

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2018

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

Door de HGR wordt nu ook aanbevolen om jongens van 9 tot 14 jaar systematisch te vaccineren tegen HPV (voorheen enkel meisjes). De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie blijft te verwachten bij vrouwen, met name door de preventie van baarmoederhalskanker.


Vaccinatie tegen varicella (windpokken): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De HGR adviseert geen systematische vaccinatie van kinderen tegen varicella. In specifieke situaties is de vaccinatie zinvol, ter bescherming van risicogroepen waarbij varicella zeer ernstig kan verlopen.

Vaccinatie tegen herpes zoster (zona): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De HGR adviseert geen systematische vaccinatie van volwassenen tegen herpes zoster, maar stelt dat vaccinatie op individuele basis kan worden overwogen. Het is op dit ogenblik evenwel moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie actief moet worden aangemoedigd.

GOED OM TE WETEN

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2016 

Informatiecampagne 2018 rond nucleair risico: distributie van jodiumtabletten

Dit artikel verwijst naar een aantal nuttige informatiebronnen rond het toedienen van hoge doses kaliumjodide in het geval van een nucleair ongeval: zowel betreffende de prioritaire doelgroepen van de inname van kaliumjodide, als betreffende praktische informatie rond bestellen, stockeren, afleveren en registreren van de kaliumjodidetabletten. Het BCFI herinnert specifiek aan volgende aspecten rond het gebruik van hoge doses kaliumjodide: (1) de leeftijd, en (2) het risico van allergische reacties.

Het Repertorium editie 2018 

RECENTE INFORMATIE: maart 2018 

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- guselkumab
- ocrelizumab

Nieuwigheden in de oncologie

- atezolizumab

Schrappingen

- niet-maagsapresistent acetylsalicylzuurpreparaat in de cardiovasculaire preventie
- paracetamol met verlengde afgifte
- clodronaat tabletten
- lithiumcarbonaat tabletten aan 250 en 500 mg
- daclizumab

Andere wijzigingen

- aprotinine

GENEESMIDDELENBEWAKING

Spiërkrampen: kinine steeds af te raden, magnesium niet aan te bevelen

Deze maand in de Folia

Genuanceerde informatie over vaccinatie die voordelen en nadelen correct afweegt, en ook de nog onbekende factoren voldoende belicht, is merkwaardig genoeg schaars.

Sommigen vinden dat preventieve maatregelen zoals vaccinaties hun vrijheid bedreigen, en dat deze dikwijls geïnspireerd zijn door financiële en andere bijbedoelingen. Anderen beklemtonen dat dergelijke maatregelen de volksgezondheid ten goede komen, en dat men geen twijfel mag zaaien door bepaalde onzekerheden te vermelden. Vanzelfsprekend ligt de waarheid ergens tussenin maar is het niet evident om de gegevens die de plaats van vaccinaties mee kunnen bepalen, te verzamelen en om ze een gepast gewicht te geven in de eindbeoordeling van de vaccinatie. Daarom doet de redactie van het BCFI in publicaties rond vaccinatie, een poging om zoveel mogelijk elementen aan te reiken en te beschrijven zodat de lezer een gefundeerde afweging kan maken. In dit nummer van de Folia komen dan ook een aantal vaccinaties aan bod waar enerzijds het standpunt van de Hoge Gezondheidsraad wordt gegeven, en anderzijds een aantal bijkomende bemerkingen worden gemaakt.

Zowel bij preventieve maatregelen als bij curatieve behandelingen spelen ook economische overwegingen een belangrijke rol. Daarom worden er in dit Foli nummer een aantal bedenkingen geformuleerd bij de jaarlijkse top 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg.

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een herzien advies inzake vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) gepubliceerd.¹ De HGR beveelt aan om met de HPV-vaccinatie niet enkel de preventie van baarmoederhalskankers te beogen, maar ook de preventie van andere, meer zeldzame HPV-gerelateerde kankers en van genitale wratten. De HGR beveelt daarom nu ook de systematische vaccinatie van jongens van 9 tot 14 jaar aan (voorheen enkel bij de meisjes). Bij jonge vrouwen en mannen (15 tot 26 jaar) kan volgens het advies vaccinatie op individuele basis aangeboden worden, met als belangrijke doelgroep mannen die seks hebben met mannen (MSM). **Commentaar van het BCFI.** De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij vrouwen, met name door de preventie van baarmoederhalskanker. De bijkomende gezondheidswinst door de vaccinatie ook te richten op de preventie van andere, veel zeldzamere kankers en van genitale wratten, en door ook jongens systematisch te vaccineren zal moeten worden afgewogen tegenover onder andere de kosten van het vaccin en de organisatorische kosten. Het KCE voert momenteel een studie uit naar wat precies de waarde is van HPV-vaccinatie van jongens.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft in september 2017 een herzien advies gepubliceerd inzake vaccinatie tegen infecties door het humaan papillomavirus (HPV) (HGR 9181).¹ In België zijn drie recombinante vaccins tegen HPV beschikbaar: Cervarix® (L1-eiwitten van types 16 en 18), Gardasil® (L1-eiwitten van types 6, 11, 16 en 18) en Gardasil 9® (L1-eiwitten van types 6, 11, 16 en 18, 31, 33, 45, 52 en 58). Vaccinatie tegen HPV van meisjes van 10 à 14 jaar is momenteel opgenomen in de basisvaccinatiekalender van de HGR (twee doses), en Cervarix® wordt voor deze doelgroep gratis ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen. De drie vaccins worden gedeeltelijk terugbetaald voor meisjes die op het ogenblik van de eerste toediening minstens 12 jaar, maar nog geen 19 jaar oud zijn (situatie op 01/01/18).

