

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2022

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Ondanks enkele nieuwe publicaties blijft onderbouwing uit gerandomiseerde studies voor lagere streefwaarden bij antihypertensieve behandeling onvoldoende

Twee Cochrane Reviews, geüpdatet in 2020, concluderen dat er onvoldoende evidentie is uit gerandomiseerde studies voor een meerwaarde van intensievere bloeddrukverlaging dan de traditionele 140/90 mmHg. Twee meer recente publicaties uit 2021 wijzigen deze conclusie niet.

Invloed van vitamine D supplementen op mortaliteit


De D-Health trial is een grootschalige RCT die toont dat preventieve inname van vitamine D supplementen in hoge maandelijkse dosering bij een populatie van 60-plussers, geen effect heeft op de totale mortaliteit.

Kritiek op intermediaire eindpunten in de oncologie

Het gebruik van sommige intermediaire eindpunten in studies zorgt voor onduidelijkheid over het reële klinisch voordeel van heel wat antitumorale geneesmiddelen.

Apenpokken: enkele bronnen die up-to-date informatie geven [update op 07/11/22]

GOED OM TE WETEN

Het Repertorium “editie 2022”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd 

RECENTE INFORMATIE: juni 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- colecalciferol 10 000 IE/ml (Thorens®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- risdiplam (Evrysdi®)
- tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®▼)

Nieuwe vormen

- tofacitinib drinkbare oplossing (Xeljanz®▼)

Homeopatische geneesmiddelen

- Actheane® Coryzalia®
- Actheane® Coryzalia®

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- ferrimaltol (Feraccru®)

Andere wijzigingen

- Terugbetalingen
- Voorschrift
- Direct Healthcare Professional Communications

GENEESMIDDELENBEWAKING

Vitamine D: accidentele overdosering bij zuigelingen en kinderen

Er zijn verschillende meldingen geweest aan het Franse antigifcentrum van overdosering met vitamine D bij zuigelingen en kinderen. In dit artikel worden deze casussen besproken en wordt

gewezen op de problemen die zich kunnen voordoen bij toediening van vitamine D aan zuigelingen.

Deze maand in de Folia

De laatste jaren werden heel wat antitumorale geneesmiddelen vergund. De werkzaamheid in de klinische studies wordt vaak geëvalueerd door gebruik te maken van intermediaire eindpunten (bv. tumormeting via medische beeldvorming). In dit artikel bespreken we de relevantie van dergelijke intermediaire eindpunten in vergelijking met klinisch meer relevante eindpunten. Gezien de onzekerheid rond de werkzaamheid van sommige antitumorale middelen en hun hoge kostprijs, zou de procedure voor het toekennen van voorwaardelijke vergunningen aangevuld moeten worden met bevestigende studies van goede kwaliteit.

Sommige wetenschappelijke verenigingen pleiten voor lagere bloeddrukstreefwaarden bij hypertensie. De mogelijke voordelen van strengere bloeddrukstreefwaarden moeten worden afgewogen ten opzichte van de mogelijke nadelen ervan.

Verder bespreken we ook de invloed van vitamine D-supplementen op mortaliteit, en het risico van een vitamine D-overdosering bij kinderen.

Er werden in Europa gevallen van apenpokken gemeld. Nauwe monitoring door de gezondheidsautoriteiten is vereist. We verwijzen naar enkele bronnen die up-to-date informatie geven.

Ondanks enkele nieuwe publicaties blijft onderbouwing uit gerandomiseerde studies voor lagere streefwaarden bij antihypertensieve behandeling onvoldoende

De voorbije jaren scherpten de Amerikaanse en Europese verenigingen van cardiologen in hun hypertensierichtlijnen de streefwaarden bij behandeling aan. We wezen er in onze commentaren op deze richtlijnen op dat deze lagere streefwaarden niet op voldoende evidentie gebaseerd waren. Twee in het najaar van 2020 geüpdatete Cochrane Reviews bevestigen dat er onvoldoende evidentie is uit gerandomiseerde studies voor een meerwaarde van intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 135/85 mmHg of lager) ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 140/90 mmHg), zowel in de algemene populatie van patiënten met hypertensie als bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden. Beide reviews tonen beperkte voordelen op vlak van cardiovasculaire morbiditeit, maar de verschillen waren niet op alle eindpunten statistisch significant en er was geen winst in termen van cardiovasculaire en totale mortaliteit.

Twee studies, gepubliceerd in de loop van 2021, lijken op het eerste zicht bijkomende evidentie te leveren om lagere bloeddrukstreefwaarden te onderbouwen: een meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* en de Chinese gerandomiseerde STEP-studie. Bij nader inzien is dit echter niet het geval en kunnen ook deze publicaties onvoldoende bijkomende evidentie leveren om strengere bloeddrukstreefwaarden te onderbouwen.

Voor sommige subgroepen is er mogelijk wel een voordeel voor intensieve bloeddrukverlaging, maar verder onderzoek is noodzakelijk om deze subgroepen af te lijnen.

De grote Amerikaanse en Europese hypertensierichtlijnen scherpten de voorbije jaren de streefwaarden bij behandeling aan. De Amerikaanse richtlijn verruimde zelfs de definitie van hypertensie en verlaagde tegelijkertijd hiermee dan ook de streefwaarden bij behandeling (< 130/80 mmHg)¹. De Europese richtlijn behield de definitie van hypertensie en in eerste instantie ook de streefwaarde bij behandeling van 140/90 mmHg, maar stelt dat, indien de behandeling goed verdragen wordt, voor alle patiënten een lagere streefwaarde nagestreefd zou moeten worden (130-139 mmHg systolisch, of zelfs lager voor patiënten jonger dan 65 jaar)². In onze bespreking van beide richtlijnen (zie Folia maart 2018 en Folia maart 2019) wezen we er al op dat niet alle aanbevelingen in beide richtlijnen, waaronder ook deze streefwaarden, op voldoende evidentie gebaseerd waren. Vooral de fel bekritiseerde SPRINT-studie (zie Folia februari 2016) of meta-analyses waarin deze studie het merendeel van de patiënten leverde, liggen aan de grondslag van deze verlaagde streefwaarden.

Twee Cochrane Reviews

Twee in het najaar van 2020 geüpdatete *Cochrane Reviews*, die beide de SPRINT-studie includeren, bevestigen dat er onvoldoende evidentie is uit gerandomiseerde studies voor een meerwaarde van intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 135/85 mmHg of lager) ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 140/90 mmHg), zowel in de algemene populatie van patiënten met hypertensie als bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden^{3,4}.

Algemene populatie van patiënten met hypertensie

De review in de algemene populatie van patiënten met hypertensie vindt beperkte, statistisch significante, voordelen voor intensieve bloeddrukverlaging op vlak van incidentie van acuut myocardinfarct en congestief hartfalen (en een net niet significant voordeel op vlak van CVA). Er wordt geen voordeel gezien op vlak van cardiovasculaire en totale mortaliteit (zie verder bij “+ meer info”)³. In de analyse van de cardiovasculaire morbiditeit (acuut myocardinfarct, CVA en congestief hartfalen) wegen de resultaten van de SPRINT-studie sterk door en vooral door gebrek aan blindering in de meeste studies in de review beschouwen de auteurs deze resultaten als “*low certainty evidence*”. De resultaten van de analyse van de cardiovasculaire mortaliteit wordt wel als “*high certainty evidence*” beschouwd. Er werd ook een analyse van “alle ernstige nadelige gebeurtenissen” uitgevoerd. Hierbij groepeerde men alle fatale of levensbedreigende gebeurtenissen en alle gebeurtenissen die een interventie of

(verlenging van) hospitalisatie vereisen of die leiden tot blijvende beperkingen in functioneren; dit begrip omvat dus zowel ernstige cardiovasculaire events als ernstige ongewenste effecten. Deze analyse toont geen verschil tussen beide strategieën (zie verder bij “+ meer info”). Dit lijkt erop te wijzen dat de eventuele voordelen van intensieve bloeddrukverlaging op vlak van cardiovasculaire morbiditeit gecounterd worden door een toename van ernstige ongewenste effecten (hypotensie, syncope, bradycardie, ritmestoornissen, hyperkaliëmie, angio-oedeem en acute of chronische nierinsufficiëntie).

Patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden

Ook in de review beperkt tot patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden (voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct, CVA, perifere arterieel vaatlijden of angina pectoris) wordt geen voordeel gezien van intensieve bloeddrukverlaging op cardiovasculaire en totale mortaliteit⁴. Op vlak van cardiovasculaire events wordt er een beperkt, doch statistisch significant voordeel gezien voor intensieve bloeddrukverlaging. Op het vlak van “ernstige nadelige gebeurtenissen” (hier gedefinieerd als overlijden, optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen of ernstige ongewenste effecten) wordt geen verschil gezien tussen beide strategieën (zie verder bij “+ meer info”).

Enkele bedenkingen

- De resultaten van de Cochrane review in de algemene populatie van patiënten met hypertensie zijn enerzijds congruent met een aantal eerder uitgevoerde reviews. Anderzijds **contrasteren** ze met de resultaten van sommige andere reviews en ook met de hoger vermelde richtlijnen^{1,2}. De auteurs geven hiervoor meerdere **verklaringen**.
 - De auteurs van de Cochrane reviews opteerden ervoor om enkel studies te includeren die in beide groepen de actueel vooropgestelde streefwaarden voor intensieve en minder intensieve bloeddrukregeling hanteren, terwijl andere reviews ook oudere studies includeerden met ondertussen voorbijgestreefde grenswaarden in één of beide groepen.
 - Sommige andere reviews voerden hun analyses ook uit op basis van effectief bereikte bloeddrukwaarden in plaats van nagestreefde bloeddrukwaarden, waardoor de randomisatie te niet gedaan werd.
 - Sommige andere reviews includeerden studies die standaarddosissen van antihypertensiva vergeleken met hoge dosissen, zonder dat er echt sprake was van dosisaanpassingen in functie van streefwaarden.
 - Sommige andere reviews maakten ook gebruik van indirecte vergelijkingen (netwerkm-meta-analyse).
 - Vaak werd er geen of onvoldoende rekening gehouden met de nadelige effecten van intensieve bloeddrukverlaging.
 - De auteurs van de Cochrane review excludeerden ook enkele studies die de streefwaarden niet uitdrukten in systolische en/of diastolische bloeddruk (maar bijvoorbeeld in gemiddelde 24uurs-bloeddruk).
- De patiënten in de Cochrane review in de algemene populatie van hypertensiepatiënten waren eerder oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en hadden een matig tot hoog cardiovasculair risico; de resultaten mogen niet zomaar naar andere populaties geëxtrapoleerd worden. De auteurs sluiten niet uit dat er voor sommige subgroepen wel een voordeel zou kunnen zijn voor intensieve bloeddrukverlaging, maar verder onderzoek is noodzakelijk om deze subgroepen af te lijnen.
- Op basis van de resultaten van de Cochrane review bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden lijkt dit niet het geval te zijn voor deze patiënten. Een beperking van deze review is dat geen enkele van de opgenomen studies uitsluitend patiënten met bestaand cardiovasculair lijden includeerde: er werden enkel subgroepen van (veel) grotere studies gebruikt in de analyses. De auteurs wijzen er op dat er momenteel 3 grote studies lopen specifiek bij deze populatie. Zij zullen mogelijk een duidelijker beeld kunnen scheppen.
- Het eindpunt “ernstige nadelige gebeurtenissen” was slechts in een minderheid van de geïncludeerde studies een eindpunt; voor de andere studies werd dit door de auteurs van de review berekend op basis van de beschikbare gegevens (data in verband met andere eindpunten en ongewenste effecten), wat niet steeds eenvoudig en soms zelf onmogelijk was. De auteurs geven aan dat dit een bron van bias kan zijn.

- De auteurs hekelen ook de gebrekkige rapportage van ongewenste effecten in de geïncludeerde studies, waardoor afwegen van voor- en nadelen bemoeilijkt werd.

De meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) en de STEP-studie

Twee studies, gepubliceerd in de loop van 2021, lijken op het eerste zicht bijkomende evidentie te leveren uit gerandomiseerde studies om lagere bloeddrukstreefwaarden uit sommige richtlijnen verder te onderbouwen. Bij nader inzien is dit echter niet het geval.

De meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC)

Eenzijds is er de grote meta-analyse⁵ (48 studies, 344 716 deelnemers) van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) die claimt dat elke 5 mmHg verlaging van de systolische bloeddruk gepaard zou gaan met een afname met 10% van het aantal cardiovasculaire events, onafhankelijk van de uitgangsbloeddrukwaarden van de patiënt of van de aan- of afwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen. De afname van het aantal cardiovasculaire events ging echter niet gepaard met een daling van de totale mortaliteit. De auteurs pleiten ervoor dat, op basis van hun bevindingen, alle patiënten met matig tot hoog cardiovasculair risico een antihypertensieve behandeling zouden moeten krijgen, zelfs al hebben ze bloeddrukwaarden die actueel als normaal beschouwd worden.

Deze meta-analyse includeert echter niet alleen studies die een bloeddrukcontrole met strikte streefwaarden vergelijken met een bloeddrukcontrole met minder strikte streefwaarden (slechts 8 van de 48 geïncludeerde studies). Ook placebogecontroleerde studies en studies die verschillende soorten bloeddrukmedicatie onderling vergelijken (zonder dat er effectief sprake is van een intensief of minder intensief behandelde groep) werden opgenomen. Ze is dus geenszins te beschouwen als een studie over strenge versus minder strenge bloeddrukstreefwaarden. Het is onzeker of de bevindingen van deze meta-analyse geëxtrapoleerd mogen worden naar de algemene populatie, zeker voor wat betreft personen met normale bloeddrukwaarden volgens de huidige richtlijnen. Daarnaast is er in deze analyse totaal geen aandacht voor ongewenste effecten zodat het afwegen van eventuele voordelen van strengere bloeddrukstreefwaarden ten opzichte van de mogelijke nadelen ervan onmogelijk is.

De STEP-studie

Anderzijds is er de grote Chinese STEP-studie (8 511 deelnemers), gepubliceerd in het najaar van 2021, die internationaal veel weerklank kreeg⁶. In deze gerandomiseerde studie bij oudere patiënten met hypertensie of reeds onder antihypertensieve behandeling deden zich significant minder cardiovasculaire events voor in de groep met een strengere bloeddrukstreefwaarde (110-130 mmHg systolisch) dan in de groep met een minder strenge bloeddrukstreefwaarde (130-150 mmHg systolisch). Er was geen significant verschil tussen beide groepen op vlak van cardiovasculaire of globale mortaliteit. Patiënten in de groep met striktere bloeddrukstreefwaarden hadden wel significant vaker last van hypotensie. De studie werd uitgevoerd in een uitsluitend Chinese populatie. De pathofysiologie en risicofactoren van hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen in de Oosterse populatie verschillen sterk van deze in de Westerse populatie en de resultaten kunnen dus niet zomaar naar andere populaties geëxtrapoleerd worden. Daarnaast ligt de bovengrens van de streefwaarden in de minder intensief behandelde groep boven de streefwaarden in de huidige richtlijnen.

