dagen.

Resultaten in het kort

- 715 deelnemers gebruikten 200 microgram fluticasonfuroaat via inhalatie per dag gedurende 14 dagen. 692 deelnemers kregen placebo. De gemiddelde leeftijd was 47 jaar.
- De vaccinatiestatus in de studie was hoog, waarbij 65% minstens twee doses van het COVID-19-vaccin had ontvangen. De gemiddelde body mass index (BMI) van de deelnemers was 28.
- De periode tussen het begin van de symptomen en het starten van fluticason of placebo bedroeg gemiddeld 5 tot 6 dagen.
- Het primaire eindpunt van de studie vertoonde geen statistisch significant verschil tussen de behandelgroep en de placebogroep (HR van 1,01; 95%-BI van 0,91 tot 1,12).
- De secundaire eindpunten, die op dag 28 werden gemeten, vertoonden eveneens geen statistisch significant verschil tussen de behandelgroep en de placebogroep. Er waren echter geen sterftes, en hospitalisatie was zeer zeldzaam (3 gevallen in beide groepen), waardoor deze resultaten moeilijker te interpreteren zijn.
- Wat betreft veiligheid bleek de incidentie van ongewenste effecten vergelijkbaar te zijn in zowel de behandel- als de placebogroep.

Conclusie

- De ACTIV-6 trial toont geen significant effect van fluticasonfuroaat via inhalatie op symptoomresolutie bij ambulante laag-risicopatiënten met COVID-19 in vergelijking met placebo.
- Dit is in tegenstelling tot de PRINCIPLE trial die wel een effect aantoonde. Het verschil in uitkomsten tussen de twee studies is mogelijk te wijten aan de verschillen in leeftijd en in vaccinatiestatus van de onderzochte populaties en de andere virusvarianten.
- Er is in de huidige context waarschijnlijk geen plaats voor de behandeling met inhalatiecorticosteroiden bij milde tot matige COVID-19 in de ambulante setting bij patiënten zonder risicofactoren. Dit is de conclusie van de auteurs en wordt ook gedeeld door het KCE en NHG.
- In de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in zowel de ambulante setting als ziekenhuissetting, sluiten de auteurs zich aan bij het besluit van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Volgens hen is er onvoldoende bewijs om het gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan te bevelen bij ambulante patiënten met COVID-19. De NHG-standaard "covid-19" ontraadt het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden als behandeling voor COVID-19. Het is belangrijk op te merken dat deze aanbevelingen zijn opgesteld zonder rekening te houden met de resultaten van de ACTIV-6 studie. De ACTIV-6 studie voegt nu dus verdere onderbouwing toe aan het standpunt dat het niet aan te raden is om inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven aan ambulante patiënten met COVID-19.
- Eventuele winst bij populatie met meer risicofactoren of bij oudere patiënten is niet uit te sluiten op basis van deze studie.

Bronnen

- 1 Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:42-9.
- 2 Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1010-6.
- 3 Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of Covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:e068060.
- 4 Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Hernandez AF, Collins S, McCarthy MW, Jayaweera D, Gentile N, Castro M, Sulkowski M, McTigue K, Felker GM, Ginde AA, Dunsmore SE, Adam SJ, DeLong A, Hanna G, Remaly A, Thicklin F, Wilder R, Wilson S, Shenkman E, Naggie S; ACTIV-6 Study Group and Investigators. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa2209421. PMID: 37733308; PMCID: PMC10597427.

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelen uitgaven in de ambulante zorg in 2022

Op de 1^{ste} plaats staat voor de eerste keer een DOAC (apixaban). Nieuw in de top 25 zijn het complex sacubitril/valsartan en empagliflozine. Semaglutide stijgt in de top. De totaalkost voor de top 25 neemt elk jaar toe.

Het RIZIV publiceert jaarlijks de **top 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van het RIZIV voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken**. Hun laatste top 25 gaat over het jaar **2022**.¹

- Totaal van de RIZIV-uitgaven voor deze top 25: ongeveer 1 030 000 000 euro. Deze totaalkost neemt elk jaar toe (bv. in 2020 ongeveer 914 000 000, in 2021 ongeveer 959 000 000).
- De top 25 omvat 34% van de totale RIZIV-uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken.
- Naast deze 25 actieve bestanddelen zijn er nog 709 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector.