De aanbevelingen van de HGR

- De HGR beveelt aan om met de HPV-vaccinatie niet enkel de preventie van baarmoederhalskankers te beogen, maar ook de preventie van andere, veel zeldzamere kankers waarin HPV-infectie een rol kan spelen, alsook de preventie van genitale wratten, en dit bij meisjes en jongens. In de preventie van baarmoederhalskanker blijft regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) noodzakelijk, zowel bij gevaccineerde als bij niet-gevaccineerde vrouwen.
- Naast de systematische vaccinatie van meisjes tussen 9 en 14 jaar, raadt de HGR nu ook aan om jongens tussen 9 en 14 jaar systematisch te vaccineren. Een vaccinatieschema met twee doses wordt aanbevolen.
- Bij jonge vrouwen en mannen (15-26 jaar) kan vaccinatie tegen HPV op individuele basis worden aangeboden, waarbij mannen die seks hebben met mannen (MSM) als een belangrijke doelgroep worden beschouwd. De grootste winst is te verwachten wanneer de persoon nog niet seksueel actief is. Een vaccinatieschema met drie doses wordt aanbevolen.
- Bij transplantatiepatiënten en patiënten met HIV kan vaccinatie overwogen worden: bij deze groepen is het risico van HPV-gerelateerde aandoeningen hoger dan in de algemene bevolking. In geval van immunosuppressie kan de werkzaamheid van het vaccin negatief worden beïnvloed. Een vaccinatieschema met drie doses wordt aanbevolen.

Commentaar van het BCFI

- De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij vrouwen. De drie vaccins bieden bescherming tegen HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker; Gardasil 9® biedt daarnaast ook bescherming tegen HPV-types verantwoordelijk voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. Een beschermingsduur van minstens 10 jaar wordt aangenomen.
- De bijkomende gezondheidswinst die bekomen wordt door het beoogde doel van de vaccinatie uit te

breiden naar de preventie van andere, veel zeldzamere kankers en van genitale wratten en door ook jongens systematisch te vaccineren, zal moeten worden afgewogen tegenover onder andere de kosten van het vaccin en de organisatorische kosten, factoren waarmee in het advies van de HGR geen rekening wordt gehouden. Het KCE voert momenteel een studie uit naar wat precies de waarde is van HPV-vaccinatie van jongens.

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HGR 9181), juli 2017, via www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad > Domeinen > Vaccinatie > Andere gepubliceerde adviezen

Vaccinatie tegen varicella (windpokken): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) publiceerde in maart 2017 een herzien advies inzake vaccinatie tegen varicella. De HGR beveelt geen systematische varicellavaccinatie van kinderen aan, maar stelt dat op individuele basis kan beslist worden om een kind toch te vaccineren. Vaccinatie wordt wel aanbevolen bij bepaalde risicogroepen, hetzij om de gevaccineerde zelf te beschermen tegen ernstig verlopende varicella, hetzij om kwetsbare personen in hun omgeving te beschermen.

Commentaar van het BCFI. Vaccinatie tegen varicella is zinvol in specifieke situaties, ter bescherming van risicogroepen waarbij varicella zeer ernstig kan verlopen (personen met een verzwakt immuunsysteem, pasgeborenen, het ongeboren kind). Varicella is een goedaardige kinderziekte waarvoor veralgemeende vaccinatie alleen zal kunnen aanbevolen worden als er veel meer overtuigende gegevens zijn, zowel qua risico-batenverhouding als qua kosten-batenverhouding.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) publiceerde in maart 2017 een herzien advies inzake vaccinatie tegen varicella bij kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico (HGR 9212).¹ Daarnaast is er ook het advies "Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen" uit 2012 (HGR 8561), waarin varicellavaccinatie eveneens aan bod komt.²

In België zijn drie vaccins beschikbaar voor vaccinatie tegen varicella (alle op basis van levende verzwakte virussen): Provarivax®, Varilrix® en het gecombineerde vaccin "mazelen+bof+rubella+varicella" Priorix Tetra® (situatie op 01/01/18).

