

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2020

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten

De behandeling van reumatoïde artritis (RA) gebeurt in de eerste plaats door de reumatoloog, maar vaak zijn de huisarts en de apotheker betrokken bij de opvolging ervan. Dit artikel vat samen wat men als huisarts of apotheker moet weten over de behandeling van RA.

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Volgende onderwerpen komen hier aan bod: BAPCOC-gids 2019 (integraal beschikbaar op de BCFI-website); lefamuline, een recent vergund antibioticum; azithromycine als aanvullende behandeling bij ernstige COPD-exacerbatie?; point-of-care CRP-test bij patiënten met acute exacerbatie van COPD; macroliden en zwangerschap; macroliden en cardiovasculaire sterfte.

GOED OM TE WETEN

Tweede dosis vaccin bof-mazelen-rubella in Federatie Wallonië-Brussel vervroegd vanaf schooljaar 2020-2021

De aflevering van influenzavaccins verloopt dit jaar in 2 fasen, met prioriteit voor de risicogroepen

Sinds 10 september uitbreiding van de speciale tegemoetkoming door het RIZIV voor anticonceptie en morning after pill

RECENTE INFORMATIE: september 2020: allergeenextract van huisstofmijten, allergeenextract van pollen van berk, talazoparib, nafazoline oogdruppels, prazosine, moclobemide, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax[®]), allergeenextract van pollen van berk (Itulazax[®])

Nieuwigheden in de oncologie

- talazoparib (Talzenna[®]▼)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- nafazoline oogdruppels (Naphcon[®])
- prazosine (Minipress[®])

Andere wijzigingen

- moclobemide (Moclobemide Sandoz[®])
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

80+

Werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen: een systematische review en meta-analyse.

Een meta-analyse over de werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen geeft teleurstellende resultaten.

Deze maand in de Folia

In dit oktobernummer geven we meer informatie over het rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. We verwijzen naar de herziene aanbevelingen van BAPCOC (Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid, 2019). We bespreken ook het nut van CRP-testen bij exacerbatie van COPD, die het antibioticumgebruik zouden kunnen verminderen. We beschrijven enkele cardiovasculaire ongewenste effecten van macroliden (QT-verlenging).

In dit nummer gaan we nader in op de behandeling van reumatoïde artritis (RA), en bespreken we in het bijzonder de plaats van de DMARD's (*disease-modifying antirheumatic drugs*) en de opvolging van RA-patiënten, waarbij de huisarts en de apotheker een belangrijke rol spelen.

Een recente systematische review en meta-analyse onderzochten de plaats van antidepressiva bij ouderen. Bij 65-plussers met matige tot ernstige depressie blijken antidepressiva niet superieur aan placebo. Oudere patiënten worden vaak uitgesloten van klinische studies (fase III), waardoor de resultaten van deze studies niet altijd geëxtrapoleerd kunnen worden naar ouderen, die vaak ook kwetsbaarder zijn en een hoger risico hebben van ongewenste effecten.

De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten

De behandeling van reumatoïde artritis (RA) gebeurt in de eerste plaats door de reumatoloog, maar vaak zijn de huisarts en de apotheker betrokken bij de opvolging ervan. Dit artikel vat samen wat men als huisarts of apotheker moet weten over de behandeling van RA.

Er wordt ingegaan op de volgende vragen:

1. Wat is reumatoïde artritis (RA)?
2. Wat is de behandeling van RA?
3. Wat zijn de ongewenste effecten van de medicamenteuze behandeling?
4. Wat zijn de contra-indicaties en interacties?
5. Wat te doen tijdens de zwangerschap en borstvoeding?
6. Hoe volgt men RA-patiënten op?
7. Conclusie

Dit artikel baseert zich op de richtlijnen van het National Institute of Clinical Excellence (NICE update 2018), het Farmacotherapeutisch Kompas (FTK 2018) en de European League Against Rheumatism (EULAR update 2019)^{1,2,3}. **Omdat de *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's) de hoeksteen van de behandeling van RA vormen, wordt voornamelijk hierop ingegaan. Corticosteroïden, analgetica en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, die ook bij RA worden gebruikt, worden hier vermeld, maar niet verder besproken. Ook andere vormen van polyarthritis worden niet besproken.**

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz Reumatoïde artritis. Deze e-learning is gratis. Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