Conclusie

Wanneer men de werkzaamheid van lagere bloeddrukstreefwaarden wil evalueren, lijkt het het meest correct dit te doen op basis van gerandomiseerde studies die effectief een strategie onderzoeken van aanpassing van de behandeling op basis van de huidige bloeddrukstreefwaarden. In die zin zijn de resultaten van de Cochrane-reviews relevanter voor het beantwoorden van deze vraag dan deze van de meta-analyse van de BPLTTC, die ook placebogecontroleerde studies en onderling vergelijkende studies

tussen verschillende antihypertensieve geneesmiddelen (zonder duidelijk intensief en minder intensief behandelde groep) includeerde.

De auteurs van de Cochrane reviews concluderen dat, op basis van gegevens uit gerandomiseerde studies, niet bewezen is dat de voordelen van een intensievere bloeddrukverlaging opwegen tegen de nadelen ervan. De STEP-studie voldoet met zijn bovengrens van 150 mmHg systolische bloeddruk in de minder intensief behandelde groep wellicht niet aan de inclusiecriteria van de Cochrane-reviews en zal de conclusies ervan dus niet veranderen.

Het BCFI ziet hiermee haar standpunt bevestigd dat de aanbevelingen voor lagere bloeddrukstreefwaarden uit de recente Amerikaanse en Europese hypertensierichtlijnen niet voldoende onderbouwd waren en dit tot op vandaag blijven. Zelfs een lichte daling van de definitie en streefcijfers bij hypertensie heeft een erg grote invloed op het aantal betrokken patiënten. Of en voor welke patiënten een intensievere bloeddrukverlaging een meerwaarde kan betekenen, blijft onduidelijk op basis van de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken.

Bronnen

- 1 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>
- 2 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)
- 3 Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, Issue 12. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.
- 4 Saiz LS, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, Issue 9. Art. No.: CD010315. DOI: 10.1002/14651858.CD010315.pub4
- 5 The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 397: 1625-36. doi:10.1016/s0140-6736(21)00590-0
- 6 Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension *New Engl J Med.* 2021; 385: 1268-79. doi:10.1056/NEJMoa2111437

Invloed van vitamine D supplementen op mortaliteit

Kernboodschap

- De D-Health trial is een grootschalige RCT die toont dat preventieve inname van vitamine D supplementen in hoge maandelijkse dosering bij een populatie van 60-plussers, geen effect heeft op de totale mortaliteit.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Vanuit de basiswetenschappen werden heel veel (protectieve) effecten van vitamine D vastgesteld. In verschillende observationele studies worden hogere vitamine D spiegels geassocieerd met protectieve effecten op cardiovasculair vlak, kanker en globale overleving. Deze studies zijn gevoelig voor fouten en vormen zeker nog geen bewijs dat extra vitamine D gunstig is^{1,2}.
- Voorafgaand aan de D-Health trial was er de VITAL-studie³, een grootschalige RCT uit 2020, die geen effect kon aantonen van een hoge dagelijkse dosis van vitamine D (2 000 IU per dag) op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en op invasieve kanker; ook op de totale mortaliteit werd geen invloed gezien (zie meer info).
- Bijkomend vond een meta-analyse van RCT's die de effecten van vitamine D supplementen op mortaliteit onderzocht geen effect op totale mortaliteit bij inname van vitamine D supplementen maar wel op de mortaliteit ten gevolge van kanker (zie meer info).
- Er bleef dus nood aan grootschalige en/of langdurige RCT's die het effect op totale mortaliteit en kankerrisico bestudeerden.

Opzet van de studie

- De D-health trial is een grootschalige gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie van 5 jaar waarbij de behandelgroep maandelijks 60 000 IU vitamine D3 kreeg, wat overeenkomt met een dagelijkse dosering van 2 000 IU. De inclusiecriteria waren een leeftijd tussen 60-84 jaar, het niet dagelijks bijnemen van meer dan 500 IU vitamine D en geen zelf-gerapporteerde voorgeschiedenis van nierstenen, hypercalciëmie, hyperparathyroïdie, osteomalacie of sarcoïdose.
- Alle deelnemers in de behandelgroep ontvingen twaalf capsules van 60 000 IU vitamine D per jaar. Therapietrouw werd nagegaan via vragenlijsten.
- Het primaire eindpunt was totale mortaliteit. Secundaire eindpunten waren totale incidentie van kanker, incidentie aan colorectale kanker, cardiovasculaire en kankermortaliteit.

Resultaten in het kort

- In totaal werden 21 310 deelnemers in beide groepen geïncludeerd. 54,1% van deze deelnemers waren van het mannelijk geslacht en de gemiddelde leeftijd was 69,3 jaar.
- De vitamine D serum concentratie werd niet aan het begin van de studie gemeten. De gemiddelde serum 25(OH)vitamine D-concentratie werd jaarlijks gemeten gedurende de studieperiode van 5 jaar. Deze bedroeg gemiddeld in de placebogroep 77 nmol/L en in de vitamine D groep 115 nmol/L.
- De therapietrouw was in deze studie hoog: 84,5 procent van de deelnemers in de behandelgroep en 82,5 procent van de deelnemers in de placebogroep namen minstens 80% van de medicatie in gedurende de volledige behandeltermijn.
- Na een mediane follow-up van 5,7 jaar werden 1 100 sterfgevallen geregistreerd, 5,1% in de placebo groep en 5,3% in de vitamine D groep.
- Er was geen significant verschil in totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of kankermortaliteit (respectievelijk bij behandeling met vitamine D3 versus placebo HR 1,04 (95%-BI van 0,93 tot 1,18), 0,96 (0,72 -1,28) en 1,15 (0,96- 1,39)).

Commentaar van het BCFI

- De dosis, 60 000 IU per maand, die in de studie gebruikt werd, was een hoge dosering. Omgerekend naar een dagelijkse dosering, was dit 2 000 IU per dag. Deze dosis was gekozen omdat men hiermee in de pilootfase de beoogde mediane serumspiegel van 75 nmol/L 25(OH)D haalde. In het repertorium wordt een dagelijkse dosering van 800 IU of een maandelijkse dosering van 25 000 IU aanbevolen ter preventie van vitamine D deficiëntie.
- In deze studie werd een maandelijkse dosering van vitamine D gebruikt. Een recente (industriegebonden) review⁶ suggereerde dat het gebrek aan evidentie voor een positieve invloed van vitamine D supplementen op gezondheidsuitkomsten gelegen zou kunnen zijn aan het gebruik van een bolusdosering in de plaats van een dagelijkse dosering. Deze hypothese is vooral gebaseerd op twee recente meta-analyses die een reductie vonden in incidentie aan respiratoire infecties bij een dagelijkse vitamine D dosering maar niet bij een bolus dosering⁶. Bijkomend vond de meta-analyse van Keum et al.⁵ een beschermend effect van toediening van vitamine D supplementen op kankermortaliteit, maar dit vooral bij studies die dagelijkse dosering gebruikten. Deze hypothese is niet onderbouwd door grote langdurige RCT's.
- 80% van de placebopopulatie had een vitamine D serum concentratie boven de minimaal aanbevolen concentratie (> 50 nmol/L). Er zijn enkele kleinschalige observationele studies die suggereren dat de uitgangswaarden bij de Belgische populatie mogelijk lager zijn waardoor extrapolatie naar de Belgische situatie voorzichtig moet gebeuren⁷⁻¹¹.

Conclusie

- Deze grootschalige 5 jaar durende RCT concludeert dat er geen beschermende invloed is op de totale mortaliteit bij maandelijkse preventieve inname van een hoge dosis vitamine D bij een gezonde populatie van 60-plussers. Er was ook geen winst in cardiovasculaire mortaliteit en kankermortaliteit.
- Inname van vitamine D supplementen wordt aangeraden ter preventie van vitamine D deficiëntie bij risicogroepen zoals bijvoorbeeld zuigelingen, kleuters en zwangere vrouwen met donkere huidskleur of geïnstitutionaliseerde ouderen (Zie Repertorium 14.2.1.2).
- Op basis van deze en andere gerandomiseerde studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D buiten de risicogroepen aan te bevelen.