Commentaren van het BCFI bij de top 25

- **Op de 1^{ste} plaats staat voor de eerste keer een DOAC: apixaban.** Nog 2 andere DOAC's staan vooraan in de top 25: rivaroxaban (4^{de} plaats) en edoxaban (7^{de} plaats). Dabigatran verdween uit de top 25. Samengeteld wordt voor ongeveer 223 miljoen euro terugbetaald aan de 3 DOAC's in de top 25, en dit voor ongeveer 321 000 patiënten. Volgens berekeningen van het RIZIV worden de DOAC's op dit ogenblik gebruikt in de meerderheid van de anticoagulerende behandelingen (75%, berekend volgens het aantal DDD) [ter vergelijking: de heparines in 18% van de behandelingen en de vitamine K-antagonisten in 7% van de behandelingen]. Voor de plaatsbepaling van de DOAC's, zie Repertorium 2.1.2.
- **Nieuw in de top 25 zijn het complex sacubitril/valsartan (22^{ste} plaats) en empagliflozine (25^{ste} plaats).**
 - Het **complex sacubitril/valsartan** heeft als indicatie in de SKP chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. De meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor (of sartaan) op het vlak van globale mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen is niet helemaal duidelijk. Voor meer uitleg, zie Plaatsbepaling in Repertorium 1.3.2.
 - **Empagliflozine** heeft als indicaties in de SKP type 2-diabetes, alsook symptomatisch chronisch hartfalen (sinds augustus 2021) en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes (sinds september 2023). Voor de Plaatsbepaling en links naar Folia-artikels, zie Repertorium 5.1.8.
- **Semaglutide staat op de 8^{ste} plaats** (ongeveer 41 miljoen euro voor ongeveer 45.000 patiënten). Het kwam in 2021 nieuw in de top 25 (toen op de 20^{ste} plaats en ongeveer 24 miljoen euro voor ongeveer 28 000 patiënten). De specialiteiten op basis van semaglutide hebben enkel diabetes type 2 als indicatie in de SKP. De gunstige studieresultaten van semaglutide injectie bij obesitas hebben geleid tot off-label gebruik van de specialiteit Ozempic® [zie Folia april 2023]. Ozempic® is al geruime tijd slechts beperkt beschikbaar, en er wordt opgeroepen om de specialiteit voor te behouden voor patiënten met type 2-diabetes.
- **De top 25 bevat een aantal dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt.** Ze worden vooral of uitsluitend door specialisten voorgeschreven. Het gaat onder andere om:
 - de **TNF-remmers** adalimumab (2^{de} plaats in de top 25), etanercept, guselkumab en golimumab, en de **interleukine-antagonisten** secukinumab en ustekinumab voor behandeling van (bepaalde vormen van) reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen;
 - het monoklonaal antilichaam **emicizumab** (3^{de} plaats in de top 25) voor gebruik bij patiënten met hemofilie A (ongeveer 74 miljoen euro voor 215 patiënten);
 - een combinatie van **HIV-remmers** ter behandeling van HIV-infectie.
 - **omalizumab**, een monoklonaal anti-IgE-antilichaam gebruikt bij bepaalde ernstige vormen van

allergisch astma, urticaria of neuspoliepen.

- **In de lijst staan een aantal minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt.** Deze geneesmiddelen worden vooral door huisartsen voorgeschreven.
 - Daaronder zijn er een aantal “oude bekenden” van de top 25: **atorvastatine**, **metformine** en de **PPI's pantoprazol en omeprazol**. Pantoprazol en omeprazol (5^{de} respectievelijk 19^{de} plaats) kenden samen meer dan 2 miljoen gebruikers in 2022 [voor de Plaatsbepaling van de PPI's zie Repertorium 3.1.].
 - De **influenzavaccins** (23^{ste} plaats, met ± 1,8 miljoen patiënten) staan sinds 2020 in de top 25.
- **Denosumab** staat al jaren in de top 25. Denosumab wordt gebruikt bij osteoporose en kankers (bv. gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken). In de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose kan denosumab een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden: zie Repertorium 9.5.
- De top 25 laat niet toe om uitspraken te doen over de indicaties waarvoor de geneesmiddelen waren voorgeschreven. Wel geeft de top ons inzicht in het voorschrijfgedrag van artsen. Rationeel voorschrijven betekent dat men een behandeling kiest op basis van wetenschappelijk onderbouwde argumenten over werkzaamheid en veiligheid, maar dat men ook aandacht heeft voor de kostprijs: de aandacht gaat hierbij vanzelfsprekend op de eerste plaats naar de gezondheidswinst (die wordt afgewogen tegen de risico's) voor de patiënt, maar het kostenaspect voor patiënt en gemeenschap is ook belangrijk.