1. Wat is reumatoïde artritis (RA)?

De prevalentie van reumatoïde artritis en aanverwante aandoeningen is ongeveer 14 per 1.000 patiënten met een leeftijdsafhankelijke man-vrouw verhouding: 1 man op 3 vrouwen tot de leeftijd van 45 jaar, daarna neemt dit verschil af.⁴

Reumatoïde artritis (RA) is een **systemische inflammatoire gewrichtsaandoening** met volgende kenmerken:

- Er is een **chronische steriele ontsteking van de synovia** met pijn en zwelling voornamelijk van de kleine gewrichten en omliggende structuren van de extremiteiten. Dit leidt tot een verdikking van het synoviale membraan en erosies van het gewrichtskraakbeen en het onderliggende bot.
- **Aantasting van andere organen** zoals de huid, het hart, de longen en ogen wijzen op het systemisch karakter van deze aandoening. Koorts, malaise, gewichtsverlies en anemie komen voor bij hoge ziekteactiviteit of exacerbaties.
- Het natuurlijk verloop verschilt per individu, gaande van **mild tot progressief met exacerbaties en remissies, tot ernstige vervorming van de aangetaste gewrichten** en lichamelijke beperkingen.
- RA is een **auto-immuunaandoening**, waarvan de oorzaak onbekend is.
- **Een snelle diagnose en vroegtijdige behandeling kan een ernstig verloop beperken.**^{3,4}

2. Wat is de behandeling van RA?

Doel van de behandeling

Een echt curatieve behandeling bestaat (nog) niet. Het doel van de behandeling is de actieve ontsteking zo snel en zo volledig mogelijk te onderdrukken ("remissie"), en indien dit niet mogelijk is, een lage ziekteactiviteit te bereiken waardoor de invaliderende progressie wordt tegengehouden.^{3,5}

Welke geneesmiddelen worden gebruikt?

Voor de behandeling van RA gebruikt men:

- De "**disease-modifying anti-rheumatic drugs**" (**DMARD's**): zij vormen de belangrijkste groep. "*Disease-modifying*" wil zeggen: een combinatie van een verbetering van symptomen, een verbetering of normalisatie van het fysiek functioneren en de levenskwaliteit, en, in het bijzonder, het tegengaan van het optreden of de progressie van structurele schade aan het kraakbeen en bot.
- **Corticosteroiden (CS)** worden vaak bij vroege reumatoïde artritis gebruikt, in combinatie met DMARD's, om een snelle controle van de inflammatie te bekomen.³ Ze hebben ook een beperkt *disease modifying* effect, maar chronische toediening is te mijden omwille van hun ongewenste effecten. Voor meer info over ongewenste effecten, voorzorgen, interacties en contra-indicaties, zie Repertorium 5.4. Corticosteroiden.
- **Analgetica en NSAID's** worden uitsluitend gebruikt voor de aanpak van resterende symptomen, voornamelijk pijn. Voor meer info over ongewenste effecten, voorzorgen, interacties en contra-indicaties, zie Repertorium 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding, 8.2. Analgetica - Antipyretica, 8.3. Opioïden en 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

Hieronder worden de DMARD's verder besproken.

De DMARD's kunnen in drie groepen worden onderverdeeld:

Conventional synthetic DMARD's (csDMARD's)	Biological DMARD's (bDMARD's)	Targeted synthetic DMARD's (tsDMARD's)
(Laaggedoseerd) methotrexaat Leflunomide Sulfasalazine Hydroxychloroquine	TNF-remmers Abatacept Rituximab Interleukine-antagonisten (anakinra, sarilumab en tocilizumab)	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib

Hoe werken DMARD's ?

1. *De conventionele DMARD's*

Het exacte werkingsmechanisme van de csDMARD's is niet volledig gekend. **Methotrexaat** (MTX) is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen die betrokken zijn bij DNA- en RNA-synthese. Het wordt standaard gebruikt in associatie met foliumzuur ter preventie van de ongewenste effecten. Het anti-inflammatoir effect ontstaat door een vermindering van de *tumour necrosis factor* (TNF) en de interleukinensecretie.⁶ **Leflunomide** blokkeert het stimulerend effect van cytokinen op de T-celproliferatie.² Het werkingsmechanisme van **sulfasalazine** en **hydroxychloroquine** bij RA is onbekend.