Bronnen

- 1 Kristin K D, Donald L. T, Candace S J. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics *Nature reviews Cancer*. 2007;7(9). doi:10.1038/nrc2196
- 2 Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(21)00345-4
- 3 Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
- 4 Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4673
- 5 Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(5). doi:10.1093/annonc/mdz059
- 6 Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus—A Narrative Review *JBMR Plus*. 2021;5(12):e10567. doi:10.1002/jbm4.10567
- 7 Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. *BMC Geriatr*. 2010;10:39. doi:10.1186/1471-2318-10-39
- 8 Pottelbergh GV, Matheï C, Vaes B, Adriaensens W, Degryse J. Vitamine D-tekort bij ouderen. :4.
- 9 Richart T, Thijs L, Nawrot T, et al. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D(3) ratio in a general population. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):102-109. doi:10.1038/ajh.2010.124
- 10 Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr*. 2009;48(1):31-37. doi:10.1007/s00394-008-0756-1
- 11 MacFarlane GD, Sackrison JL, Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):621-622. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.042

Kritiek op intermediaire eindpunten in de oncologie

Het klinisch voordeel van heel wat beschikbare antitumorale geneesmiddelen is onzeker. Eén van de redenen hiervan is het soms ongepast gebruik van intermediaire eindpunten in studies. Commentatoren roepen op om intermediaire eindpunten rationeler te gebruiken en om de drempel voor de goedkeuring van deze geneesmiddelen te verhogen. In dit artikel worden frequent gebruikte intermediaire eindpunten in de oncologie besproken met aandacht voor een aantal problemen zoals zwakke correlaties met de eindpunten die er werkelijk toe doen: overleving en levenskwaliteit.

Inleiding

Sinds een aantal jaren vormen de antitumorale geneesmiddelen de grootste categorie van nieuwe geneesmiddelen die goedgekeurd worden door het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA. Een aantal publicaties wijzen erop dat het klinisch voordeel van een belangrijk deel van deze geneesmiddelen onzeker is. In dit artikel bespreken we een belangrijke methodologische beperking in de uitgevoerde studies, namelijk het soms ongepast gebruik van intermediaire eindpunten.

Intermediaire eindpunten gebruikt men in studies als vervanger voor klinisch relevante (of harde) eindpunten. Intermediaire eindpunten laten toe de grootte, de duur en dus de kosten van de studies beperkt te houden. Wanneer er een sterke correlatie bestaat tussen beiden typen uitkomstmaten, kunnen studies met intermediaire eindpunten betrouwbare resultaten opleveren. Vaak ontbreekt echter deze sterke associatie en moet men studies die een intermediair eindpunt als primair eindpunt hebben, voorzichtig interpreteren.

In de oncologie zijn **totale overleving** en **levenskwaliteit** de belangrijkste klinische eindpunten, m.a.w. dit zijn de harde eindpunten. Voor vaste tumoren hanteert men meestal intermediaire eindpunten op basis van tumormetingen via medische beeldvorming. Van bij de start van de studie wordt op deze manier nagegaan of de tumor groeit of krimpt tijdens de behandeling. Nieuwe antitumorale geneesmiddelen worden vaak geregistreerd op basis van studies met alleen data van intermediaire eindpunten, dus zonder informatie over overleving of levenskwaliteit. Het lijkt logisch dat het krimpen van een tumor zal resulteren in een langere en/of kwaliteitsvollere overleving, maar zo rechtlijnig is het niet, wat de oorzaak van de discussie is. Kan een afname van tumorvolume gezien worden als een goed surrogaat voor totale overleving en/of levenskwaliteit?

Gebruikte intermediaire eindpunten in de oncologie

Dit artikel bespreekt 3 intermediaire eindpunten die vaak in de oncologie worden gebruikt, namelijk “*objective response rate*” (ORR), “*progression-free survival*” (PFS), en “*disease-free survival*” (DFS). De keuze van een eindpunt bij de design van een studie hangt af van factoren zoals de prognose van de ziekte en de fase van de behandeling (bv. vóór of na heelkunde, als onderhoudsbehandeling, palliatief). Alle mogelijke (intermediaire) eindpunten hebben voordelen en nadelen¹. Ook de “gouden standaard” totale overleving heeft nadelen. Dit eindpunt wordt beïnvloed door het beleid (bv. bijkomende behandelingen) na het stoppen van de studiebehandeling waardoor het effect van het onderzochte geneesmiddel voor overleving nog moeilijk bepaald kan worden. Een gelijkaardig probleem heb je met studies waar crossover is toegelaten. Bij crossover krijgen de patiënten uit de controle-arm bij falen van de behandeling (vaak standaardbehandeling + placebo) de optie om over te schakelen naar de experimentele arm (zie verder).

Om intermediaire eindpunten in studies met vaste tumoren te begrijpen, is eerst een begrip nodig over **tumorrespons**. Intermediaire eindpunten in deze studies evalueert men vaak aan de hand van CT-metingen waarbij tumorletsels gemeten en gevolgd worden volgens gestandaardiseerde criteria (zie “meer info”). Men kan de respons van de tumor op de behandeling globaal en vereenvoudigd indelen in:

- **Partiële respons (PR)**: een reductie van >30% van de tumorletsels
- **Progressieve ziekte (PD)**: een groei van >20% van de tumorletsels

- **Stabiele ziekte (SD)**: geen PD of PR
- **Complete respons (CR)**: geen bewijs van ziekte meer aantoonbaar

Een bron van kritiek op intermediaire eindpunten heeft te maken met de CT-metingen. Er bestaat een belangrijke intra- en interobserver variabiliteit bij de responseevaluatie. Om dit probleem te beperken dient een respons steeds bevestigd te worden door een tweede CT-scan. Alle beelden worden bij voorkeur ook beoordeeld door een onafhankelijke *reviewer* die geblindeerd is voor de behandeling. Daarnaast zijn de afkapwaarden, die gebruikt worden om een partiële respons (30% tumorregressie) of progressieve ziekte (20% tumorgroei) te definiëren, arbitrair. In die zin dat een tumor die groeit met 19% versus 21% waarschijnlijk geen verschil zal geven qua symptomen, nochtans is 20% de afkapwaarde voor ziekteprogressie in studies. Ook zal bij een patiënt waarbij de tumor krimpt met 29% of groeit met 19%, de tumorrespons gecategoriseerd worden als stabiele ziekte (SD), terwijl men tussen beide situaties een verschillende klinische uitkomst zou kunnen verwachten.

Response rate

De “*objective response rate*” (ORR) is het totale percentage patiënten in een studie met een partiële respons (PR) en complete respons (CR).

De “*objective response rate (ORR)*” wordt in veel studies als eindpunt gebruikt om de werkzaamheid van antitumorale geneesmiddelen te evalueren. De ORR is het totale percentage patiënten in een studie met een partiële respons (PR) en complete respons (CR). Dit eindpunt wordt ook vaak gebruikt in fase II studies, soms zonder controle-arm wanneer er geen andere therapeutische opties zijn, om versnelde goedkeuring (zie Folia september 2018) te bekomen. Enerzijds mag men niet uit het oog verliezen dat het krimpen van een tumor op zich niet noodzakelijk overeenkomt met een klinisch voordeel voor de patiënt. M.a.w. dit eindpunt zegt alleen wat de behandeling doet met de tumor en niet wat het voordeel is voor de patiënt. Welk voordeel heeft bijvoorbeeld een patiënt met dyspneu aan een radiologische afname in het volume van longmetastasen als hij afhankelijk blijft van zuurstoftherapie? Daarnaast kan een tumor bijvoorbeeld wel krimpen, maar zou deze op termijn resistent kunnen worden voor de studiebehandeling en een meer agressieve en moeilijker behandelbare vorm aannemen, waardoor er netto geen of zelfs een nadelig effect is op de overleving. Anderzijds hebben sommige behandelingen eerder een stabiliserend effect (SD) dan dat het de tumor doet krimpen, wat niet gecapteerd wordt in de parameter ORR. Er zijn andere eindpunten die hier wel rekening mee houden, maar deze worden hier niet besproken.