De aanbevelingen van de HGR

- De HGR raadt **systematische varicellavaccinatie van kinderen** niet aan, maar stelt dat **op individuele basis** kan beslist worden om een kind toch te vaccineren. Alvorens veralgemeende vaccinatie kan worden aanbevolen, is er nood aan meer duidelijkheid over de exacte duur van de bescherming (geschat op 10 à 20 jaar na 2 doses) en over de invloed van systematische varicellavaccinatie op de incidentie van herpes zoster (zona). Ook moet, wanneer zou worden overgegaan tot veralgemeende vaccinatie tegen varicella, een vaccinatiegraad van minstens 80% gegarandeerd kunnen worden en moet een inhaalvaccinatieprogramma voor niet-immune adolescenten voorzien worden, dit om het verschuiven van windpokken naar een latere leeftijd waarbij de aandoening ernstiger verloopt, maximaal te vermijden. Dit vereist onder andere het opzetten van surveillancesystemen om de vaccinatiegraad en eventuele epidemiologische verschuivingen (shift van optreden van varicella naar latere leeftijd, effect op incidentie van zona, doorbraakinfecties) op te volgen.
- De HGR benadrukt dat **vaccinatie van bepaalde risicogroepen aanbevolen blijft in volgende situaties**.
 - Ter voorkoming van een ernstiger verlopende varicella op volwassen leeftijd wordt vaccinatie aanbevolen bij adolescenten en jongvolwassenen zonder antecedenten van varicella, waarbij in geval van negatieve/twijfelachtige anamnese nagegaan is dat ze geen antistoffen hebben.¹ Oudere volwassenen zullen al frequenter in contact zijn geweest met varicella en de kans dat ze geen immuniteit hebben is dus kleiner. De anamnese om te achterhalen of een oudere volwassene vroeger (als kind) varicella heeft doorgemaakt is ook minder betrouwbaar.
 - Ter voorkoming van een ernstig verlopende infectie ten gevolge van immunosuppressie wordt vaccinatie aanbevolen bij kinderen, adolescenten en volwassenen die nog geen varicella hebben doorgemaakt en bij wie een immuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland.² Daarbij dient er vanzelfsprekend rekening mee te worden gehouden dat het vaccin gecontra-indiceerd is bij immuungedeprimeerde patiënten.
 - Ter voorkoming van een ernstig verlopende varicella bij kwetsbare personen in hun omgeving, wordt vaccinatie aanbevolen bij¹:
 - niet-immune personen werkzaam in de gezondheidssector;
 - andere niet-immune personen in nauw contact met immuungecompromitteerde patiënten of met pasgeborenen;
 - niet-immune vrouwen met zwangerschapswens, ter bescherming van infectie tijdens de zwangerschap en de ernstige gevolgen voor het ongeboren kind.

- Bij adolescenten en volwassenen wordt meting van de antilichamen aanbevolen vooraleer te vaccineren tegen varicella. Ongeveer 90% van de personen ouder dan 17 jaar die menen varicella niet te hebben doorgemaakt, blijken immers toch antilichamen te hebben.
- Een schema met twee doses met een interval van ten minste 4 à 6 weken wordt aanbevolen.
- Wanneer een gevaccineerde persoon post-vaccinale rash vertoont, moet deze contact met immuungecompromitteerde patiënten vermijden.
- Vaccinatie tegen varicella kan nog nuttig zijn binnen de 3 dagen na contact met een geïnfecteerde persoon.

Commentaar van het BCFI

- Vaccinatie tegen varicella is in specifieke situaties nuttig om de gevaccineerde zelf te beschermen tegen ernstig verlopende varicella (vaccinatie van personen bij wie een imuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland), of om kwetsbare personen in de omgeving van de gevaccineerde te beschermen (vaccinatie van personen in nauw contact met immuungecompromitteerde patiënten of met pasgeborenen, vaccinatie van niet-immune vrouwen met zwangerschapswens ter bescherming van het ongeboren kind).
- Varicella is een goedaardige kinderziekte waarvoor veralgemeende vaccinatie alleen zal kunnen aanbevolen worden als er veel meer overtuigende gegevens zijn, zowel qua risico-batenverhouding als qua kosten-batenverhouding.

Specifieke bronnen

- 1 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen varicella (HGR 9212), maart 2017, via www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad > Domeinen > Vaccinatie > Andere gepubliceerde adviezen
- 2 Hoge Gezondheidsraad "Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronische zieke kinderen en volwassenen" HGR 8561, juli 2012, via www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad > Domeinen > Vaccinatie > Andere gepuliceerde adviezen

Vaccinatie tegen herpes zoster (zona): herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft in augustus 2017 een advies inzake vaccinatie tegen herpes zoster (zona) gepubliceerd.¹ De HGR beveelt systematische vaccinatie van volwassenen tegen zona niet aan, maar stelt dat vaccinatie op individuele basis “in overweging kan worden genomen” bij personen tussen 65 en 79 jaar (of vanaf de leeftijd van 50 jaar in geval van voorziene immuunsuppressieve behandeling).

Commentaar van het BCFI. Bij de beslissing om op individuele basis een patiënt te vaccineren dienen de bescheiden werkzaamheid, de relatief korte beschermingsduur (max. 8 jaar) en de hoge kostprijs van het vaccin te worden afgewogen. Bij 80-plussers is de ziektelast door zona en postherpetische neuralgie het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een advies inzake vaccinatie tegen herpes zoster (zona) gepubliceerd (Advies 9209).¹ In België is één vaccin beschikbaar voor vaccinatie tegen zona (Zostavax®; € 137,40 per dosis; geen terugbetaling voorzien; situatie op 01/01/18). Het gaat om een vaccin op basis van levende verzwakte virussen.

De aanbevelingen van de HGR

- De HGR raadt systematische zonavaccinatie van volwassenen niet aan.
- Wel adviseert de HGR om vaccinatie op individuele basis “in overweging te nemen” bij personen tussen 65 en 79 jaar, dit op basis van de ziektelast door zona en postherpetische neuralgie die toeneemt met de leeftijd.
- In geval van immuunsuppressieve behandeling kan vaccinatie overwogen worden vanaf de leeftijd van 50 jaar, maar indien mogelijk ten minste 4 weken vóór het begin van de immuunsuppressieve behandeling. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat Zostavax® niet mag toegediend worden aan personen met een primaire of verworven immunodeficiëntie.
- Personen met chronische aandoeningen (bv. diabetes, chronische nierinsufficiëntie...) mogen gevaccineerd worden.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van het vaccin bij personen met een voorgeschiedenis van zona. De HGR stelt daarom voor om binnen de 3 jaar na het doormaken van een eerste episode van herpes zoster niet te vaccineren.
- Het vaccinatieschema bestaat uit een eenmalige toediening van Zostavax®.
- Het is niet nodig om vóór de toediening van Zostavax® na te gaan of in het verleden varicella werd doorgemaakt.