2. *De biologische DMARD's*

Biologische DMARD's werken in op specifieke immuunfactoren die een rol spelen in het ziekteproces van RA. Ze worden gegeven via infuus of injectie. Tot de TNF-remmers behoren adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab. Zij inhiberen de tumor-necrosis factor (TNF), een component van de ontstekingscascade. **Abatacept** verhindert de activering van T-lymfocyten en vermindert zo de productie van bepaalde cytokines. **Rituximab** is een specifiek monokonaal antilichaam tegen B-lymfocyten, terwijl anakinra (anti-IL1), sarilumab en tocilizumab (beide anti-IL6) **interleukine-antagonisten** zijn: ze binden op interleukine-receptoren en remmen zo de biologische activiteit van het interleukine, wat ook ontsteking remt.

3. *De targeted synthetic DMARD's*

Deze nieuwere geneesmiddelen zijn inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK): de **JAK-remmers** (zie Repertorium 12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)). Deze JAK-remmers remmen intracellulaire enzymen die betrokken zijn in de auto-immune ontstekingsreactie. Ze worden oraal ingenomen, in tegenstelling tot de bDMARD's. Hun langetermijneffecten en -veiligheid zijn nog niet zo goed gekend.

Wat zeggen de meest recente wetenschappelijke richtlijnen in de behandeling van RA (Eular 2019)³?

Patiënten met RA worden in de eerste plaats door de reumatoloog of andere internist behandeld en opgevolgd. Vaak zullen ze echter bij resterende pijn- of inflammatoire klachten, herhalingsvoorschriften, monitoring, ongewenste effecten, etc. bij de huisarts of de apotheker te rade gaan, waardoor het belangrijk is dat die ook de voornaamste kenmerken en voornamelijk risico's van deze geneesmiddelen kennen.

Vaak zijn verschillende **geneesmiddelen levenslang** gelijktijdig of opeenvolgend nodig. Dit brengt hoge individuele, medische en sociale kosten met zich mee, waar men oog voor moet hebben.

De behandelingsrichtlijnen zijn de volgende:

Start van de behandeling

1. Zodra de diagnose van RA is gesteld, dient men **zo snel mogelijk te starten met DMARD's**, eventueel geassocieerd met glucocorticosteroiden (zie stap 3), want in haar natuurlijk beloop verbetert de aandoening niet spontaan. Het doel is een **aanhoudende remissie of lage ziekteactiviteit**. Bij actieve ziekte is **frequente monitoring**, elke 1 tot 3 maanden, vereist. Is er onvoldoende beterschap drie maanden na de start of is het vooropgestelde doel niet bereikt na zes maanden, dan dient men de behandeling aan te passen. De meeste patiënten reageren op een van de beschikbare DMARD's, maar het is niet op voorhand te voorspellen op welke.
2. **Methotrexaat (MTX) (oraal, 1x/week) in monotherapie is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie**. De aanbevolen startdosis is 7,5 mg. MTX wordt opgebouwd binnen een periode van 4 à 6 weken tot de *therapeutische dosis van 20 à 25 mg per week*. **Men ziet soms maar een effect na 8 tot 12 weken**. Men moet steeds **foliumzuur als supplement bijgeven**: *5 à 10 mg eenmaal per week (de dag na de methotrexaatname) of 1 mg per dag*. Ernstige ongewenste effecten ter hoogte van de lever en bij bloedvorming kunnen optreden, maar in veel beperktere mate dan met de hogere dosissen van MTX die gebruikt worden bij kanker. MTX is ook de basis voor combinatietherapie, hetzij met corticosteroiden, hetzij met andere csDMARD's, bDMARD's of tsDMARD's.
3. Als er geen contra-indicaties zijn (b.v. slecht gecontroleerde diabetes), dienen **corticosteroiden (CS)** kortstondig toegevoegd bij het starten van de behandeling of als men csDMARD's wisselt. Ze dienen **als overbrugging ("bridging") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken**⁵. Ze hebben een onmiddellijk effect op de gewrichtspijn en -zwellen. NICE stelt enerzijds dat er weinig RCT's zijn die overtuigend bewijs geven van hun doeltreffendheid als brugtherapie⁴. EULAR daarentegen versterkt deze aanbeveling ten opzichte van de vorige editie mede op basis van de Belgische CareRA studie^{6b}. De corticosteroiden moeten wel zo snel als mogelijk worden afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart. Indien niet mogelijk, wijst dit op een falen van de ingestelde therapeutische behandeling en moet men overschakelen naar een ander DMARD (zie verder).
4. Het **van bij het begin starten van twee csDMARD's heeft geen meerwaarde** ten opzichte van MTX alleen, ook niet wanneer MTX opgestart wordt met corticosteroiden als brugtherapie^{6b}.
5. Het **starten van de behandeling met een bDMARD of tsDMARD, in plaats van een csDMARD, geeft geen voordeel**. Er is evenmin bewijs dat het **onmiddellijk combineren van MTX met een bDMARD of tsDMARD van bij de start een meerwaarde heeft** tegenover starten van alleen MTX (met corticosteroiden als brugtherapie) bij patiënten die voorheen nooit MTX hebben gekregen. Het opstarten met MTX en het later toevoegen van TNF-remmers geeft op termijn gelijkaardige resultaten als het combineren van beide vanaf de start. Veel patiënten met RA in een vroeg stadium bereiken ook remissie met MTX zonder het toevoegen van een bDMARD. Dit verloopt echter trager dan bij de combinatie, wat niet altijd de voorkeur is van patiënten. Er zijn tot nog toe