Vaak evalueert men ook de *duration of response (DOR)*, de tijd tussen een respons (PR of CR) en progressieve ziekte (PD). Deze parameter is waarschijnlijk belangrijker dan het percentage waarmee de tumor krimpt.

Progressievrije overleving

Progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) kan gedefinieerd worden als de tijd van randomisatie tot progressieve ziekte (PD) op beeldvorming of overlijden ongeacht de oorzaak.

Progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) is de laatste jaren waarschijnlijk het meest gebruikte eindpunt in de oncologie bij patiënten met kanker in een **gevorderd stadium**. Nieuwe antitumorale geneesmiddelen worden vaak eerst in dit stadium van de ziekte onderzocht. PFS wordt in RCT's (*randomized controlled trials*) steeds meer gebruikt als primair eindpunt in plaats van totale overleving. Dit samengestelde eindpunt kan gedefinieerd worden als de tijd van randomisatie tot progressieve ziekte (PD) op beeldvorming of overlijden ongeacht de oorzaak. In tegenstelling tot het eindpunt totale overleving, wordt het eindpunt PFS niet beïnvloed door verschillende behandelregimes na falen van het onderzochte geneesmiddel of door crossover omdat het eindpunt bereikt wordt bij het eerste bewijs van ziekteprogressie (PD). Omdat PFS (meer bepaald ziekteprogressie) eerder bereikt wordt dan overlijden, hebben studies met PFS als primair eindpunt een kortere studieduur dan studies met totale overleving als primair eindpunt. Hierdoor zouden innovatieve geneesmiddelen vlugger beschikbaar kunnen komen voor de patiënt. Deze voordelen verklaren het frequent gebruik van PFS als primair eindpunt.

Er bestaat echter ook kritiek op het gebruik van PFS. Het toenemend gebruik van het intermediaire eindpunt PFS wordt niet verklaard door sterke correlaties met totale overleving of levenskwaliteit (zie verder). Een winst in PFS vertaalt zich in studies later niet altijd in een overlevingswinst. Mogelijke bias door problemen met tumormetingen werden hoger al besproken. Bij het uitblijven van een overlevingswinst ondanks een winst in PFS wordt er soms als verklaring, al dan niet terecht, gewezen op verschillen in behandeling na ziekteprogressie tussen de interventie-groep en de controle-groep. Zie “meer info” voor uitleg over crossover in dit verband.

Een ander aangehaald punt van kritiek op het gebruik van PFS i.p.v. totale overleving, heeft te maken met de tijdswinst die men zou maken bij het bekomen van een vergunning voor een nieuw geneesmiddel. Gezien PFS gebruikt wordt in studies bij patiënten met gevorderde kanker, is deze tijdswinst namelijk niet altijd zo groot. Een Amerikaanse analyse (het gaat dus over goedkeuringen door de FDA) schatte op basis van gegevens tussen 2006-2018 dat het zou gaan om een tijdswinst in studieduur van gemiddeld 11 maanden (95% BI: 5-17 maanden)⁴. Hou hierbij rekening dat de tijd tussen de eerste klinische studies en de goedkeuring van een antitumoraal geneesmiddel in een andere Amerikaanse studie geschat werd op gemiddeld 7,3 jaar (range: 5,8 tot 15,2 jaar)⁵. De beperkte tijdswinst door het gebruik van PFS i.p.v. totale overleving moet dan afgewogen worden met de hogere onzekerheid over de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Bij de interpretatie van de vermelde Amerikaanse cijfers moet de kanttekening gemaakt worden, dat een recente analyse erop wijst dat nieuwe antitumorale geneesmiddelen significant vlugger goedgekeurd worden door de FDA vergeleken met de EMA in Europa⁶. Voor Europa kan men dus stellen dat het gebruik van PFS i.p.v. totale overleving in dit verband nog minder een voordeel geeft.

Ziektevrije overleving

Ziektevrije overleving (DFS, *disease-free survival*) wordt bereikt bij herval van de kanker of overlijden ongeacht de oorzaak.

Ziektevrije overleving (DFS, *disease-free survival*) is vergelijkbaar met het eindpunt progressievrije overleving maar wordt gebruikt in studies bij patiënten die nog met een curatieve opzet behandeld worden. Meer bepaald in studies die een nabehandeling volgend op heelkunde of radiotherapie onderzoeken of m.a.w. in de **adjuvante setting**. Dit samengesteld eindpunt wordt bereikt bij herval van de kanker of overlijden ongeacht de oorzaak. Over het algemeen is ziektevrije overleving beter voorspellend voor totale overleving dan progressievrije overleving. Een herval van kanker is dan ook meer objectief te bepalen vergeleken met een respons (PD of PR) bij een bestaande tumor. Een duidelijk bewezen meerwaarde van geneesmiddelen in de adjuvante setting is extra belangrijk gezien hier patiënten zonder bewijs van kanker blootgesteld worden aan geneesmiddelen met potentieel ernstige ongewenste effecten.

Beperkingen in voorspellend vermogen en validiteit

Het voorspellend vermogen van een intermediair eindpunt voor totale overleving evalueert men door de correlatie tussen beide te bepalen⁷. Dergelijke validatie studies dienen telkens opnieuw uitgevoerd te worden voor elke indicatie en interventie. Vaak worden deze studies echter niet uitgevoerd en wanneer dit wel het geval is, zijn de correlaties meestal zwak of matig (zie “meer info”).

Zelfs met een zwakke associatie tussen PFS en totale overleving, zou men bij een winst in PFS nog een verbeterde levenskwaliteit kunnen verwachten gezien de ziekteprogressie (op beeldvorming) uitgesteld wordt. Maar ook hier vinden studies vaak lage correlaties tussen intermediaire eindpunten en het eindpunt levenskwaliteit^{9,10}. Indien men levenskwaliteit in studies wil evalueren (wat nog te weinig gedaan wordt), is het beter om gewoon de levenskwaliteit direct te beoordelen tijdens de studie.

Ondanks dat intermediaire eindpunten vaak niet goed in staat zijn om klinische eindpunten te voorspellen in de oncologie, worden nieuwe geneesmiddelen (voorwaardelijk) goedgekeurd op basis hiervan⁷. Dit zou minder problematisch zijn indien postregistratie studies duidelijke voordelen zouden aantonen voor klinisch relevante eindpunten, maar dit is meestal niet het geval. In een aantal gevallen

werden geneesmiddelen zelfs niet teruggetrokken van de markt nadat een overlevingswinst niet kon aangetoond worden^{7,10}. Commentatoren roepen op om intermediaire eindpunten in studies rationeler te gebruiken en om de drempel voor de goedkeuring van deze geneesmiddelen te verhogen¹¹⁻¹⁴.

Voorwaardelijke vergunningen, intermediaire eindpunten en transparantie

In Folia september 2018 bespraken we de voorwaardelijke vergunningen (*“conditional market authorisation”*) die sinds 2006 het mogelijk maken vlugger markttoegang te bekomen van innovatieve geneesmiddelen op basis van minder gegevens voor indicaties met een *“unmet medical need”*. Vaak, maar niet altijd, zijn deze gebaseerd op studies met intermediaire eindpunten. De firma moet dan na het bekomen van de voorwaardelijke vergunning bijkomende data leveren die een klinisch voordeel moeten bevestigen. Een terugkerende kritiek in de literatuur gaat over deze bevestigende studies die niet, veel later of ook met intermediaire eindpunten als primair eindpunt worden uitgevoerd. Daarnaast wordt het criterium *“unmet medical need”* voor deze versnelde procedure soms in vraag gesteld, zo gaat het vaak niet over *“first-in-class”* geneesmiddelen waarvan men kan verwachten dat deze geen belangrijke verschillen zullen geven vergeleken met andere reeds goedgekeurde geneesmiddelen uit dezelfde klasse of zijn er andere geneesmiddelen beschikbaar met een ander werkingsmechanisme.