Commentaar van het BCFI

- Het BCFI ondersteunt de aanbeveling van de HGR om niet systematisch te vaccineren tegen zona. De HGR volgt daarmee onder andere het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad³. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie² maakte in haar advies van 2014 geen aanbeveling tot routinematige vaccinatie, dit omwille van een tekort aan gegevens over de ziektelast van zona, de afnemende bescherming door het vaccin in de jaren na vaccinatie, en de onzekerheid over de leeftijdsgroep die het meeste baat heeft bij een vaccinatieprogramma.
- Bij de beslissing om een bepaald individu te vaccineren, dienen een aantal elementen te worden afgewogen.
 - In de eerste jaren na vaccinatie vermindert het vaccin het risico van zona en postherpetische neuralgie bij mensen ouder dan 60 jaar met ongeveer de helft, maar gezien de lage incidentie van de aandoening en van de complicaties ervan is de winst in absolute cijfers beperkt [zie Folia november 2014 en Transparantiefiche “Zona”]. Niet alle patiënten met zona ontwikkelen postherpetische neuralgie, en niet altijd is de ziektelast uitgesproken; bij de meeste patiënten verdwijnt de postherpetische neuralgie binnen de drie maanden.

- De bescherming van het vaccin neemt met de jaren af, en recente gegevens tonen een verlies van het beschermend effect na 8 jaar [zie Transparantiefiche “Zona”].
- Het risico van zona en de ziektelast door zona en postherpetische neuralgie zijn het grootst bij 80-plussers en bij personen met verminderde immuniteit. In deze groepen is de werkzaamheid van het vaccin echter slecht gedocumenteerd, en daarenboven is dit levend vaccin gecontra-indiceerd bij immuungedeprimeerden (cfr supra).
- **Besluit.** Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin, met de relatief korte beschermingsduur en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd. Bij 80-plussers is de ziektelast door zona het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is. Vaccineren voorafgaand aan een immunosuppressieve behandeling is een interessante denkplaatje maar gezien het gebrek aan gegevens over werkzaamheid en concrete winst in het voorkómen van ernstige vormen van zona, is het onmogelijk om een concrete aanbeveling te formuleren.

Specifieke bronnen

1 Advies 9209: Vaccinatie tegen herpes zoster virus (zona). Juli 2017, via

<https://www.health.belgium.be/nl/advies-9209-vaccinatie-tegen-herpes-zoster-virus-zona> (gepubliceerd op 25/8/17)

2 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09. Via

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201609vaccinatie_tegen_gordelroos.pdf

3 Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record 2014;25:265-88 (juni 2014), juni 2014, via <http://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>

4 Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD008858. (doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub3.)

Goed om te weten

TOP 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2016 □

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 08/02/18]

Naar jaarlijkse gewoonte werden recent de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt. Het betreft de top 25 van de uitgaven van het RIZIV in 2016 voor terugbetaalbare geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken; de top 25 vertegenwoordigt 35% van het totale bedrag van deze uitgaven. Naast deze 25 actieve bestanddelen bestaan er nog 740 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel [zie www.riziv.fgov.be, klik “Publicaties” en verder zoekterm “Infospot”].

Deze lijst bevat enerzijds dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt, bv. de TNF-remmers adalimumab en etanercept voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, en stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten. Anderzijds bevat de lijst minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt. Daaronder zijn er een aantal “oude bekenden” van de Top 25: omeprazol, simvastatine, bisoprolol en amoxicilline + clavulaanzuur.

Deze lijst levert heel wat interessante informatie op. Hieronder wordt verder ingegaan op de gegevens voor de statines en de directe orale anticoagulantia (DOAC's).

Statines

Net als vorig jaar [zie Folia april 2017] vinden we in de top 25 voor 2016 drie statines: rosuvastatine (2^{de} plaats in de top 25), simvastatine en atorvastatine (11^{de} en 12^{de} plaats). In 2016 was er terugbetaling voor in totaal 1.380.463 patiënten behandeld met een van deze 3 statines, voor een bedrag van ongeveer € 121.300.000, dit is ongeveer 13% van de Top 25-uitgaven. Rosuvastatine (toen enkel Crestor®; bijgewerkt op 13/2/2018) werd, zoals in 2015, voorgeschreven aan 21% van de patiënten behandeld met een statine. Dit middel was drie- tot vier keer zo duur als andere statines en vertegenwoordigt meer dan de helft van de RIZIV-uitgaven voor de statines. Het hoge gebruik van rosuvastatine valt op, aangezien de wetenschappelijke gegevens slechts een beperkter toepassingsgebied van rosuvastatine verantwoordt [zie Folia juli 2015].

DOAC's

Drie directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn opgenomen in deze top 25. Dabigatran, beschikbaar sinds 2009, duikt voor het eerst op in de top 25. In totaal werden in 2016 ongeveer 172.400 patiënten behandeld met één van deze DOAC's voor een bedrag van meer dan € 117.280.000, dit is ongeveer 12% van de Top 25-uitgaven. Voor een genuanceerde plaatsbepaling van vitamine K-antagonisten en DOAC's verwijzen we naar de Folia van januari 2017 en de Folia van januari 2018.