geen rechtstreekse vergelijkingen tussen MTX + corticosteroïden en tsDMARD's in monotherapie. De combinatie MTX met tijdelijke corticosteroïden blijft dus de voorkeur behouden, ook op basis van kost-effectiviteit^{6c}.

- Als het gebruik van methotrexaat gecontra-indiceerd is of bij intolerantie, zijn **leflunomide of sulfasalazine de beste alternatieven**. Er is geen bewijs voor de meerwaarde van het onmiddellijk overschakelen naar een bDMARD of tsDMARD in monotherapie bij intolerantie voor MTX. Omdat **hydroxychloroquine** een zwak effect heeft op de klinische klachten van RA, maar niet op de structurele veranderingen, wordt het alleen gebruikt in de behandeling van patiënten *met milde RA*. Omdat er echter geen bewijs is dat het een sterkere klinische doeltreffendheid heeft, genieten leflunomide of sulfasalazine de voorkeur.

Aanpassing bij onvoldoende resultaat

- Als het behandelingsdoel na 6 maanden niet bereikt wordt met een eerste csDMARD, dient men andere csDMARD te overwegen of toe te voegen**, op voorwaarde dat er geen negatieve prognostische factoren aanwezig zijn.
- Als het behandelingsdoel niet bereikt wordt met een eerste csDMARD en negatieve prognostische factoren aanwezig zijn, moet een **bDMARD of tsDMARD toegevoegd** worden aan de csDMARD. Volgens EULAR is er geen voorkeur tussen beide groepen.

Er is nog **weinig gekend over de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid van de tsDMARD's**. Naast een verhoogd risico op herpes zoster infecties, worden er ook veneuze trombo-embolieën (inclusief longembolus) beschreven met baricitinib, tofacitinib en upadacitinib, in het bijzonder bij oudere patiënten en patiënten met een verhoogd risico op tromboses.

- bDMARD's en tsDMARD's moeten gecombineerd worden met een csDMARD**. Hoewel tot 40% van de RA-patiënten een bDMARD in monotherapie krijgt, stelt EULAR dat een combinatie met een csDMARD meer voordelen biedt qua doeltreffendheid. In dat geval kunnen zelfs lagere dosissen van MTX (10mg/week) volstaan. Als een csDMARD niet kan gebruikt worden als co-medicatie, zijn er volgens EULAR wetenschappelijk onderbouwde argumenten dat monotherapie met interleukine-antagonisten (zoals tocilizumab en sarilumab) en tsDMARD's (de JAK-remmers) een voordeel kunnen hebben ten opzichte van andere bDMARD's.
- Als een bDMARD of tsDMARD faalt, moet een verdere behandeling met een **ander bDMARD of tsDMARD overwogen worden**.

Afbouwen van de behandeling

- Als de patiënt in aanhoudende remissie is na het afbouwen van corticosteroïden, kan de reumatoloog **overwegen om de bDMARD's of tsDMARD's af te bouwen**, zeker als de behandeling gecombineerd is met een csDMARD.
- Blijft de patiënt in remissie, dan kan ook **overwogen worden de csDMARD af te bouwen**.

Een overzichtelijke flowchart van de verschillende stappen in de behandeling is terug te vinden via deze link: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/24/annrheumdis-2019-216655.full.pdf> (figuur 1).