Wanneer de EMA een geneesmiddel goedkeurt, publiceert ze gedetailleerde informatie over het geneesmiddel in een EPAR (*European Public Assessment Report*). Een studie toonde aan dat in deze rapporten van geneesmiddelen goedgekeurd tussen 2011-2018, niet systematisch werd aangegeven of de gebruikte intermediaire eindpunten al dan niet gevalideerd waren of m.a.w. of ze voorspellend waren voor klinisch relevante eindpunten¹⁵. Dit was ook niet het geval in de bijsluiters en de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's). De EPAR rapporten bevatten ook de maatregelen of verplichtingen waaraan de firma's na het ontvangen van de voorwaardelijke vergunning moeten voldoen. Daar was het ook niet altijd duidelijk of deze later zouden leiden tot een bevestiging van een klinisch voordeel. Er werd dan ook niet systematisch aangegeven welk eindpunt moest gebruikt worden in de bevestigende studies. De auteurs van deze studie concluderen dat al deze informatie consequent en beter moet gedocumenteerd worden in de EPAR, bijsluiters en SKP's zodat de arts en de patiënt hier een beter zicht op hebben¹⁵. Dit moet ervoor zorgen dat de werkzaamheid van antitumorale geneesmiddelen niet wordt overschat en dat de ongewenste effecten niet worden onderschat. De EMA dient naar firma's toe duidelijkere en afdwingbare criteria op te geven voordat de voorwaardelijke vergunning wordt afgeleverd, zodat de vergunning zo nodig later wordt ingetrokken als niet voldaan is aan de criteria¹⁴⁻¹⁶.

Conclusie en commentaar

- Meer en meer worden antitumorale geneesmiddelen goedgekeurd door geneesmiddelenautoriteiten op basis van studies met intermediaire eindpunten die vaak niet goed in staat zijn om klinisch relevante eindpunten te voorspellen. Commentatoren roepen op om intermediaire eindpunten in studies rationeler te gebruiken en om de drempel voor de goedkeuring van deze geneesmiddelen te verhogen.
- De discussie rond de onzekerheid van de werkzaamheid van vele antitumorale geneesmiddelen gaat verder dan het soms ongepast gebruik van intermediaire eindpunten in studies. Ook andere methodologische beperkingen¹⁴⁻¹⁷, de marginale overlevingswinst in sommige studies en de onhoudbare prijzen en het gebrek aan transparantie daar rond zijn o.a. grote discussiepunten. In een rapport (klik hier) dat vorig jaar werd gepubliceerd door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) wordt hier dieper op ingegaan¹⁶. Het rapport eindigt (vanaf pagina 40) met 19 aanbevelingen die er voor moeten zorgen dat de arts en de patiënt in de toekomst de meerwaarde van deze geneesmiddelen beter kan inschatten. Het BCFI steunt deze aanbevelingen en noteert hierbij dat het beperken van de markttoegang van (innovatieve) geneesmiddelen zonder bewezen meerwaarde niet hetzelfde is als het beperken van innovatie.

Bronnen

- 1 Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):e32-42.
- 2 https://imaging.cancer.gov/clinical_trials/imaging_response_criteria.htm
- 3 Haslam A, Prasad V. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic?. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1079-1081.
- 4 Chen EY, Joshi SK, Tran A, et al. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2019 May 1;179(5):642-647.
- 5 Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* 2017 Nov 1;177(11):1569-1575.
- 6 Lythgoe MP, Desai A, Gyawali B, et al. Cancer Therapy Approval Timings, Review Speed, and Publication of Pivotal Registration Trials in the US and Europe, 2010-2019. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2216183.
- 7 Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017 Jul 21;15(1):134.
- 8 Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer.* 2019 Jan;106:196-211.
- 9 Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1586-1596.
- 10 Gyawali B, Rome B N, Kesselheim A S. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study *BMJ* 2021; 374 :n1959
- 11 Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1;30(10):1030-3.
- 12 Mintzes B, Vitry A. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs *BMJ* 2019; 366 :l5399
- 13 Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment *BMJ* 2021; Sep 15;374:n2191.
- 14 Schnog, J.J.B., Samson, M.J., Gans, R.O.B. et al. An urgent call to raise the bar in oncology. *Br J Cancer* 125, 1477–1485 (2021).
- 15 Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, et al. The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS Med.* 2019 Sep 10;16(9):e1002873.
- 16 Neyt M, Devos C, Thiry N, et al. Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium (2004-2017). *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).* 2021. KCE Reports 343. D/2021/10.273/23
- 17 Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ.* 2019 Sep 18;366:l5221.

Apenpokken: enkele bronnen die up-to-date informatie geven [update op 07/11/22]

[Update 07/11/22: het herziene Advies van de Hoge Gezondheidsraad is te lezen via "Vaccinatiestrategie tegen apenpokken (HGR, Advies 9727, augustus 2022). Sciensano heeft alle informatie gebundeld op website Sciensano > gezondheidsonderwerpen > apenpokken.]

Sinds begin mei 2022 worden er in meerdere landen waar het apenpokkenvirus niet endemisch is (in Europa en daarbuiten), gevallen van apenpokken (*monkeypox*) gemeld, zonder link met een reis naar een endemisch land (in West- en Centraal Afrika). Besmettingen komen vooral, maar niet uitsluitend, voor bij mannen die seksuele contacten hebben met mannen (MSM). Ook in België werden al meerdere gevallen gemeld (op 18 juli 2022 waren er 311 bevestigde gevallen).

We verwijzen naar enkele bronnen die up-to-date informatie verstrekken.

- **Informatie voor zorgverleners is te vinden via de website van Sciensano** > Informatie voor zorgverleners > Informatie en richtlijn voor zorgverleners – Versie 08/07/2022. Het document van Sciensano vermeldt:
 - *“De ziekte is meestal mild, met een volledig herstel binnen de twee à vier weken. Uitzonderlijk kunnen de symptomen ernstiger zijn, vooral bij jonge kinderen, zwangere vrouwen en mensen met immuunstoornissen.”*
 - *“De behandeling van apenpokken is hoofdzakelijk symptomatisch en ondersteunend (vermindering van koorts en jeuk), met inbegrip van preventie en behandeling van bacteriële superinfecties.”*
 - Sciensano vermeldt het antivirale middel tecovirimat dat in 2022 door het Europees Geneesmiddelenbureau EMA is vergund voor de behandeling van apenpokken. Tecovirimat is op dit ogenblik niet beschikbaar in België, en er zijn op dit ogenblik geen aanbevelingen over gebruik ervan.
 - *“Eerdere vaccinatie tegen pokken kan een kruisbescherming tegen apenpokken geven, die in oudere studies op 85% wordt geschat. Een zekere mate van bescherming kan dus worden verwacht bij de volwassen bevolking boven de 50 jaar.”*
 - In verband met vaccinatie tegen apenpokken van nauwe contacten met een hoog risico op ernstige ziekte (post-expositie profylaxe): het document geeft de aanbevelingen voor gebruik van Imvanex® (een niet-replicerend pokkenvaccin ; Amerikaanse benaming: Jynneos®).
 - Sciensano geeft ook informatie over het klinisch beeld en de diagnose. Bij verdachte huidletsels is het van belang snel een diagnose te stellen, vooral om verdere verspreiding van het virus te verhinderen.
- **Andere bronnen, die ook gericht zijn naar het grote publiek:**
 - Wanda.be > Apenpokken
 - het Instituut voor Tropische Geneeskunde, met Veelgestelde vragen (FAQ)
 - het Agentschap Zorg en Gezondheid (Vlaamse Gemeenschap)

Goed om te weten

Het Repertorium “editie 2022”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

Zoals aangekondigd wordt het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vanaf 2022 niet meer gedrukt. Hierdoor wordt de jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium nu meer gespreid over het jaar.