Commentaar van het BCFI

Rationeel voorschrijven omvat, naast de keuze voor middelen op basis van goed gevalideerde studies, ook aandacht voor de kostprijs: de aandacht gaat hierbij vanzelfsprekend op de eerste plaats naar de gezondheidswinst van een middel voor de patiënt, maar het kostenaspect voor de gemeenschap is ook belangrijk.

Goed om te weten

Informatiecampagne 2018 rond nucleair risico: distributie van jodiumtabletten

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 06/03/18]

Op 6 maart 2018 start de federale overheid een nieuwe informatiecampagne rond nucleaire risico's. Het doel van deze campagne is om aan de bevolking uit te leggen wat dit risico is, welke maatregelen de overheid neemt om dit risico tot een minimum te beperken, en wat iemand kan doen om in geval van een nucleair ongeval zichzelf zoveel mogelijk te beschermen. Parallel beslisten de bevoegde autoriteiten om opnieuw over te gaan tot de distributie van tabletten met stabiel (d.w.z. niet-radioactief) jodium (65 mg kaliumjodide per tablet) aan de meest kwetsbare groepen.

Bij een nucleair ongeval komt radioactief jodium vrij en dit wordt opgestapeld in de schildklier, met risico van ontwikkelen van schildkliercarcinoom; door toedienen van hoge doses kaliumjodide kan men de opname van radioactief jodium in de schildklier tegengaan, en hoopt men het risico van schildkliercarcinoom te verminderen. Om te zorgen dat bij een nucleair ongeval de hoge doses kaliumjodide kunnen ingenomen worden zodra de autoriteiten daartoe een sein hebben gegeven (niet op eigen initiatief!), dienen kwetsbare groepen kaliumjodidetabletten in voorraad te hebben.

Naar aanleiding van de lessen getrokken uit de oefeningen van de afgelopen jaren, de kernramp in Fukushima in 2011 en de nieuwe nationale/internationale aanbevelingen ter zake, wordt in het nieuwe nucleaire noodplan de zone van distributie van de kaliumjodidetabletten uitgebreid tot 100 km rond nucleaire sites, dus het hele Belgische grondgebied. Wel wordt voor de distributie van deze tabletten een onderscheid gemaakt tussen enerzijds de zogenaamde "noodplanningszones" (20 km rond Doel, Tihange, Chooz, Mol-Dessel, Borssele, 10 km rond Fleurus), en anderzijds het gebied daarbuiten.

Nuttige informatie, onder andere rond de meest kwetsbare groepen, en praktische informatie rond het bestellen, stockeren, afleveren en registreren van de jodiumtabletten is te vinden op de website www.nucleairrisico.be en in de andere bronnen vermeld op het einde van dit artikel¹⁻⁵

De bevoegde autoriteiten zullen infosessies organiseren waarop apothekers, huisartsen, gynaecologen en schooldirecteuren uit de noodplanningszones zullen worden uitgenodigd.

Het BCFI wenst nog te herinneren aan volgende aspecten rond het gebruik van hoge doses jodium.

- **De leeftijd**

- Kinderen jonger dan 18 jaar (en zeker zeer jonge kinderen) lopen bij een nucleair ongeval het hoogste risico om schildkliercarcinoom te ontwikkelen. Kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, zijn dan ook de prioritairere doelgroepen voor de inname van jodiumtabletten bij een nucleair ongeval. Buiten de noodplanningszones is de distributie van de tabletten vooral gericht op deze doelgroepen.
- Jongvolwassenen en volwassenen tussen 18 en 40 jaar zijn minder kwetsbaar dan kinderen en lopen een lager risico om schildkliercarcinoom te ontwikkelen bij een nucleair ongeval.
- Bij mensen ouder dan 40 jaar is de profylaxe minder vanzelfsprekend. Het risico om schildkliercarcinoom te ontwikkelen na blootstelling aan radioactief jodium is bij die leeftijdsgroep immers zeer laag, terwijl er juist bij deze leeftijdsgroep een hoog risico bestaat van miskende schildklierziekten die een contra-indicatie zijn voor de profylaxe. Toedienen van hoge doses niet-radioactief jodium in het geval van de ziekte van Graves-Basedow (latent of in remissie) of van een autonoom struma, kan inderdaad aanleiding geven tot hyperthyreoïdie, of zelfs tot een thyreotoxische crisis. In het Advies van de Hoge Gezondheidsraad van 2015⁶ wordt dan ook aanbevolen om zeker bij personen ouder dan 40 jaar attent te zijn op de eventuele aanwezigheid van een schildklierziekte, wat dan maakt dat inname van een hoge dosis jodium bij een later nucleair ongeval gecontra-indiceerd is. Opsporen van een schildklierziekte kan gebeuren door palpatie van de schildklier als de persoon om één of andere reden op consultatie komt of, als er toch een bloedafname gebeurt, door meting van de TSH-spiegels. De HGR raadt geen systematische screening aan door echografie, aangezien deze zeer gevoelig is, maar weinig specifiek en dus vele vals-positieve resultaten kan geven.

- **Het risico van anafylactische reacties**

- Een risico van anafylactische reacties na inname van jodium kan niet uitgesloten worden maar dit

risico is zeer klein. Huidovergevoelighedsreacties treden wel frequenter op, maar zijn niet ernstig. Antecedenten van allergische reacties op joodhoudende contraststoffen en van contactdermatitis na lokale toepassing van povidon-jood wijzen niet op jodiumallergie, en zijn dus geen contra-indicaties voor toediening van kaliumjodide in geval van een nucleair ongeval.