3. Wat zijn de ongewenste effecten van de medicamenteuze behandeling?

In onderstaande tabel worden de voornaamste ongewenste effecten van de DMARD's weergegeven, zoals besproken in het artikel van *Red Whale GP-update* en in het Repertorium. Bijkomende informatie is terug te vinden in het Repertorium (9.2. Chronische artritis en 12.3.2. Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen) en in de SKP's van de betreffende geneesmiddelen.

csDMARD's	
Algemene ongewenste effecten	
<ul style="list-style-type: none"> • Hematologische afwijkingen (anemie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose) <i>metrisico op infectie</i> • Gastro-intestinale last, mondulceraties • Acute levertoxiciteit • Interstitieel longlijden • Allergische reacties (soms ernstig) 	
Bijkomende ongewenste effecten	
Methotrexaat	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische leverschade, cirrose
Leflunomide	<ul style="list-style-type: none"> • Perifere neuropathie • Haarausval, eczeem, huiduitslag • Hypertensie
Sulfasalazine	<ul style="list-style-type: none"> • (Reversibele) verminderde mobiliteit en concentratie van zaadcellen bij de man • Huiduitslag, gaande tot zeer ernstige huidreacties
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • Progressieve retinopathie, reversibele cornea-aantasting • Huiduitslag, verergeren van psoriasis • Verlenging QT-interval met risico van <i>torsades de pointes</i> • Convulsies en perifere neuropathie • Cardiomyopathie
bDMARD's	
Algemene ongewenste effecten	
<ul style="list-style-type: none"> • Reacties t.h.v. de injectieplaats bij subcutane toediening • Grieperig gevoel of gastro-intestinale stoornissen na toediening • Verhoogd risico op infecties, een reactivatie van tuberculose • Vermoeden van carcinogeen effect • Allergische reacties (soms ernstig) • Hematologische, lever- en lipidenstoornissen 	
Bijkomende ongewenste effecten	
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> • Leverfunctiestoornissen
Sarilumab, tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Leverfunctie- en lipidenstoornissen • Diverticulitis met perforatie
Infliximab (TNF-remmer)	<ul style="list-style-type: none"> • Infuusreacties, gaande tot anafylaxie • Laattijdige overgevoelighedsreacties
tsDMARD's	
Algemene ongewenste effecten	
<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd risico op infecties • Lipiden- en hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose) • Gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen 	
Bijkomende ongewenste effecten	
Baricitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Veneuze trombo-embolie
Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn • Hypertensie • Longembool bij hoge doses
Upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Hoesten

4. Wat zijn de contra-indicaties en interacties?

In onderstaande tabel worden de voornaamste contra-indicaties overgenomen uit het Repertorium en per groep gecentraliseerd. Deze zijn vooral van belang voor de reumatoloog, maar zijn ook voor de huisarts en de apotheker van belang, zeker indien er co-morbiditeit aanwezig is en voorzorgen moeten genomen worden.

Geneesmiddel	CI = contra-indicaties, INT = interacties, BIJZ = bijzondere voorzorgen
csDMARD's	

Methotrexaat	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Pleuravochtuitstorting of ascites • Alcoholmisbruik • Ernstige mond-, maag- en darmulcera, stomatitis • Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim, co-trimoxazol en (zeker bij een vermindering van de nierfunctie) NSAID's
	BIJZ	<ul style="list-style-type: none"> • Er wordt slechts 1 dosis methotrexaat per week gegeven bij RA • Om de toxiciteit van methotrexaat te verminderen wordt 1 mg/dag of 5 à 10 mg/week foliumzuur gegeven (de dag na de MTX-inname)
Leflunomide	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Ernstige immunodeficiëntie, ernstige infectie • Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Is een substraat van CYP1A2 en CYP2C19 (zie RepertoriumTabel Ic. in Inl.6.3)
Sulfasalazine	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie voor sulfamiden of acetylsalicylzuur • Kinderen jonger dan 2 jaar
Hydroxychloroquine	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch of medicamenteus) • Retinopathie • Ernstige leverinsufficiëntie
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Risico van torsades de pointes bij combinatie met andere middelen die QT-verlenging geven • Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline en andere hypoglykemiërende middelen
	BIJZ	<ul style="list-style-type: none"> • Voorzichtigheid is geboden bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie
bDMARD's*		
TNF-remmers	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose • Matig en ernstig hartfalen • Vaccinatie met levende vaccins
	BIJZ	<ul style="list-style-type: none"> • Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen. Er wordt aangeraden 5 jaar in remissie te zijn vooraleer een TNF-remmer te starten.
Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Actieve infectie
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Gelijktijdig gebruik van TNF-remmer (verhoogt het risico op ernstige infecties) • Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
tsDMARD's*		
Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose • Voor tofacitinib en upadacitinib: ernstige leverinsufficiëntie
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4
	BIJZ	<ul style="list-style-type: none"> • Toediening van levende vaccins wordt afgeraden tijdens de behandeling.
* Zie ook Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie: Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019); enkel beschikbaar in Engels (situatie op 01/04/20).		