De eerste twee reeksen hoofdstukken werden in december 2021 en in april 2022 reeds afgewerkt en online geplaatst. **De derde, en laatste, reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Inleiding, Bloed en stolling, Ademhalingsstelsel, Zenuwstelsel, Mineralen en vitaminen, Oftalmologie en Diverse geneesmiddelen.**

Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium). De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

Recente informatie juni 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- colecalciferol 10 000 IE/ml

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- risdiplam
- tixagevimab + cilgavimab

Nieuwe vormen

- tofacitinib siroop

Homeopathische geneesmiddelen

- Actheane® Coryzalia®

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

- ferrimaltol

Andere wijzigingen

- Terugbetaling orale anticonceptiva en empagliflozine 10 mg
- Voorschrift ketotifen oogdruppels
- DHPC


▼: 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).

▼ : geneesmiddelen waarvoor bijkomende “risicobeperkende activiteiten” (*Risk Minimization Activities: RMA*) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand juni 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 mei. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand juli opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

colecalciferol 10 000 IE/ml (Thorens®)

Colecalciferol druppels (Thorens® ), hoofdstuk 14.2.1.2.), gebruikt voor de preventie en behandeling van vitamine D-tekort bij volwassenen, adolescenten en kinderen, zijn beschikbaar in een **nieuwe dosering van 10 000 IE/ml**, wat overeenstemt met 0,25 mg/ml. 1 druppel bevat 200 IE colecalciferol, wat overeenstemt met 0,005 mg.

Veiligheid

- De dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 5 druppels (1000 IE) per dag voor baby's jonger dan 1 jaar, 10 druppels (2000 IE) per dag voor kinderen van 1 tot 10 jaar en 20 druppels (4000 IE) per dag voor adolescenten ouder dan 11 jaar.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van colecalciferol niet gemetaboliseerd tot calcitriol en moeten andere vormen van vitamine D worden gebruikt.¹

Kostprijs 17,68 € voor 10 mL.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

risdiplam (Evrysdi®)

Risdiplam (Evrysdi®▼, hoofdstuk 20.3), hospitaalgebruik, weesgeneesmiddel, is een pre-mRNA-splitsingsmodificator van survival motor neuron 2 (SMN2). Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder (synthese van de SKP). Het wordt oraal toegediend, in tegenstelling tot nusinersen (intrathecaal

weg) en onasemnogene abeparvovec (IV).²⁻⁵

Kostprijs: 8966€ voor een flacon van 80 ml, terugbetaald in a!

tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®▼)

Evusheld® (▼hoofdstuk 11.4.7) is een **associatie van tixagevimab en cilgavimab**, twee monoklonale antilichamen gericht tegen het S-eiwit van Sars-CoV-2. Het heeft als indicatie pre-expositie profylaxe van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg (synthese van de SKP).

In België geeft de Task Force COVID Therapeutics in zijn "Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-COV-2 infectie bij ambulante patiënten" (Samenvatting voor huisartsen, versie 09/06/2022) een zwak positief advies voor het gebruik ervan in het ziekenhuis, uitsluitend voor pre-expositie profylaxe bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een laag of afwezig immuun-antwoord na het aanbevolen vaccinatieschema (gecontroleerd door bepaling van de antilichamen).

Werkzaamheid

- De PROVENT Study, uitgevoerd in de pre-omikron periode, onderzocht de werkzaamheid van de associatie tixagevimab + cilgavimab bij 5172 niet-gevaccineerde patiënten van 18 jaar en ouder, met hoog risico van blootstelling of van complicatie. De meesten vertoonden ten minste één risicofactor van ernstige vorm van COVID-19, maar slechts 4% was immuungecompromitteerd. In vergelijking met placebo was het risico om binnen de 6 maanden symptomen van COVID-19 te ontwikkelen (primair eindpunt) met 77% verminderd (0,2% versus 1%), NNT = 133. Er was geen enkel geval van ernstige COVID-19 of van overlijden in de behandelde groep, ten opzichte van respectievelijk 5 en 2 gevallen in de placebogroep.
- De associatie lijkt minder werkzaam tegen de omikron-variant dan tegen de delta-variant.
- De werkzaamheid bij gevaccineerde patiënten is niet bekend.

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - Frequent (1-10%): overgevoelighedsreactie, reactie op de injectieplaats.
 - Anafylactische reacties werden beschreven.
 - Volgens de studiegegevens waren er met de associatie tixagevimab + cilgavimab meer cardiovasculaire voorvallen (onder meer infarcten en hartfalen) en trombo-embolische voorvallen dan met placebo. Al deze patiënten hadden cardiovasculaire risicofactoren of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. Tot op heden kon geen causaal verband worden vastgesteld.¹¹
- Zwangerschap en borstvoeding: het is momenteel niet mogelijk om zich uit te spreken over de veiligheid van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen relevante informatie beschikbaar). Volgens de SKP mag de toediening tijdens de zwangerschap alleen worden overwogen als de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus.¹²

Dosering en toediening

- 1 IM injectie tixagevimab 150 mg en 1 IM injectie cilgavimab 150 mg in elke bil.
- Na vaccinatie tegen COVID-19, moet men minstens 15 dagen wachten vooraleer de associatie tixagevimab + cilgavimab mag toegediend worden.
- De eventuele noodzaak van een boosterdosering is momenteel niet bekend.

Kostprijs: niet meegedeeld, beschikbaar via de federaal beheerde strategische stock.

Nieuwe vormen

tofacitinib drinkbare oplossing (Xeljanz®▼▼👤)

Tofacitinib (Xeljanz®▼▼👤, hoofdstuk 12.3.2.5.) is nu ook beschikbaar als **drinkbare oplossing**, met als indicatie de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en juveniele artritis psoriatica bij kinderen van twee jaar en ouder. Het was voordien enkel beschikbaar in de vorm van tabletten, ook in deze indicatie.

Homeopathische geneesmiddelen

Actheane®

Coryzalia®

Actheane®, voorgesteld bij opvliegers en functionele menopauzale klachten, en **Coryzalia®**, voorgesteld bij de symptomatische behandeling van verkoudheden, rinitis en hooikoorts, zijn nu goedgekeurd als homeopathische geneesmiddelen (hoofdstuk 20.4.). Zij waren al op de markt beschikbaar.

Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [zie Folia van november 2010 en Folia van januari 2018]. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de registratie van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

Schrapingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

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

ferrimaltol (Feraccru®👤)

De specialiteit op basis van **ferrimaltol (Feraccru®**, hoofdstuk 14.1.1.1) is **uit de markt genomen**. Zij werd gebruikt voor de behandeling van ijzergebrek, onder meer als alternatief voor intraveneus ijzer bij patiënten met een inflammatoire darmziekte die andere orale vormen van ijzer niet verdragen.

Andere wijzigingen

Terugbetalingen

ethinylestradiol 30 + levonorgestrel continu (Asterluna Continu®) en ethinylestradiol 20 en 30 + desogestrel continu (Lumivela Continu® 20 en 30)

Deze specialiteiten worden **niet langer terugbetaald in cx**. Zij worden daarentegen **nog altijd terugbetaald in aj**: gratis voor personen jonger dan 25 jaar en zonder leeftijdsbeperking voor personen die in aanmerking komen voor een verhoogde tegemoetkoming. In cx zijn er geen terugbetaalde specialiteiten meer die dezelfde werkzame bestanddelen in dezelfde doseringen bevatten, in continu of in "klassiek schema" (21 dagen inname en 7 dagen onderbreking).

empagliflozine 10 mg (Jardiance® 10 mg)

Empagliflozine 10 mg (Jardiance®) wordt nu ook **terugbetaald in b! bij volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie** (zie voorwaarden en aanvraagformulier). Voor de evaluatie van empagliflozine in deze indicatie, zie Folia van februari 2021.