Specifieke bronnen

1 RIZIV. Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2022, publicatie van 27/11/2023. Zie website RIZIV. Zie ook PDF-versie.

Nieuwe e-learning: Afbouwen van benzodiazepines

Wil je je patiënt met slaapklachten helpen zijn of haar benzodiazepines of Z-drugs af te bouwen, maar twijfel je hoe eraan te beginnen?

Je bent niet de enige. Veel artsen en apothekers maken zich hier zorgen over. Hoe maak je het onderwerp bespreekbaar zonder het vertrouwen van je patiënt te schaden? Hoe ga je om met weerstand? En hoe bouw je concreet af?

In onze nieuwe e-learning “Afbouwen van benzodiazepines” ga je zelf aan de slag met een casus, en reiken we je verschillende tools en tips aan om je slaagkansen te vergroten.

Deze e-learning is gebaseerd op de online handleidingen die de FOD Volkgezondheid liet ontwikkelen voor artsen en apothekers in het kader van de campagnes rond een goed gebruik van psychofarmaca.

Totale duur: 1 uur

Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings!

Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2024

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼): *myasthenia gravis*

Terugbetalingen

- dimethylfumaraat (Skilarence®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- belantamab mafodotin (Blenrep®)
- methylprednisolon crème (Advantan®▼)
- monofluorofosfaat (Fluocaril Bi-Fluore®)
- oxycodon + naloxon 5 mg /2,5 mg (Targinact® 5/2,5)

Onderbrekingen van commercialisatie

- bacilles Calmette-Guérin (Oncotice®)
- pivmecillinam (Selexid®)

Terug op de markt

- ceftriaxon + lidocaïne (Rocephine®)

Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine 405 mg voor inj. IM (Zypadhera®▼🔥)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▼: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

🔥🔥 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

🔥🔥 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 26 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van maart.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 16 februari aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)

Efgartigimod alfa (Vyvgart®▼, hoofdstuk 12.3.2.7.5, intraveneus, weesgeneesmiddel, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie, als aanvulling op de standaardtherapie, de behandeling van volwassen patiënten met *myasthenia gravis* die antilichamen hebben tegen acetylcholinereceptoren (synthese van de SKP).¹

- Efgartigimod alfa is de eerste molecule van de klasse van neonatale Fc-receptorantagonisten. Het is een antilichaamfragment dat zich bindt aan de neonatale Fc-receptoren, wat leidt tot een niet-specifieke daling van het aantal IgG-antilichamen in het bloed.
- Een placebogecontroleerde RCT bij 167 patiënten met matige gegeneraliseerde *myasthenia gravis*, die eerder andere behandelingen hadden gekregen, toonde een klinisch relevante verbetering van een score die de impact van de myasthenie op de dagelijkse activiteiten beoordeelt, bij 68% van de patiënten in de efgartigimod-groep ten opzichte van 30% van de patiënten in de placebogroep na een behandelingscyclus van 4 weken (primair eindpunt).
- De therapie werd niet vergeleken met andere behandelingen van *myasthenia gravis*. De werkzaamheid

en veiligheid op langere termijn zijn niet bekend.

- De ongewenste effecten zijn vooral infecties van de luchtwegen, urineweginfecties, myalgie en hoofdpijn. Er werden anafylactische reacties beschreven.¹⁻³

Kostprijs: € 7612, terugbetaald in a¹ op 1 februari 2024.

Terugbetalingen

dimethylfumaraat (Skilarence® ▼)

Dimethylfumaraat (Skilarence®) wordt opnieuw terugbetaald in b¹ bij volwassenen met matige tot ernstige plaque psoriasis ondanks adequate voorafgaande behandeling met ten minste fotherapie, methotexaat en ciclosporine (tenzij in geval van contra-indicatie of intolerantie voor één van deze behandelingen) (zie voorwaarden en formulieren).