5. Wat te doen tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Vanwege de risico's moet het gebruik van DMARD's tijdens de zwangerschap en borstvoeding besproken worden tussen de reumatoloog en de verloskundige/gynaecoloog. Omdat de huisarts, de vroedvrouw en de apotheker vaak geconfronteerd worden met vragen van patiënten hieromtrent, worden in **+meer info**

de meest recente algemene aanbevelingen weergegeven^{7 9 10 10a 10b}. Bij enige twijfel of ongerustheid is overleg met de verantwoordelijke specialist noodzakelijk. Bij hun afweging zullen ze steeds rekening houden met de risico's en baten voor de patiënte en het kind. Voor de meeste recente middelen zijn zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap en borstvoeding beschikbaar. Goede contraceptie kan aangewezen zijn tot enkele maanden na het stoppen, gezien de lange halfwaardetijd van sommige middelen.

6. Hoe volgt men RA-patiënten op?

De huisarts en de apotheker hebben een belangrijke rol in de monitoring van RA-patiënten. Er dient gestreefd te worden naar een samenwerking met de reumatoloog, waarbij overleg centraal staat. Biologische monitoring is individueel verschillend en hangt af van de lever- en nierfunctie en het soort geneesmiddel, maar ook van eventuele comorbiditeiten. Onderstaande aanbevelingen kunnen dus verschillen van patiënt tot patiënt. De tabel geeft enerzijds aan waar men tijdens de klinische opvolging aandacht voor moet hebben en anderzijds welke bloedtesten (of andere) dienen uitgevoerd te worden en welke periodiciteit best daarbij gevolgd wordt.^{5 11}

csDMARD's		
Klinisch		
<ul style="list-style-type: none"> • Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.) • De meeste ongewenste effecten treden op in de eerste 3 maanden van behandeling • csDMARD's moeten niet gestopt worden voor chirurgie, wel bij ernstige infectie, in overleg met de specialist. 		
Biologisch		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
MTX/LEF/SSZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> • Voor het starten • Vanaf de start elke 2 weken tot op stabiele dosis, na het bereiken van de stabiele dosis nog tweewekelijks gedurende 6 weken • Daarna maandelijks gedurende 3 maanden • Daarna 3-maandelijks zolang behandeling duurt of gebaseerd op klinische bevindingen
MET+LEF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vanaf start elke 2 weken tot op stabiele dosis, na het bereiken van de stabiele dosis nog eens gedurende 6 weken • Daarna maandelijks zolang de behandeling duurt
HCQ	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> • Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen • Oftalmologische controle vóór starten van de behandeling, 5 jaar na start en nadien jaarlijks • Regelmatige controle van de medicatielijst in het kader van mogelijke andere QT-verlengende medicatie
bDMARD's		
Klinisch		
<ul style="list-style-type: none"> • Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.) • Bij chirurgie dienen bDMARD's gestopt te worden, in samenspraak met de specialist • Patiënten mogen geen levende vaccins krijgen • Mogelijke reactivatie van tuberculose of hepatitis B en C, waarvoor regelmatige screening nodig is 		
Biologisch		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
TNF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> • In combinatie met MTX: zelfde monitoring schema als bij MTX
TCZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 3-maandelijks
	4	<ul style="list-style-type: none"> • Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 6-maandelijks
RTX	1	<ul style="list-style-type: none"> • 2-maandelijks
	2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> • Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen
ABA, SAR	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> • Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen
tsDMARD's		
Klinisch		
<ul style="list-style-type: none"> • Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.) • Mogelijke reactivatie van tuberculose of hepatitis B en C, waarvoor regelmatige screening nodig is • Patiënten mogen geen levende vaccins krijgen 		

Biologisch		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
TOF, BAR, UPA	1, 4	• Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 3-maandelijks
	2, 3	• Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen
<p>* Bloedtest: 1 = RBC, WBC, bloedformule, trombocyten, hemoglobine, hematocriet 2 = Creatinine, eGFR 3 = AST (GOT), ALT (GPT) 4 = lipiden MTX = methotrexaat, LEF = leflunomide, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, TCZ = tocilizumab, RTX = rituximab, ABA = abatacept, SAR = sarilumab, TOF = tofacitinib, BAR = baricitinib, UPA = upadacitinib</p>		

Het te volgen beleid bij afwijkende bloedwaarden vindt men hier onder “meer info”.