Nuttige bronnen

- 1 www.nucleairrisico.be
- 2 Informatie van het FAGG: brief van 13/02/18 gericht aan de apothekers van een voor het publiek opengestelde apotheekNL, Duits
- 3 Informatie van Ophaco: omzendnota van 20/02/18 gericht aan de apothekers:NL
- 4 De publieksbijsluiter van de jodiumtabletten is te lezen via [deze link](#).
- 5 Een brochure gericht aan het publiek is te lezen via [deze link](#)NL, Duits
- 6 Nucleaire ongevallen, leefmilieu en gezondheid in het post-Fukushima tijdperk - Deel I: Bescherming van de schildklier (maart 2015) (HGR 9275). Via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9275-schildklier>

Goed om te weten

Het Repertorium editie 2018

De elektronische versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2018 is beschikbaar op onze website. De gedrukte versie van het Repertorium editie 2018 wordt vanaf mei verspreid. De inleidende teksten van alle hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de motivatie en de inhoud van de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de algemene Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2.).

Hoe een exemplaar van het Repertorium verkrijgen:

Nieuw in de elektronische versie van het Repertorium:

- De frequentie van bijwerking van de specialiteiten in het Repertorium zal binnenkort verhogen tot minstens driemaal per maand. Wanneer een nieuwe specialiteit een nieuw actief bestanddeel bevat dat nog geen plaats en/of commentaren in het Repertorium heeft gekregen, is de specialiteit toch reeds terug te vinden via de zoekfunctie (intypen van het actief bestanddeel of de specialiteitsnaam) of via de alfabetbalken; onder andere de farmaceutische informatie en de link naar SKP en terugbetalingsmodaliteiten zijn dan reeds beschikbaar. In een latere versie van de website zullen dan ook de commentaren bij de nieuwe specialiteit worden toegevoegd.
- Een overzicht van de wijzigingen op de markt in de loop van de laatste 6 maanden kan opgevraagd worden (kies de gewenste periode onder "Publicaties" > Recente wijzigingen).
- Verpakkingen waarvoor een 'tijdelijke onbeschikbaarheid' werd gemeld aan het FAGG door de vergunninghouder, worden in het Repertorium weergegeven in gegrijsde tekst en aangeduid met het symbool ; indien van toepassing, wordt een datum van vermoedelijke terugkeer en/of een reden voor de onbeschikbaarheid aangegeven bij het hoveren over het symbool . Deze informatie wordt op onze website dagelijks bijgewerkt.
- Verpakkingen die uit de handel zijn genomen blijven nog 1 jaar opzoekbaar via de website. Er wordt een eerste aanzet gegeven bij het zoeken naar een mogelijk alternatief. Er wordt verwezen naar alternatieven met dezelfde toedieningsweg, sterkte en gelijkaardige vorm, of bij gebrek daaraan, naar de "VOS"-groepen (VOS = voorschrijven op stofnaam), waarin ook alternatieven met een licht verschillende vorm zijn opgenomen.

Recente informatie maart 2018

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- guselkumab
- ocrelizumab

Nieuwigheden in de oncologie

- atezolizumab

Schrappingen

- niet-maagsapresistent acetylsalicylzuurpreparaat in de cardiovasculaire preventie
- paracetamol met verlengde afgifte
- clodronaat tabletten
- lithiumcarbonaat tabletten aan 250 en 500 mg
- daclizumab

Andere wijzigingen

- aprotinine

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

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

guselkumab

Guselkumab (**Tremfya**®▼; hoofdstuk 12.3.2.2.) is een monoklonaal antilichaam (gericht tegen interleukine 23) met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). In tegenstelling tot de andere interleukine-antagonisten gebruikt bij psoriasis (ixekizumab, secukinumab, ustekinumab) heeft guselkumab psoriatische artritis niet als indicatie. De voornaamste ongewenste effecten van guselkumab zijn een verhoogde gevoeligheid voor infecties, reacties ter hoogte van de injectieplaats, urticaria en leverstoornissen. Zoals met alle immunosuppressiva is een verhoogd risico van ontwikkelen van een maligne aandoening niet uitgesloten. In een klinische studie was guselkumab snel werkzaam en vertoonde het een superioriteit ten opzichte van de TNF-inhibitor adalimumab op de uitgebreidheid en de ernst van psoriasis. In een andere studie is guselkumab ook werkzaam gebleken bij patiënten die onvoldoende reageerden op ustekinumab. Er zijn geen gegevens die guselkumab vergelijken met de andere geneesmiddelen gebruikt in de behandeling van psoriasis (zie hoofdstuk 15.7.). De kostprijs van guselkumab bedraagt ongeveer € 2.225 per injectie (1 injectie per maand gedurende 2 maanden, daarna één injectie om de 2 maanden). Gezien de nog zeer beperkte ervaring met de interleukine-antagonisten, de onzekerheden over hun veiligheid op lange termijn en hun hoge kostprijs, dienen ze slechts overwogen te worden bij ernstige vormen van psoriasis die niet reageren op de andere systemische behandelingen.¹ De behandeling van psoriasis wordt besproken in de Folia van maart 2018.

