

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2025

NIEUWS

Afbouwprogramma benzodiazepines: van proefproject tot blijvende farmaceutische zorgdienst voor de apothekers!

Sinds 21 maart is het "afbouwprogramma benzodiazepines" niet langer een proefproject, maar een farmaceutische zorgdienst stevig verankerd in de apotheek! Een mooi voorbeeld van samenwerking arts – apotheker - patiënt.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Terugbetalingen

- pirfenidon (Esbriet®)
- vaccin tegen rotavirus (Rotarix®)



Stopzettingen van commercialisatie

- duloxetine (Yentreve®)
- povidon (Oculotect®)
- valproaat siroop (Depakine® siroop)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Belangrijke toename van het ulcus-risico met de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor

In een observationele studie bij 65-plussers was het risico van gastro-duodenaal ulcus bij gebruik van de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor 9 keer hoger dan in de periodes dat deze combinatie niet was gebruikt. Een risicotoename om rekening mee te houden bij voorschrijven en afleveren van deze combinatie bij patiënten met ziekte van Alzheimer.

Afbouwprogramma benzodiazepines: van proefproject tot blijvende farmaceutische zorgdienst voor de apothekers!

Sinds 21 maart is het “afbouwprogramma benzodiazepines” niet langer een proefproject, maar een farmaceutische zorgdienst stevig verankerd in de apotheek! Op voorstel van de minister van Volksgezondheid, Frank Vandenbroucke, besliste de ministerraad inderdaad om het “afbouwprogramma benzodiazepines” te verankeren in de apotheek. Een mooi voorbeeld van samenwerking arts – apotheker - patiënt.

Het “afbouwprogramma benzodiazepines” kan worden aangeboden aan bepaalde ambulante chronische gebruikers van benzodiazepines of aanverwante middelen (Z-drugs). Het programma verloopt onder begeleiding van een arts en apotheker, en heeft als doel de afbouw van het benzodiazepine of de Z-drug. Het afbouwen gebeurt via capsules, magistraal bereid door de apotheker op basis van een voorschrift van de arts. De patiënt heeft **eenmalig** recht op de terugbetaling van een afbouwprogramma.

Een mooie gelegenheid om te herinneren aan de informatie over benzodiazepines en Z-drugs en over hun afbouw op onze website.

Alle informatie over benzodiazepines en Z-drugs beschikbaar in België,

In ons Repertorium:

- Hoofdstuk 10.1.1. Benzodiazepines
- Hoofdstuk 10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)

Berichten

- De BENZOCARE-podcast over voorschrijven en afbouwen van benzodiazepines en Z-drugs (februari 2025)
- Lancering van een afbouwprogramma voor benzodiazepines en verwante middelen (februari 2023)
- Afbouwprogramma benzodiazepines: een positief resultaat! (mei 2024)
- Campagne “Psychofarmaca: welke risico’s lopen uw patiënten? Samen zorgen voor een gepast gebruik” (september 2023)

Onze artikelen hierover,

Voor degenen die meer in detail willen lezen:

- De verschillende begeleidingsgesprekken Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) (september 2024)
- Opioïden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken? (juli 2023)
- Risico’s van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap (september 2023)

Webinar "Afbouwen benzo's doe je samen!"

In het kader van de dag van de Farmacotherapie op 8 oktober 2024.

Onze e-learning

- Afbouwen van benzodiazepines
- Geneesmiddelen en valrisico

Tools

- Samenvatting: Geneesmiddelen en valrisico
In onze toolbox vindt u een samenvattende lijst van de ongewenste effecten die een valrisico kunnen geven, en de geneesmiddelen die deze ongewenste effecten kunnen veroorzaken.

Bronnen

- APB, De afbouw benzodiazepines maakt vanaf nu deel uit van jullie takenpakket, 21 maart 2025.

Nieuwigheden geneesmiddelen april 2025

Terugbetalingen

- pirfenidon (Esbriet® ▼👤)
- vaccin tegen rotavirus (Rotarix®)

🛑 Stopzettingen van commercialisatie

- duloxetine (Yentreve®)
- povidon (Oculotect®)
- valproaat siroop (Depakine® siroop)

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

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

👤 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

👤 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 28 maart 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van mei.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 18 april 2025 aangepast.