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

belantamab mafodotin (Blenrep®)

Belantamab mafodotin (Blenrep®), dat werd gebruikt bij de behandeling van multipel myeloom, is niet meer beschikbaar.

methylprednisolon crème (Advantan®)

Methylprednisolon crème (Advantan®), gebruikt bij de behandeling van verschillende ontstekingsziekten van de huid, is niet meer beschikbaar. Andere sterk werkzame corticosteroiden zijn beschikbaar.

monofluorofosfaat (Fluocaril Bi-Fluore®)

Monofluorofosfaat (Fluocaril Bi-Fluore®), gebruikt voor de preventie van tandcariës, is niet meer beschikbaar. Andere tandpasta's met fluor die niet geregistreerd zijn als geneesmiddel, zijn beschikbaar. De overblijvende als geneesmiddel geregistreerde specialiteit met fluor in een hogere sterkte (Elmex Medical Gel®), is een dentale gel voor gebruik in de tandartsenpraktijk of in beperkte mate thuis, op advies van een specialist.

oxycodon + naloxon 5 mg /2,5 mg (Targinact® 5/2,5)

De associatie oxycodon + naloxon 5 mg/2,5 mg (Targinact® 5/2,5), gebruikt bij ernstige pijn of rusteloze benensyndroom, is niet meer beschikbaar. Naloxon wordt gecombineerd met oxycodon om door opioïden veroorzaakte constipatie te verminderen. Er zijn hogere sterktes beschikbaar, maar de risico-batenverhouding van dergelijke associaties is betwistbaar.

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

In deze rubriek worden de onderbrekingen van commercialisatie vermeld met een voorziene duur van meer dan 1 jaar (langdurige onbeschikbaarheden). Deze onderbrekingen van commercialisatie worden in het Repertorium aangeduid met volgend symbool: ■

De tijdelijke onbeschikbaarheden (met een voorziene duur van minder dan 1 jaar) worden hier niet opgenomen; zij worden in het repertorium aangeduid met volgend symbool: ■
De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG-FarmaStatus.

Bacillus Calmette-Guérin (Oncotice®)

De specialiteit op basis van Calmette-Guérinbacillen (Oncotice®), gebruikt voor de behandeling van blaascarcinoom, is langdurig onbeschikbaar.

pivmecillinam (Selexid®)

Pivmecillinam (Selexid®), een antibioticum met smal spectrum dat wordt gebruikt voor de behandeling van cystitis bij volwassenen, is langdurig onbeschikbaar. Het werd in België gecommercialiseerd in 2020 en heeft nog geen plaatsbepaling gekregen van BAPCOC. In andere landen wordt het al lange tijd voorgesteld als 1^e of 2^e keus. Volgens BAPCOC 2022 is nitrofurantoïne de eerste keus in geval van cystitis zonder complicaties bij volwassenen. Fosfomycine is een alternatief.

Terug op de markt

ceftriaxon + lidocaïne (Rocephine®)

De associatie van **ceftriaxon + lidocaïne (Rocephine®)** die sinds april 2023 uit de markt genomen was, is **terug** in een verpakking van **1 flacon van 1 g voor intramusculaire injectie**. Het uit de markt nemen van de associatie zorgde voor problemen bij de eerstelijnsbehandeling van soa's veroorzaakt door gonokokken.

Volgens BAPCOC is ceftriaxon 1 g IM als eenmalige dosis de **1^e keuze als geneesmiddel** in geval van:

- orchi-epididymitis of acute prostatitis met vermoeden van soa, in combinatie met doxycycline (en met levofloxacin in geval van orchi-epididymitis met vermoeden van zowel soa als enterobacteriën).
- urethritis (empirische behandeling), in combinatie met doxycycline.
- Pelvic Inflammatory Disease (PID), empirische behandeling, in combinatie met doxycycline en metronidazol.
- behandeling van de seksuele partners in geval van gonokokkeninfectie

Ceftriaxon wordt voor ambulante gebruik terugbetaald in b¹ in geval van gonokokkenurethritis (met positieve staalname, of bij een sterk vermoeden en in afwachting van de resultaten van de staalname). Voorafgaand akkoord van de adviserend arts is nodig, maar de terugbetaling kan worden goedgekeurd als de arts de bewijzen bewaart van het feit dat aan de voorwaarden was voldaan op het moment van voorschrijven. In dat geval dient de arts op het voorschrift "derdebetalersregeling van toepassing" te vermelden (zie voorwaarden en formulieren).

