

## Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

Ook kinderen kunnen slaapproblemen hebben. **Een niet-medicamenteuze benadering is de aanpak van eerste keuze.** Klassieke slaapmedicatie (benzodiazepines, Z-producten) is formeel af te raden en voor fytotherapie ontbreekt onderzoek van goede kwaliteit.

De **werkzaamheid** van melatonine bij kinderen met slapeloosheid is voornamelijk onderzocht bij **kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen**. In deze populatie verbetert een behandeling met melatonine het inslapen en de totale slaapduur **op korte termijn**, maar de **klinische relevantie van de bekomen winst is niet duidelijk**. Er is onvoldoende evidentie om uitspraken te doen over de werkzaamheid van melatonine bij kinderen zonder neurobiologische ontwikkelingsstoornissen.

**Kortdurende inname** van melatonine lijkt **veilig**, maar de **veiligheid van een langdurige inname is niet gekend**. Er is bezorgdheid over een mogelijk nadelige invloed van melatonine op de (hormonale) ontwikkeling van kinderen.

In België zijn er **geen geneesmiddelen op basis van melatonine vergund voor gebruik bij kinderen**. Het voorschrijven van melatonine voor kinderen is dus per definitie off-label.

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten raadt het gebruik van **voedingssupplementen** met melatonine af bij kinderen jonger dan 12 jaar vanuit het verzorgingsbeginsel. Dergelijke supplementen lijken onschuldig omdat ze zonder voorschrift verkrijgbaar zijn bij de apotheker en de drogist. Hun samenstelling is echter onzeker en ze moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen.

Een **niet-medicamenteuze aanpak** is de eerste keuze behandeling bij alle kinderen met slapeloosheid.

Bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen bij wie melatonine overwogen wordt omdat ze niet reageren op een niet-medicamenteuze aanpak, dient de hulp van een specialist ingeschakeld te worden.

### Melatonine

Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat een rol speelt in de regulering van het dag-nacht (circadiane) ritme en het synchroniseren van de slaap-waakcyclus.



Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door de epifyse (pijnappelklier) en een rol speelt in de regulering van het circadiane ritme en het synchroniseren van de slaap-waakcyclus. Melatonine zou ook een rol spelen bij andere fysiologische processen (o.a. neuroendocrien en cardiovasculair)<sup>1</sup>, maar welke effecten het daarop heeft, is nog niet volledig uitgeklaard<sup>2</sup>.

Het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt is afhankelijk van het circadiane ritme en wordt gereguleerd door licht<sup>3</sup>. De afgifte neemt toe na zonsondergang, bereikt een piek tussen 2 en 4u 's nachts, en daalt in het tweede deel van de nacht. Het hormoon wordt bijgevolg ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging<sup>4,5</sup>.

Kinderen jonger dan 3 maanden produceren zeer weinig melatonine. Vanaf de leeftijd van 3 maanden stijgt de productie, om na de eerste drie levensjaren opnieuw af te nemen<sup>6</sup>.

In België zijn er twee specialiteiten van exogeen melatonine op de markt als **geneesmiddel**: een specialiteit met verlengde afgifte (Circadin®) voor kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid bij 55-plussers, en een specialiteit met normale afgifte (Melatonine Pharma Nord®) voor de behandeling van jetlag bij volwassenen (zie Repertorium hoofdstuk 10.1.3.). In 2019 werd bij het EMA een geneesmiddel op basis van melatonine vergund voor gebruik bij kinderen; dit is niet gecommmercialiseerd in België (situatie op 10/02/21).



Sedert 20 september 2019 is een geneesmiddel op basis van melatonine Europees vergund, specifiek voor de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis (ASS) en/of Smith-Magenis-syndroom (SMS), wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn<sup>7</sup>. Het geneesmiddel is op dit ogenblik niet gecommmercialiseerd in België (situatie op 10/02/21).