Voorschrift

Ketotifen als oogdruppels (Altriabak®, hoofdstuk 16.2.3) is **niet langer onderworpen aan een medisch voorschrift**. H₁-antihistaminica zijn geïndiceerd in geval van persisterende oculaire symptomen ondanks het gebruik van nasale corticosteroiden of bij uitsluitend oculaire symptomen.

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls «Dear Doctor Letter» genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurde DHPC's:

- epinefrine (Adrenaline Sterop®): lancering van nieuwe formuleringen met de invoering van nieuwe sterktes en zonder natriummetabisulfaat: risico op medicatiefouten. (13 mei 2022).
- tilmanocept (Lymphoseek® 50 µg kit voor radiofarmaceutische bereiding): tijdelijke verlenging van de houdbaarheid/bewaringstijd.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 31 mei 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 31 mei 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 31 mei 2022
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, laatst geraadpleegd op 31 mei 2022
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 31 mei 2022

Specifieke bronnen

- 1 Thorens®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Evrysdi®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 3** Evrysdi® EMA-EPAR Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 4** Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. NICE Guidance Dec 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125>
- 5** Med Lett Drugs Ther. 2021 Jul 26;63(1629):e1-2
- 6** Levin MJ et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med (2022 April18). DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
- 7** EPAR : Evusheld® EMA-EPAR Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 8** KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022. <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf>
- 9** tixagévimab + cilgavimab (Evusheld(r)) et prévention de la maladie covid-19. Rev Presc mai 2022. 42 (463) : 325 1 à 3.
- 10** Med Lett Drugs Ther. 2022 Jan 10;64(1641):1-2
- 11** Interim Clinical Guidance for Adults with Confirmed COVID-19 in Belgium (version 28, avril 2022). Sciensano https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- 12** Evusheld-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Vitamine D: accidentele overdosering bij zuigelingen en kinderen

Er zijn meerdere meldingen van fouten bij toediening van vitamine D bij kinderen. Deze fouten kunnen leiden tot een vitamine D intoxicatie, waarvoor in ernstige gevallen hospitalisatie kan vereist zijn.

Ouders moeten een adequate uitleg krijgen over de **dosering** en de **toedieningswijze**. Soms zijn bepaalde **voorzorgsmaatregelen** nodig om toedieningsfouten te vermijden die tot overdosering kunnen leiden.

Plaatsbepaling toediening vitamine D bij zuigelingen en kinderen

Zie Repertorium 14.2.1.2 Vitamine D en derivaten

Blootstelling aan UV-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Een te lage concentratie aan vitamine D is mogelijk, bij zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar die te weinig zonlicht krijgen. Aanvulling van vitamine D via supplementen is hier noodzakelijk om een vitamine D deficiëntie te voorkomen. Anderzijds is overdosering met vitamine D soms gevaarlijk en moeten er **voorzorgsmaatregelen** genomen worden om overdosering te voorkomen.

Dosering

Voor preventie van vitamine D-deficiëntie tot de leeftijd van 1 jaar, wordt colecalciferol (vitamine D₃) gegeven als monopreparaat. Ook bij kleuters met donkere huid, zeker wanneer er weinig blootstelling aan zonlicht is, en bij kinderen die behandeld worden met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine) wordt profylactisch colecalciferol gebruikt. Sommige bronnen, zoals "Kind en gezin" en "ONE", raden aan om vitamine D ook na de leeftijd van 1 jaar te geven aan alle kinderen, tot de leeftijd van 6 jaar¹. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten, maar op het nastreven van bepaalde serumspiegels. Er is onduidelijkheid over de optimale serumspiegel. De aanbevolen dosering bedraagt steeds 400 IE vitamine D per dag.

Overdosering bij vitamine D toediening

Risico's bij overdosering

Een overdosering aan vitamine D kan aanleiding geven tot het ontstaan van hypervitaminose D en hypercalciëmie. De volgende complicaties kunnen gepaard gaan met hypercalciëmie²:

- Misselijkheid en braken
- Weigering van voedsel
- Gewichtsverlies
- Dehydratie
- Hypercalciurie wat zich kan uiten in nierstenen en nefrocalcinose

Ernstige hypercalciëmie, gewichtsverlies en/of dehydratie kan een opname in een ziekenhuis vereisen.

Overdoseringen en vergissingen bij toediening

Het Franse antigifcentrum te Nancy dat zorgt voor de verwerking van gegevens van een populatie van meer dan 17 miljoen Fransen heeft in de periode januari 2017 - april 2020, 1 255 gevallen geregistreerd van accidentele toediening of vergissingen met geneesmiddelen op basis van colecalciferol onder de vorm van druppels³.

Overdoseringen door de ouders, hetzij per vergissing, hetzij in verband met een defect druppelflesje

Een 200-tal meldingen betroffen vergissingen, vooral door een defect aan de flacon, onoplettendheid bij toediening, een verkeerd begrepen voorschrift of verwarring met gelijktijdig toegediende medicatie zoals antibiotica².

Manipulaties door het kind zelf

In de helft (meer dan 600 keer) van de gevallen gebeurde de accidentele toediening door het kind zelf. Meestal nam het kind de fles en dronk het van de oplossing, of gaf het de fles aan een jonger kind. In sommige gevallen kwam de oplossing in het oog terecht².

Accidentele oculaire blootstelling

In meer dan 200 gevallen werd vitamine D accidenteel in het oog toegediend. Blootstelling aan de ogen kan een conjunctivitis of een voorbijgaande roodheid van het ooglid veroorzaken. Ouders vonden het vaak moeilijk om het oog nadien uit te spoelen⁴.

Voorzorgsmaatregelen

De meldingen van overdoseringen en vergissingen bij toediening van vitamine D geven aan dat er nood is aan voorzorgsmaatregelen en informatie over een correcte toediening bij het voorschrijven van vitamine D aan kinderen. Volgende voorzorgsmaatregelen zijn belangrijk bij het voorschrijven van vitamine D onder de vorm van een druppelflesje om fouten te vermijden:

- De sterkte en dosering moeten steeds worden gecontroleerd. Vitamine D is beschikbaar in de vorm van verschillende specialiteiten en voedingssupplementen. De sterkte en bijgevolg de dosering wisselen sterk. Bv. D-cure® 6 druppels = 400 IE versus Dixx® (voedingssupplement) 2 druppels = 400 IE).
- De risico's en symptomen van overdosering van vitamine D moeten worden meegegeven aan de ouders. Er mag geen notie zijn dat vitamine D een totaal ongevaarlijk product is.
- Het gebruik van een druppelteller moet goed uitgelegd worden.
- Vooraleer men de druppelteller gebruikt, wordt deze best gecontroleerd op defecten.
- De medicatie moet buiten bereik van kinderen gehouden worden. De toepassing van een kindveilige dop op de druppelteller kan hierbij een belangrijke maatregel zijn.
- Men moet wijzen op het gevaar van accidentele blootstelling in de ogen.

Bronnen

1 Extra vitamines. Kind en Gezin. Published May 28, 2021. Accessed May 12, 2022.

<https://www.kindengezin.be/nl/thema/voeding/borstvoeding/hoe-geef-je-borstvoeding/extra-vitamines>

2 Vitamine D en flacons compte-gouttes pour nourrissons ou enfants surdoses et expositions oculaires par erreur *Précrire*. 2021;41(456):754.

3 *Vitamine D Chez Les Enfants: Adapter La Dose*. *Précrire*; 2020:1.

4 Compléments alimentaires à base de vitamine D surdoses chez des nourrissons. *Précrire*. 2021;41(451):352.

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.