Terugbetalingen

pirfenidon (Esbriet® ▼👤)

Pirfenidon onder de specialiteitsnaam Esbriet®, gebruikt voor de behandeling van pulmonale fibrose, wordt niet meer terugbetaald sinds 1 april 2025. De generiek van pirfenidon wordt wel nog terugbetaald in a! (zie voorwaarden en formulieren). Voor de plaatsbepaling en het veiligheidsprofiel van pirfenidon, zie 4.3.3. Geneesmiddelen bij pulmonale fibrose.

vaccin tegen rotavirus (Rotarix®)

Het vaccin tegen rotavirus met 1 serotype (Rotarix®, hoofdstuk 12.1.1.11, oraal) wordt nu terugbetaald in b zonder voorwaarden. Voordien was de terugbetaling in b beperkt tot kinderen jonger dan 6 maanden. Voor het vaccin met 5 serotypes (Rotateq®) blijft de terugbetaling onder voorwaarden behouden (terugbetaald bij kinderen jonger dan 32 weken, zie voorwaarden).

Hoewel er geen voorwaarden meer gelden voor de terugbetaling van Rotarix®, is het belangrijk rekening te houden met de indicatie en met het toedieningsschema: vaccinatie vanaf de leeftijd van 6 weken, 2 doses, met een interval van minstens 4 weken (schema bij voorkeur afgewerkt vóór de leeftijd van 16 weken en ten laatste vóór de leeftijd van 24 weken).

Ter herinnering: deze vaccins worden niet gratis ter beschikking gesteld door gemeenschappen.

Voor meer informatie over de vaccinatie tegen het rotavirus, zie 12.1.11. Vaccin tegen rotavirus.

Kostprijs: € 72,84 voor een dosis, terugbetaald in b op 1 april 2025

🛑 Stopzettingen van commercialisatie

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

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

duloxetine (Yentreve®)

Duloxetine, gebruikt bij inspanningsincontinentie (Yentreve®), wordt niet meer gecommmercialiseerd. De risico-batenverhouding bij deze indicatie was negatief vanwege het beperkte bewijs van werkzaamheid en het veiligheidsprofiel. Bij inspanningsincontinentie vormen bekkenbodemoefeningen de basis van de behandeling (zie 7.1. Blaasfunctiestoornissen).

Duloxetine (Cymbalta®) met als indicaties majeure depressie, gegeneraliseerde angststoornis en diabetische perifere neuropathische pijn blijft beschikbaar (zie 10.3.2.2. Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)).

povidon (Oculotect®)

Povidon oogdruppels (Oculotect®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Deze oogdruppels in unidoseverpakking hadden als indicatie de symptomatische behandeling van droge ogen en bevochtiging van contactlenzen bij volwassenen. Er zijn andere kunsttranen beschikbaar (zie 16.6. Kunsttranen).

valproaat siroop (Depakine® siroop)

Valproaat in de vorm van siroop (Depakine siroop® 300 mg/5ml) zal vanaf 28 april 2025 niet meer gecommmercialiseerd worden. Het bestaat nog in de vorm van een drinkbare oplossing (Depakine drank 300 mg/1ml). Deze is 5 keer geconcentreerder, wat kan leiden tot fouten. Voor meer informatie en advies, zie Folia februari 2025. Voor de plaatsbepaling en het veiligheidsprofiel van valproaat, zie 10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Belangrijke toename van het ulcus-risico met de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor

Kernboodschappen

- In een observationele studie bij 65-plussers was het **risico van gastro-duodenaal ulcus bij gebruik van de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor 9 keer hoger** dan in de periodes dat deze combinatie niet was gebruikt.
- Een risicotoename om rekening mee te houden bij voorschrijven en afleveren van deze combinatie **bij patiënten met ziekte van Alzheimer.**

Gastro-duodenale problemen door anti-Alzheimermedicatie: wat weten we?

Gastro-duodenaal ulcus is een bekend ongewenst effect van de NSAID's. Voor de cholinesterase-inhibitoren die gebruikt worden bij de ziekte van Alzheimer (donepezil, galantamine, rivastigmine) is het risico op gastro-duodenaal ulcus minder goed gedocumenteerd, maar er zijn gevallen gemeld. Voor de cholinesterase-inhibitoren wordt het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten in verband gebracht met een vertraagde afbraak van acetylcholine, wat de productie van zoutzuur door de maag stimuleert.¹

De combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor verhoogt de kans op ulcus aanzienlijk

Volgens een recent gepubliceerde studie¹, besproken in *La Revue Prescrire*², gaat **de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor bij 65-plussers** gepaard met een **sterke toename van het risico op gastro-duodenaal ulcus**. Deze observationele studie gebruikte alle Zweedse gezondheidsgegevens van 2007 tot 2020 (*nationwide study*). De studie includeerde patiënten die in de periode 2007-2020 65 jaar of ouder waren en een NSAID en/of cholinesterase-inhibitor voorgeschreven hadden gekregen (n=70 060). De patiënten met een eerste gastro-duodenaal ulcus werden geïdentificeerd (n=1 500, mediane leeftijd op moment van ulcus: 80 jaar, 25% had dementie). De voorgeschreven cholinesterase-inhibitoren waren donepezil, galantamine en rivastigmine. De meest voorgeschreven NSAID's waren diclofenac, naproxen en ibuprofen.