Daarnaast zijn er tal van **voedingssupplementen** met melatonine vrij verkrijgbaar bij de apotheek of drogist. De maximale toegelaten dosis melatonine in voedingssupplementen verschilt van land tot land. In **België** beschouwt het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) orale producten die 300 µg of meer melatonine bevatten als geneesmiddel; bij preparaten voor transmucosale resorptie in de mond en/of keelholte) geldt dit vanaf 200 µg ([https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/bijzondere\\_producten/grijze\\_zone/adviezen](https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen)). De regelgeving verschilt van land tot land: in Frankrijk is bijvoorbeeld een hogere dosis toegelaten in voedingssupplementen, in Denemarken is melatonine enkel beschikbaar als geneesmiddel en in de Verenigde Staten wordt het beschouwd als voedingssupplement ongeacht de dosis<sup>5,8</sup>.

## Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

Slaapproblemen komen vaak voor bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen zoals autismespectrumstoornis (ASS) en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Bij dergelijke kinderen kunnen de klachten te maken hebben met stoornissen in het dag-nachtritme. Ook de inname van stimulantia zoals methylfenidaat kan aan de basis liggen van slaapproblemen, evenals een te hoge cognitieve activiteit rond het slapengaan (piekeren, schermgebruik, ...) <sup>9</sup>.

Net als bij volwassenen is een niet-medicamenteuze benadering de aanpak van eerste keuze bij kinderen met slapeloosheid, met toepassing van cognitief-gedragstherapeutische technieken en ruime aandacht voor een goede slaaphygiëne. Als dit onvoldoende effect heeft, kan het aanpassen van de stimulerende medicatie misschien verbetering geven (andere dosering of toedieningsschema, of overschakelen naar een ander geneesmiddel) <sup>5,6,10</sup>.

Belgische cijfers over het gebruik van melatonine bij kinderen ontbreken. In een onderzoek (2019) bij de Rotterdamse bevolking rapporteert 6% van de 11-jarigen in de voorbije zes maanden minstens 1 keer per week melatonine te hebben genomen. Minder dan 10% van deze kinderen heeft een diagnose van ADHD of autismespectrumstoornis<sup>11</sup>. Spontane meldingen van ongewenste effecten bij het FAGG na gebruik van melatonine door kinderen (zie verder) doen vermoeden dat gebruik in deze leeftijdsgroep ook in ons land niet zeldzaam is.

## Werkzaamheid

Er zijn geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies van goede kwaliteit over de werkzaamheid van melatonine bij kinderen met slapeloosheid die niet lijden aan ontwikkelingsstoornissen<sup>5</sup>. De meeste placebogecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Ze hebben een korte opvolgingsduur (1 tot 13 weken) en onderzoeken uiteenlopende doseringen.

Volgens enkele systematische reviews<sup>12,13</sup> wordt de meeste winst vastgesteld bij kinderen met autismespectrumstoornis: ze slapen met melatonine, vergeleken met placebo, ruim een halfuur sneller in en drie kwartier langer per nacht. Of deze verbeteringen in de slaap zich ook weerspiegelen in het gedrag overdag is weinig onderzocht. De beperkte resultaten suggereren geen effect op het gedrag bij kinderen met ADHD. Bij kinderen met autismespectrumstoornis levert een combinatie van melatonine met kortdurende cognitieve gedragstherapie het beste resultaat.