7. Conclusie

Reumatoïde artritis is een potentieel invaliderende chronische aandoening, maar dankzij de DMARD's is de evolutie op lange termijn gunstiger dan vroeger. Niet alleen de reumatoloog maar ook de huisarts en de apotheker zijn (mee) verantwoordelijk voor het veiligheidsaspect van deze geneesmiddelen en de goede opvolging. Overleg tussen de hulpverleners en patiënt enerzijds en goede monitoring anderzijds zijn essentieel om de ziekte onder controle te krijgen en potentieel ernstige ongewenste effecten van de behandeling tijdig in te schatten.

Algemene bronnen

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline: Rheumatoid arthritis in adults: management. Published 11 July 2018. Bron: www.nice.org.uk/guidance/ng100. Geraadpleegd op 31 maart 2020.
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas. Reumatoïde artritis. Bron: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoïde_artritis. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 3 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- 4 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Artritis. Bron: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 4a Roelsgaard IK et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 9, CD012958. DOI: 10.1002/14651858.CD012958.pub2.
- 5 Red whale GP-Update. Disease-modifying drugs in inflammatory arthropathies. Online december 2018 (registratie vereist).
- 6 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009.
- 6a Eular website. Mission. Bron: https://www.eular.org/eular_mission.cfm. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 6b Verschuieren P et al. Effectiveness of methotrexate with step- down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat- to- target approach: 1- year results of CareRA, a randomised pragmatic open- label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
- 6c Pazmino S, Boonen A, Stouten V et al. Two-year cost-effectiveness of different COBRA-like intensive remission induction schemes in early rheumatoid arthritis: a piggyback study on the pragmatic randomised controlled CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):556-565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216874
- 7 Bijwerkingen centrum Lareb. Bron: <https://www.lareb.nl/tis-knowledge>. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 8 Jethwa H. et al. Biologic agents in inflammatory arthritis. *British Journal of General Practice* 2018; 68:204-205. DOI: 10.3399/bjgp18X695705
- 9 Briggs. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 10 Centre de référence sur les Agents tératogènes (Le CRAT). Bron www.lecrat.fr. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 10a Flint J et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7. DOI:10.1093/rheumatology/kev404
- 10b Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie: Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019). Via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9158-ic-patienten-en-vaccinatie>; enkel beschikbaar in Engels (situatie op 28/09/20)

11 Rigby W. et al. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Hindawi International Journal of Rheumatology*. Volume 2017. DOI: 201710.1155/2017/9614241

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn □

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. We verwijzen naar Folia oktober 2019 voor een discussie over de resistentieproblematiek.

In dit artikel komen volgende items kort aan bod.

- De **BAPCOC-gids editie 2019** is beschikbaar op de BCFI-website. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn de inleidende teksten en de doseringen van antibiotica conform met BAPCOC. Voor details, klik hier.
- **Lefamuline** is een recent vergund, maar nog niet in België gecommercialiseerd (situatie op 01/10/20), antibioticum, met als indicatie “*community-acquired*” bacteriële pneumonie. Voor details, klik hier.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor het gebruik van **azithromycine (gedurende 3 maanden) als aanvullende behandeling bij een ernstige COPD-exacerbatie**. Voor details, klik hier.
- Het meenemen van een **point-of-care CRP-test** in de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven bij **patiënten met COPD-exacerbatie**, zou kunnen helpen om het antibioticumgebruik te verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst. Voor details, klik hier.
- Recente gegevens suggereren een lichte toename van het risico van **congenitale (vooral cardiovasculaire) afwijkingen bij gebruik van macroliden tijdens de zwangerschap** (voor details, klik hier).
- Een andere recente studie suggereert een verhoogd **risico van cardiovasculaire sterfte met azithromycine** (voor details, klik hier). Bij luchtweginfecties ziet BAPCOC een zeer beperkte plaats voor macroliden: enkel azithromycine heeft een plaats, met name bij atypische pneumonie, bij bepaalde luchtweginfecties bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, en bij kinkhoest (Zie Repertorium 11.1.2.2. en BAPCOC).

BAPCOC-gids editie 2019

BAPCOC (Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid) publiceerde in 2019 haar herziene **aanbevelingen over anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk**, soms ook kortweg “antibioticumgids” genoemd. Deze aanbevelingen zijn integraal beschikbaar onder het hoofdstuk “Infecties” via de online versie van het Repertorium in het subhoofdstuk 11.5. BAPCOC – Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Het onderdeel over antimicrobiële behandeling bij **luchtweginfecties** staat onder BAPCOC 11.5.2. Respiratoire infecties.