Kostprijs: € 18,67, terugbetaald in b¹ op 1 februari 2024.

PS: We hadden in juli 2023 ook de tijdelijke onbeschikbaarheid van de specialiteit Ceftriaxone Fresenius Kabi® gemeld en de mogelijkheid om deze in te voeren dankzij een "derogatie". De specialiteit is opnieuw beschikbaar zonder derogatie. Ze is echter geen eerste keuze in de eerste lijn, want ze bevat geen lidocaïne en is enkel beschikbaar als verpakking met 10 flacons van 1 g.

Kritieke onbeschikbaarheden

Deze rubriek gaat over de onbeschikbare geneesmiddelen die als essentieel worden beschouwd en

waarvoor geen alternatief beschikbaar is volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. De lijst met onbeschikbaarheden kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

olanzapine 405 mg voor inj. IM (Zypadhera® ▼🔴)

Olanzapine 405 mg voor intramusculaire injectie (Zypadhera® ▼🔴) is tijdelijk onbeschikbaar (tot 15 februari 2024 volgens FarmaStatus). Die onbeschikbaarheid wordt als kritiek beschouwd. Het FAGG geeft de volgende aanbevelingen (uitvoerige informatie op de website FarmaStatus).

- Voor artsen
 - Deze behandeling moet worden voorbehouden voor patiënten die niet kunnen overschakelen op een orale vorm.
 - Tijdens de periode van tekort dient zoveel mogelijk te worden gekozen voor de orale vorm.
 - Nieuwe patiënten moeten bij voorkeur worden opgestart met de orale vorm of met een ander antipsychoticum met verlengde afgifte.
- Voor apothekers
 - In de apotheek mag een voorraad voor maximaal één maand worden bewaard en het product mag slechts voor een maximale behandelduur van één maand aan patiënten worden afgeleverd.
 - Van bestellingen bij de groothandelaar moet worden nagegaan hoe dringend ze zijn en als ze niet dringend zijn, moet dat aan de groothandelaar worden gemeld.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

efgartigimod alfa

1 Vyvgart® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Efgartigimod alfa (Vyvgart®) et myasthénie auto-immune généralisée. Symptômes améliorés à court terme, mais très peu de données au-delà de deux cycles. Rev

Prescrire 2024 ; 44 (483) : 14-15

3 Efgartigimod alfa (Vyvgart) for Myasthenia Gravis. Med Lett Drugs Ther. 2022 Apr 18;64(1648):62-3

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Topiramaat en teratogeen risico: bijkomende maatregelen

Topiramaat heeft als indicaties in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie alsook de profylaxe van migraine bij volwassenen.

Zoals besproken in de Folia van april 2023 bestaat er een verband tussen het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en *gespleten lip* met of zonder gespleten gehemelte. Ook tonen klinische gegevens dat het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap het risico van *laag geboortegewicht* verhoogt.

Recente studiegegevens¹ suggereren voor topiramaat ook een risico van **neurologische ontwikkelingsstoornissen** bij blootstelling in utero aan topiramaat. Naar aanleiding van deze studiegegevens heeft het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC)** van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) **de risico's van in utero blootstelling aan topiramaat geëvalueerd en risico-beperkende maatregelen geformuleerd**.²

Belangrijkste conclusies

- Het PRAC² besluit dat de incidentie van **neurologische ontwikkelingsstoornissen** (autismespectrumstoornis, verstandelijke beperking, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) **potentieel 2 tot 3 keer hoger** is bij kinderen van epileptische moeders die in utero zijn blootgesteld aan topiramaat dan bij kinderen van epileptische moeders die niet zijn blootgesteld. Het PRAC komt tot dit besluit na analyse van 3 observationele studies, waarvan 2 een risicotoename tonen en 1 studie geen toename.
- Het PRAC¹ bevestigt het **risico van congenitale afwijkingen** (o.a. gespleten lip en gehemelte en hypospadie) **en van foetale groeivertraging**. De gegevens wijzen op een dosis-afhankelijk effect.