- *The Medical Letter* vermeldt een systematische review<sup>12</sup> van 19 placebogecontroleerde RCT's (n = 1.021) bij kinderen (gem. leeftijd 6 tot 10j) en adolescenten (gem. leeftijd 16j) met slapeloosheid. Meer dan de helft van de studies includeert uitsluitend kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. De onderzochte dosis melatonine varieert aanzienlijk: 1 tot 12 mg/d voor melatonine in normale afgifte; 2 tot 9 mg/d voor melatonine in verlengde afgifte. De behandelingsduur bedraagt tussen 1 en 13 weken (mediaan 4 weken). De inslaapduur vermindert met mediaan 28 minuten ten opzichte van placebo (17 studies, range 11 tot 51 minuten). De totale slaapduur verlengt met mediaan 33 minuten ten opzichte van placebo (16 studies, range 14 tot 68 minuten). Het effect is het grootst bij kinderen met autismespectrumstoornis: ze slapen mediaan 37 minuten sneller in en hebben mediaan 48 minuten totale slaapwinst met melatonine in vergelijking met placebo. De resultaten zijn tegenstrijdig voor het effect op het functioneren overdag en op de levenskwaliteit (7 studies). Vijf RCT's, alle van middelmatige kwaliteit, zijn uitgevoerd bij kinderen zonder ontwikkelingsstoornissen. De resultaten suggereren een beter effect met melatonine op de inslaapduur (gem. 16 tot 42 minuten winst t.o.v. placebo) en de totale slaapduur (gem. 14 tot 36 minuten winst t.o.v. placebo), maar de studies zijn te kleinschalig (max. 55 deelnemers) en te heterogeen om conclusies te trekken.
- Een systematische review met meta-analyse (13 studies, n = 682) die uitsluitend RCT's includeert bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen<sup>13</sup> vindt meer effect met melatonine (dosis 0,1-12mg) dan met placebo op de tijd tot inslapen (gem. winst 29 minuten; 95% BI 18 tot 40 minuten) en de totale slaapduur (gem. winst 48 minuten; 95% BI 37 tot 60 minuten), maar niet voor het aantal keer wakker worden. De 4 studies bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen in het algemeen of met autismespectrumstoornis in het bijzonder die het eindpunt 'gedrag' (volgens het oordeel van de ouders) vermelden, vinden een positief effect van melatonine (geen cijfers vermeld). De 3 studies bij kinderen met ADHD kunnen geen effect op het gedrag (volgens diverse beoordelingsschalen) aantonen. De beschikbare gegevens laten geen subgroepanalyse toe volgens dosering, behandelingsduur of leeftijd. De auteurs van de meta-analyse merken op dat de kwaliteit van de evidentie beperkt is vanwege de heterogeniteit en de inconsistente studieresultaten.
- Een melatoninepreparaat (verlengde afgifte) is Europees geregistreerd voor kinderen met autismespectrumstoornis (ASS) of Smith-Magenis-syndroom (SMS); het is in België niet beschikbaar (situatie op 10/2/21). De Europese registratie is gebaseerd op een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT bij 125 kinderen (de meeste met ASS, slechts 4 met SMS) die geen respons vertonen op niet-medicamenteuze maatregelen en niet verbeteren na een placebo *run-in* van 2 weken. Na 13 weken behandeling met melatonine verbetert de gemiddelde totale slaapduur (primaire uitkomst, ca. 7,5u bij aanvang van de studie) met 51 minuten versus 19 minuten verbetering met placebo (p = 0,03)<sup>14,15</sup>.
- Volgens een gerandomiseerde studie van goede kwaliteit bij 160 kinderen (4-10j) met autismespectrumstoornis en slapeloosheid levert een combinatie van melatonine 3mg (gecontroleerde vrijstelling) met kortdurende cognitieve gedragstherapie het beste resultaat op: bij 85% van de kinderen is de inslaapduur na 12 weken verbeterd (inslaapduur ≤ 30 minuten of minstens 50% korter dan bij aanvang), ten opzichte van 39% van de kinderen met enkel melatonine, 10% met enkel cognitieve gedragstherapie en 0% met placebo<sup>6,16</sup>.

Het is niet duidelijk op welk tijdstip melatonine best toegediend wordt en wat de optimale dosering is<sup>5</sup>. De biologische beschikbaarheid van melatonine blijkt na orale toediening laag en variabel te zijn<sup>4</sup>.

## Veiligheid

Klinische studies suggereren dat **kortdurend gebruik** van melatonine bij kinderen relatief veilig is. Frequent gemelde ongewenste effecten zijn onder andere slaperigheid overdag en hoofdpijn; ook enuresis, duizeligheid, diarree en huiduitslag worden gerapporteerd<sup>5,10,15</sup>.