Elke patiënt was zijn of haar eigen controle. In de periode tussen 2007 en 2020 werd voor elke patiënt een onderscheid gemaakt tussen de periodes van blootstelling aan een NSAID + cholinesterase-inhibitor, aan een NSAID alleen, aan een cholinesterase-inhibitor alleen of aan geen van beide geneesmiddelen.

Vergeleken met de perioden zonder blootstelling was het risico op gastro-duodenaal ulcus:

- **9 keer hoger in de perioden van blootstelling aan een NSAID + cholinesterase-inhibitor** (adjusted IRR: 9; 95%-BI: 6,8-11,8). In absolute cijfers: 52 events/100 persoonsjaren versus 7 events/100 persoonsjaren. De risicotoename was het sterkst bij vrouwen en bij 80-plussers.



- adjusted IRR bij de vrouwen en de mannen: respectievelijk 10,4 (7,4-14,8) en 6,9 (4,3-10,9)
- adjusted IRR bij 80-plussers en personen 65-79 jaar: respectievelijk 12,6 (8,5-18,5) en 6,9 (4,5-10,6)

- **5 keer hoger in de perioden van blootstelling aan een NSAID alleen** (adjusted IRR: 5,2; 95%-BI: 4,4-6,0). In absolute cijfers: 27 events/100 persoonsjaren versus 7 events/100 persoonsjaren. Ook hier was de risicotoename het sterkst bij vrouwen en bij 80-plussers.



- adjusted IRR bij de vrouwen en de mannen: respectievelijk 6,4 (5,3-7,8) en 3,7 (2,9-4,8)
- adjusted IRR bij 80-plussers en personen 65-79 jaar: respectievelijk 5,6 (4,4-7,2) en 5 (4,1-6,1)

- **niet verhoogd in de perioden van blootstelling aan een cholinesterase-inhibitor alleen.** Volgens de onderzoekers ligt dit mogelijks aan het feit dat de gebruikte doses te laag zijn om een ulcus te veroorzaken. Volgens de auteurs van *La Revue Prescrire* is dit mogelijks ook deels te wijten aan het feit

dat patiënten met dementie hun symptomen moeilijk kunnen communiceren en aan de terughoudendheid om bij deze patiënten een endoscopie uit te voeren.

De resultaten wijzigden niet wanneer rekening werd gehouden met gebruik van andere geneesmiddelen die het risico van ulcera of bloedingen beïnvloeden (bepaalde antidepressiva, anti-aggregantia, systemische corticosteroiden) of van PPI's (die een preventief effect hebben op NSAID-geïnduceerde ulcera).

Het gaat hier om een observationele studie, met de gebruikelijke beperkingen van bias en confounding factors. Beperkingen zijn onder andere:

- dat geen rekening gehouden werd met eventueel gebruik van NSAID's of anti-aggregantia afgeleverd zonder voorschrift;
- dat het in de studie gaat om voorgeschreven geneesmiddelen, wat niet noodzakelijk betekent dat de geneesmiddelen ook werkelijk werden genomen;
- dat geen onderscheid kon worden gemaakt tussen bloedende en niet-bloedende ulcera.

Conclusies en commentaren van het BCFI

- Er is een belangrijke toename van het risico op gastro-duodenaal ulcus bij gebruik van de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor. Een risico om rekening mee te houden bij voorschrijven en afleveren van deze combinatie bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- Volgens de auteurs van de studie suggereren de studieresultaten dat artsen zouden moeten overwegen om NSAID's te stoppen bij chronische gebruikers (bv. omwille van inflammatoire arthropatieën) wanneer een cholinesterase-inhibitor wordt gestart, en alternatieven voor het NSAID te zoeken. Ze raden ook aan om bij pijn geen NSAID te starten bij patiënten die reeds behandeld worden met een cholinesterase-inhibitor.
- De risicobatenverhouding van anti-Alzheimermiddelen (met inbegrip van de cholinesterase-inhibitoren) staat ter discussie, gezien hun effect zeer bescheiden is en zij vrij veel ongewenste effecten hebben [zie Repertorium 10.11.].
- Aangezien sommige NSAID's zonder voorschrift te verkrijgen zijn, is het belangrijk dat de arts ook de mantelzorgers informeert over de belangrijke toename van het ulcus-risico met de combinatie.

Specifieke bronnen:

1 Szilcz M, Wastesson JW et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: a self-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:456–466 (DOI:10.1111/jgs.18647).

2 Anticholinestérasiques + AINS : ulcères gastroduodénaux. *La Revue Prescrire* 2024;44 : 591 (août 2024).

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.