ocrelizumab

Ocrelizumab (**Ocrevus**® ▼; hoofdstuk 12.3.2.4.7.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie, met als indicatie de behandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS) en de behandeling van vroege primair progressieve MS. Ocrelizumab is het eerste geneesmiddel met als indicatie de behandeling van primair progressieve MS. De voornaamste ongewenste effecten van ocrelizumab zijn een verhoogde gevoeligheid voor infecties, infuusreacties, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (zeldzaam maar zeer ernstig) en een verhoogd risico van maligne aandoening. In de klinische studies uitgevoerd bij patiënten met recidiverende en herstellende MS was ocrelizumab doeltreffender dan interferon-β-1a in termen van preventie van opstoten en ziekteprogressie. In één studie uitgevoerd bij patiënten met primair progressieve MS werd met ocrelizumab een zeer bescheiden voordeel gezien op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo. Er zijn geen vergelijkende gegevens met de andere geneesmiddelen gebruikt bij MS (zie hoofdstuk 10.14. in

het Repertorium). Gezien de nog zeer beperkte ervaring en de onzekerheden over de doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn, is de plaats van ocrelizumab bij de aanpak van MS niet duidelijk. Voor geen enkel geneesmiddel werd tot op heden een overtuigend effect gezien op de ziekteprogressie bij primair progressieve MS. Ocrelizumab is een geneesmiddel voor hospitalgebruik waarvan de kostprijs ongeveer € 12.000 per 6 maanden behandeling bedraagt.²

Nieuwigheden in de oncologie

atezolizumab

Atezolizumab (**Tecentriq**[®]▼; hoofdstuk 13.6.) is een monoklonaal antilichaam (anti-PD-L1) met als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van urotheliaal carcinoom en niet-kleincellige longkanker, na eerdere chemotherapie. De voornaamste ongewenste effecten van atezolizumab zijn infuusreacties en immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie, meningo-encefalitis), die soms meerdere maanden na de laatste toediening kunnen optreden. De kostprijs bedraagt ongeveer € 5.600 voor een flacon van 1.200 mg (toediening om de 3 weken).³

Schrappingen

niet-maagsapresistent acetylsalicylzuurpreparaat in de cardiovasculaire preventie

De specialiteit **Asa Sandoz**[®] (hoofdstuk 2.1.1.1.), een niet-maagsapresistent preparaat op basis van acetylsalicylzuur, gebruikt in cardiovasculaire preventie, is uit de markt genomen. Alle preparaten op basis van acetylsalicylzuur in de cardiovasculaire preventie zijn voortaan maagsapresistente preparaten.

paracetamol met verlengde afgifte

Naar aanleiding van de aanbevelingen van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenagentschap, zijn alle vormen van paracetamol met gereguleerde afgifte uit de markt genomen wegens gevaar bij overdosering. In België is dus de specialiteit **Panadol tabl. geregul. afgifte Retard** (hoofdstuk 8.2.1.) uit de markt genomen. [Zie ook Folia februari 2018]

clodronaat tabletten

De tabletten op basis van clodronaat **Bonefos**[®]; hoofdstuk 9.5.2.), een bisfosfonaat gebruikt bij de behandeling van hypercalciëmie bij maligniteiten, zijn uit de markt genomen. Clodronaat is nog beschikbaar onder vorm van ampullen voor intraveneus gebruik.

lithiumcarbonaat tabletten aan 250 en 500 mg

Lithiumcarbonaat in tabletten aan 250 en 500mg **Maniprex**[®]; hoofdstuk 10.3.6.1.). Sinds eind februari 2018 zijn er in België geen tabletten op basis van lithiumcarbonaat aan 250 mg en 500 mg (Maniprex[®]) meer beschikbaar voor een periode van minstens 2 jaar. Lithium is een middel met nauwe therapeutisch-toxische marge en een overschakeling naar een ander preparaat is niet vanzelfsprekend. In samenspraak met het FAGG (zie VIG-news 12/03/2018) wordt door de firma aanbevolen om over te schakelen naar de nog beschikbare specialiteit met lithiumcarbonaat, met name Camcolit[®] deelbare tabletten aan 400 mg, of een magistrale bereiding. Door de huidige schaarste aan de grondstof lithiumcarbonaat is een magistrale bereiding op dit moment niet steeds een haalbaar alternatief (bijgewerkt op 29/03/18). Het BCFI is van oordeel dat de therapeutische range van lithium voldoende ruim is om een switch naar Camcolit[®] te overwegen voor de meeste patiënten, waarbij een plasmaconcentratie binnen de therapeutische range van 0,4 - 1,0 mmol/l wordt beoogd. Wanneer een patiënt dient getitreerd te worden boven de therapeutische bovengrens van 1 mmol/l, kunnen de Camcolit[®] doseringsstappen van 200 mg te groot zijn. Ook de variabiliteit in de dosering van het actieve bestanddeel in een magistrale bereiding kan dan mogelijk problemen stellen. Meer informatie is beschikbaar in het 'Goed om te Weten'-bericht van 20/03/2018 op onze website.

daclizumab

De specialiteit **Zinbryta**[®] op basis van daclizumab (hoofdstuk 12.3.2.4.2.) wordt wereldwijd uit de markt genomen omwille van een risico van encefalitis en meningo-encefalitis. Zinbryta[®] kwam in april 2017 op de markt, met als indicatie de behandeling van recidiverende en herstellende MS. Het Europese geneesmiddelenagentschap heeft een dringende evaluatie van de veiligheid van daclizumab gestart, en ondertussen besliste de verantwoordelijke firma het geneesmiddel reeds wereldwijd uit de markt te nemen.⁴

Andere wijzigingen

aprotinine

Aprotinine (**Trasylol**[®]; hoofdstuk 2.2.2.), een antifibrinolyticum dat uit de markt genomen werd in 2017 wegens ernstige renale, cardiale en cerebrale ongewenste effecten, is opnieuw gecommmercialiseerd. Naar aanleiding van een herevaluatie van de gegevens heeft het CHMP (Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik) aanbevolen om de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van aprotinine op te heffen, mits beperking van de indicatie (aorto-coronaire bypass onder extracorporele circulatie bij patiënten met hoog risico van majeure bloeding) en om de veiligheidsinformatie te versterken. Aprotinine mag alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en na evaluatie van andere beschikbare behandelingen.