- Volgens de systematische review van McDonagh et al.<sup>12</sup> worden de volgende klachten vaker gerapporteerd met melatonine dan met placebo: vermoeidheid/slaperigheid overdag en bedplassen/frequenter urineren 's avonds. Ernstige ongewenste effecten komen zelden voor, sluiten aan bij de medische voorgeschiedenis van het kind en worden door de onderzoekers niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.
- De systematische review van Abdelgadir et al.<sup>13</sup> stelt dat de ongewenste effecten niet statistisch significant verschillen tussen melatonine en placebo in de afzonderlijke RCT's, maar de beschikbare gegevens laten geen meta-analyse toe.
- In de RCT waarop de Europese vergunning van het melatoninepreparaat (verlengde afgifte) voor kinderen met autismespectrumstoornis (ASS) of Smith-Magenis-syndroom (SMS) gebaseerd is, worden neurologische ongewenste effecten frequent gerapporteerd: ze treden twee keer vaker op met melatonine dan met placebo (42% vs. 22% van de kinderen), met als belangrijkste klachten hoofdpijn (13% vs. 6%) en slaperigheid overdag (28% vs. 11%)<sup>15</sup>.

**Volgens het FAGG is gebruik van voedingssupplementen met melatonine niet aangewezen voor kinderen tot 12 jaar vanuit het voorzorgsbeginsel. Hun verpakkingen moeten daarom de nodige waarschuwingen dragen en hun presentatie mag niet gericht zijn op consumptie door die leeftijdsgroep** ([https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/bijzondere\\_producten/grijze\\_zone/adviezen](https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen)).

Centra voor farmacovigilantie ontvingen meerdere meldingen van ongewenste effecten met melatonine, zowel bij gebruik als geneesmiddel als bij gebruik als voedingssupplement<sup>17,18</sup>.



- Tussen 2009 en eind 2020 ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (afdeling Vigilantie van het FAGG) 41 meldingen over vermoede ongewenste effecten bij gebruik van melatonine, waarvan twee bij minderjarigen: een jongen van 9 die hyperventilatie ontwikkelde, en een jongen van 16 jaar met vermoeidheid en rode ogen, in beide gevallen na de inname van Circadin® (geen informatie over een oorzakelijk verband).
- Tussen september 1997 en eind november 2019 ontving het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb 181 klachten na het gebruik van melatonine, waarvan bijna de helft bij kinderen tot 10 jaar. Zowel met de vergunde geneesmiddelen als met apotheekbereidingen en warenhuisproducten zijn ongewenste effecten gemeld, ook met laag-gedoseerde preparaten (0,1 tot 0,5 mg). Diarree, hoofdpijn en duizeligheid worden het meest gemeld. Van de drie meldingen bij kinderen over het optreden van convulsies, was in één geval (leeftijdscategorie 10-20j) geen voorgeschiedenis van epilepsie gekend<sup>18</sup>.

De veiligheid van **langdurig gebruik** is niet gekend wegens onvoldoende onderzocht<sup>10</sup>. De nachtelijke productie van lichaamseigen melatonine neemt af bij de aanvang van de puberteit. Toediening van exogeen melatonine kan de werking van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as verstoren. Langdurig gebruik heeft dus mogelijk een nadelige invloed op de productie van geslachtshormonen en de puberteit. Goed uitgevoerd onderzoek hierover ontbreekt. De beschikbare studies laten geen conclusies toe vanwege een te kleine steekproef, onvolledige gegevens en tekortkomingen in de gebruikte meetschalen<sup>1</sup>.

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2, met risico van interacties met CYP1A2-inhibitoren (bv. fluvoxamine, coffeïne) en -inductoren (zie Repertorium Tabel Ic). Verhoogde spiegels van melatonine zijn aangetoond na gebruik van coffeïne. Overdreven sedatie kan optreden bij associatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een sederend effect<sup>4,5</sup> [zie ook Folia april 2019].

Extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met epilepsie, vanwege een verhoogd risico op convulsies. Bij kinderen met auto-immuunaandoeningen kan melatonine exacerbaties uitlokken<sup>19,20</sup>.

Vermoede bijwerkingen van melatonine kunnen gemeld worden via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

## Kwaliteit

Een bijkomend probleem van voedingssupplementen is dat ze niet aan dezelfde kwaliteitseisen moeten voldoen als geneesmiddelen [zie Folia april 2011 Geneesmiddelen op basis van planten]. Uit een Canadese studie blijkt dat de samenstelling van voedingssupplementen met melatonine sterk kan afwijken van wat vermeld wordt op de verpakking<sup>5,21</sup>.