Risicobeperkende maatregelen

Om blootstelling in utero aan topiramaat te vermijden, gelden nu volgende risicobeperkende maatregelen²:

- **Voor de indicatie “preventie van migraine”:** topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie nemen. Deze maatregel is niet nieuw, maar wordt nog eens bevestigd.
- **Voor de indicatie “behandeling van epilepsie”:** topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen alternatief is.
- **Voor beide indicaties:** topiramaat mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is de voorwaarden van het **zwangerschapspreventieprogramma**:
 - Een zwangerschapstest uitvoeren vóór starten van de behandeling.
 - De patiënte informeren over de risico's voor de fœtus en over de noodzaak van een **doeltreffende anticonceptie** (bv. een intra-uterien device of twee aanvullende methoden waaronder een barrièremethode) gedurende de ganse duur van de behandeling en tot 4 weken na stoppen.
 - Gezien het risico van **interactie** van topiramaat met hormonale anticonceptie (topiramaat is een enzyminductor en versnelt de afbraak van oestrogenen en progestagenen) wordt een **tweede anticonceptiemethode** (type barrièremethode) aanbevolen [nota van de redactie van het BCFI: in Folia november 2021 worden volgende maatregelen aanbevolen om interactie te vermijden: (1) bij kortdurende behandeling (< 2 maanden) met een enzyminductor: de oestroprogestatieve associatie verderzetten en aanvullende anticonceptie (condoom) gebruiken tot en met één maand na stoppen van de enzyminductor; (2) bij langdurige behandeling (> 2 maanden) met een enzyminductor: indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel; indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil.
 - Jaarlijks samen met de patiënte het formulier over de risico's van topiramaat overlopen, om zo zeker te zijn dat de patiënte het teratogene risico van topiramaat begrijpt.
 - Bij zwangerschapswens of als een vrouw zwanger is of vermoedt dat ze zwanger is, moet een

specialist worden geraadpleegd. De behandeling met topiramaat moet opnieuw worden geëvalueerd en alternatieve behandelingsopties worden besproken.

- **Educatief materiaal** over het teratogene risico van topiramaat en over de maatregelen om blootstelling in utero te vermijden zal ter beschikking worden gesteld voor de gezondheidswerkers en de patiënten. Het gaat om een gids voor de gezondheidswerkers (met een formulier dat kan gebruikt worden om jaarlijks de risico's te overlopen), een gids voor de patiënten en een patiëntenkaart [nog niet beschikbaar op 01/01/2024].
- Een **waarschuwing (pictogram + korte tekstuele waarschuwing)** betreffende het teratogene risico zal worden aangebracht op de buitenverpakking van de specialiteiten op basis van topiramaat.

Specialiteitsnamen:

- Topiramaat: Topamax®, Topiramate EG® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mei 2022;79:672-681.

2 EMA. Topiramate-referral. via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>, met onder andere "Assessment report" (18/10/2023). Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik> > zoekterm: topiramaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"

3 Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

4 Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

5 Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.

6 Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques. Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Pethidine en piritramide vanaf maart 2024 enkel nog voor gebruik in het ziekenhuis

Het Belgisch geneesmiddelenagentschap **FAGG** heeft beslist dat de parenteraal gebruikte opioïden **pethidine en piritramide vanaf maart 2024 enkel mogen gebruikt worden in het ziekenhuis**. Ze zullen dus enkel nog mogen worden afgeleverd door een ziekenhuisapotheker voor gebruik in het ziekenhuis (en voor maximaal 3 dagen als medicatie na ontslag). Deze beslissing kadert in het breder beleid om opioïden rationeel te gebruiken. Ook voor pethidine en piritramide is sprake van verslavingsproblematiek bij een beperkte groep grootgebruikers. Als een geleidelijke afbouw moeilijk blijkt te zijn, wordt aanbevolen om advies te vragen aan een pijnspecialist of aan een arts die is gespecialiseerd in verslavingszorg.

Meer informatie is te vinden in het FAGG-bericht van 04/09/2023.

We herinneren aan de drie e-learnings van het BCFI over opioïden en chronische pijn:

- Communiceren over opioïden (maart 2023)
- Afbouwen van opioïden (september 2022)
- Opioïdgebruik en chronische pijn (juli 2022)

Specialiteitsnamen:

- Pethidine: Pethisom® (zie Repertorium)
- Piritramide: Dipidolor® (zie Repertorium)

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.