Specifieke bronnen

- 1 European public assessment report Tremfya[®] (http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004271/WC500239623.pdf); Guselkumab (Tremfya) for psoriasis. The medical Letter 2017 ; 59 : 179-180
- 2 European public assessment report Ocrevus[®] (http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf) ; Ocrelizumab for MS. The Medical Letter 2017 ; 59 : 98-100
- 3 European public assessment report Tecentriq[®] (http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf)
- 4 https://www.fagg.be/nl/news/aanbeveling_tot_onmiddellijke_schorsing_en_terugroeping_van_zinbryta_een_geneesmiddel_voor_ms, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002920.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1; Drug and Therapeutics Bulletin (<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.4.0604>)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Spijkrampen: kinine steeds af te raden, magnesium niet aan te bevelen

Bij idiopathische spijkrampen zoals nachtelijke spijkrampen ter hoogte van de benen, wordt soms een behandeling met kinine of met magnesium voorgesteld. Kinine is steeds af te raden omwille van de negatieve risico-batenverhouding. Magnesiumsupplementen zijn niet aan te bevelen : de beschikbare studies tonen geen voordeel ten opzichte van placebo, maar de ongewenste effecten zijn meestal mild.

Bij idiopathische spijkrampen, zoals nachtelijke spijkrampen ter hoogte van de benen, wordt soms een behandeling met kinine of met magnesium voorgesteld. In dit artikel wordt besproken waarom kinine af te raden is [zie ook Folia juli 2001], en waarom magnesiumsupplementen niet aan te bevelen zijn. Bij spijkrampen kan rekken van de verkrampte spier op het ogenblik van de spijkrampen of preventief stretchen, bv. dagelijks voor het slapen gaan, helpen.¹

- **Kinine** is af te raden, wat nog eens benadrukt wordt in recente bronnen¹⁻³. Het geringe voordeel weegt niet op tegen het risico van ernstige, soms fatale ongewenste effecten, zelfs bij therapeutische doses: huidrupties, gastro-intestinale stoornissen, cinchonisme (met o.a. oorsuizen, hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen), hematologische stoornissen (o.a. trombocytopenie), en verlenging van het QT-interval met risico van aritmie (o.a. *torsades de pointes*). Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) besliste onlangs dat in de SKP's van specialiteiten op basis van kinine (niet beschikbaar in België, maar soms magistraal bereid) de waarschuwingen inzake het QT-interval-verlengend effect moeten worden versterkt, en dat moet aangedrongen worden op zeer voorzichtig gebruik bij personen met risicofactoren voor QT-verlenging [voor de risicofactoren voor optreden van QT-verlenging en *torsades de pointes*, zie Inl.6.2.2. in het Repertorium] en bij personen met atrioventriculaire blok.⁴ Kinine is een substraat van CYP3A4, en het EMA waarschuwt ook dat kinine de plasmaconcentraties van de anti-epileptica carbamazepine en fenobarbital kan verhogen.⁴
- **Magnesiumsupplementen** zijn niet aan te bevelen.¹⁻³ In de tot nu toe uitgevoerde studies (vooral kleinschalige studies bij ouderen met nachtelijke spijkrampen ter hoogte van de benen) kon na 4 weken behandeling geen voordeel van magnesium (onder vorm van onder andere magnesiumcitraat, -lactaat of -oxide) ten opzichte van placebo worden aangetoond.^{2,3} De ongewenste effecten zijn minder ernstig dan deze van kinine, en zijn vooral van gastro-intestinale aard (diarree, abdominale pijn); bij patiënten met nierinsufficiëntie is er een risico van hypermagnesiëmie, met flushes, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, sufheid.¹ Wanneer beslist wordt om toch te behandelen met magnesium, kan de volgende pragmatische aanpak worden aanbevolen, maar harde evidentie ontbreekt: wanneer na één week behandeling geen gunstig effect wordt waargenomen, is het weinig waarschijnlijk dat magnesiumgebrek een rol speelt bij de krampen, en is het niet zinvol de behandeling voort te zetten; wanneer wel een gunstig effect wordt waargenomen, lijkt het zinvol om de behandeling minstens 4 weken voort te zetten.

In het Formularium Ouderenzorg werd voor spijkrampen geen enkel geneesmiddel geselecteerd.

Specifieke bronnen

1 Crampes essentielles. L'essentiel sur les soins de premier choix. Actualisation : octobre 2017. La Revue Prescrire 2017;37:763-6

2 Maor NR, Alperin M, Shturman E et al. Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017;177:617-23 (doi:10.1001/jamainternmed.2016.9261), met discussie in Worst Pills, Best Pills News 2017;23:4

3 Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009402. DOI: 10.1002/14651858.CD009402.pub2.

4 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/10/WC500237535.pdf, zie ook <https://www.gov.uk/drug-safety-update/quinine-reminder-of-dose-dependent-qt-prolonging-effects-updated-medicine-interactions#fn:1>

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.