⊕ Een Canadese studie<sup>21</sup> onderzocht 31 voedingssupplementen met melatonine. De afwijkingen tussen het werkelijk gevonden gehalte aan melatonine en het gehalte vermeld op de verpakking varieerde van -83% tot +487%. Ook tussen de verschillende loten van hetzelfde product werden soms aanzienlijke verschillen gevonden. In 8 producten werd naast melatonine ook serotonine (5-hydroxytryptamine) aangetroffen, met gehalten variërend van 1 tot 75 µg.

## Commentaar BCFI

Het gebruik van melatonine voor slapeloosheid dient in vraag gesteld worden, niet alleen bij volwassenen<sup>4</sup> [zie Repertorium 10.1.3.], maar zeker ook bij kinderen. In België is het voorschrijven van geneesmiddelen op basis van melatonine bij kinderen per definitie *off-label*. Extra voorzichtigheid is geboden omdat de veiligheid van langdurig gebruik en de gevolgen op de (seksuele) ontwikkeling niet gekend zijn. Er is nood aan studies van goede kwaliteit bij kinderen én volwassenen.

Voedingssupplementen met melatonine lijken onschuldig omdat ze vrij verkrijgbaar zijn bij de apotheker of drogist. Hun samenstelling blijkt niet steeds overeen te komen met de samenstelling vermeld op de verpakking en ze moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen. Dit is een belangrijke boodschap om mee te geven aan adolescenten en ouders van kinderen met slaapproblemen die melatonine overwegen of reeds gebruiken.

Wanneer bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen die niet reageren op een niet-medicamenteuze aanpak, overwogen wordt om melatonine (off-label) te starten, is overleg met een specialist aangewezen. Het kind moet van nabij opgevolgd worden, met bijzondere aandacht voor ongewenste effecten. De werkzaamheid en de nood van voortzetting van de behandeling moeten op regelmatige basis geëvalueerd worden. Klassieke slaapmedicatie (benzodiazepine, Z-product) is af te raden vanwege het verslavingsrisico en het risico van ongewenste effecten zoals slaperigheid overdag, paradoxale reacties en tolerantie-ontwikkeling. Over fytotherapie ontbreekt evidentie van goede kwaliteit bij kinderen met slapeloosheid.

## Bronnen

- 1 Boaf A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nature and Science of Sleep* 2019;Volume 11:1-10.doi:10.2147/nss.S181365
- 2 NCCIH. Melatonin: What You Need To Know. <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know> (laatst geraadpleegd op 10/02/2021)
- 3 Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2014;57:352-61.
- 4 Stolk L. Geen melatonine bij primaire slaapproblemen. *Geneesmiddelenbulletin* 2020;54:41-4.
- 5 Anonymous. Melatonin for Insomnia in Children. *JAMA* 2020;324:1559-60.doi:10.1001/jama.2020.12193
- 6 Anonymous. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. *Drug Ther Bull* 2015;53:117-20.
- 7 EMA. EPAR-Assessment Report Slenyto®. EMA 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto>
- 8 Rédaction Prescrire. Mélatonine : bilan des notifications d'effets indésirables en France. *La Revue Prescrire* 2018;38:835-6.
- 9 Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:34.doi:10.1007/s11920-017-0782-x
- 10 Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009033.doi:10.1212/WNL.0000000000009033

- 11** Koopman-Verhoeff ME, van den Dries MA, van Seters JJ, et al. Association of Sleep Problems and Melatonin Use in School-aged Children. *JAMA Pediatr* 2019;173:883-5.doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2084
- 12** McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *Journal of Child Neurology* 2019;34:237-47.doi:10.1177/0883073818821030
- 13** Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2018;103:1155-62.doi:10.1136/archdischild-2017-314181
- 14** Rédaction Prescrire. Mélatonine (Slenyto®) et troubles du sommeil chez des enfants autistes. *La Revue Prescrire* 2020;439:325-6.
- 15** Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2017;56:948-57.e4.doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414
- 16** Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x
- 17** ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. ANSES Opinion Request No 2016-SA-0209. ANSES 2018.
- 18** Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. Bijwerkingencentrum Lareb 2020.
- 19** Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (laatst geraadpleegd op 10/02/2021)
- 20** SKP. Melatonine Pharma Nord®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
- 21** Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017;13:275-81.doi:10.5664/jcsm.6462

### 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.