In het **hoofdstuk “Infecties” van het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium** is er in de rubrieken *Plaatsbepaling* (“*Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk*”) van de verschillende klassen van antibiotica een verwijzing naar de BAPCOC-gids, waar dit relevant is. De in het Repertorium vermelde doseringen van de antibacteriële middelen stemmen steeds overeen met deze aanbevolen door BAPCOC.

Lefamuline, een recent vergund antibioticum

In juli 2020 werd op Europees niveau een nieuw antibioticum vergund voor de behandeling (i.v. of oraal) van “community acquired” bacteriële pneumonie: lefamuline (niet gecommercialiseerd in België, situatie op 01/10/20)¹. Lefamuline behoort tot de klasse van de pleuromutilines, en is het eerste antibioticum voor systemisch gebruik in deze klasse. Lefamuline is op dit ogenblik enkel vergeleken met moxifloxacin, waaraan het “niet-inferieur” was.

Commentaar van het BCFI. Men hoopt dat nieuwe antibiotica in staat zullen zijn om in de komende jaren resistente micro-organismen te bestrijden. Er zijn echter op dit ogenblik geen argumenten dat lefamuline een winst oplevert in termen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met infecties door multiresistente kiemen. Moxifloxacin heeft slechts een heel beperkte plaats bij “*community acquired*”

pneumonie [zie BAPCOC, Acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen], en het is de vraag waarom lefamuline enkel met dit middel werd vergeleken. Lefamuline kan het QT-interval verlengen, en wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, met mogelijkheid van interacties. De plaats van lefamuline in de klinische praktijk is op dit ogenblik niet duidelijk².

Azithromycine als aanvullende behandeling bij ernstige COPD-exacerbaties?

In de aanpak van COPD heeft langdurig gebruik van azithromycine (d.w.z. 1 jaar) ter preventie van exacerbaties, een zeer beperkte plaats. In de Folia van juni 2018 over de aanpak van COPD was de conclusie dat “*continue behandeling met azithromycine of andere macroliden een zeer beperkte plaats heeft en dat er veel bezorgdheid blijft over het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie.*” Of macroliden een plaats hebben in de aanpak van COPD-exacerbaties werd onderzocht in de Belgische **BACE-studie**³. Deze gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht of een 3 maanden durende behandeling met laaggedoseerd azithromycine therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan voorkomen wanneer dit wordt opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg (corticosteroïden + antibiotica). Het samengestelde primaire eindpunt (oprijven van de behandeling met antibiotica en/of corticosteroïden; oprijven van de ziekenhuiszorg; sterfte) was minder frequent in de azithromycinegroep dan in de placebogroep, maar het verschil was niet statistisch significant, waarschijnlijk door een gebrek aan power.

Commentaar van het BCFI. Deze studie wijzigt niets aan de huidige aanpak van COPD-exacerbaties. De in deze studie voorgestelde aanpak moet daar geen deel van uitmaken. Voor de aanbevelingen van BAPCOC betreffende COPD-exacerbaties, zie BAPCOC 11.5.2.9. Deze studie werd besproken in ons **zusterblad Minerva**, met als conclusie: “*... Waarschijnlijk kon men door een tekort aan power geen statistisch significant verschil aantonen. Deze studie stelt de huidige aanbevelingen in België dus niet ter discussie. We hopen op nieuwe studies met meer power.*”

Point-of-care CRP-test bij acute exacerbatie van COPD

Kan gebruik van een point-of-care CRP-test in de beslissing om al dan niet een antibioticum voor te schrijven bij patiënten met acute exacerbatie van COPD, het antibioticumgebruik verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst? Dit werd onderzocht in een gerandomiseerde open-label studie⁴ in Britse huisartspraktijken bij 653 patiënten met een acute COPD-exacerbatie (minstens één van volgende symptomen: dyspnoe, verhoogd sputumvolume, verhoogde sputumpurulentie). In de CRP-test-groep kregen de huisartsen de boodschap dat het onwaarschijnlijk is dat antibiotica zinvol zijn bij een CRP < 20 mg/L, waarschijnlijk zinvol bij CRP > 40 mg/L, en mogelijk zinvol bij 20 mg/L < CRP < 40 mg/L in aanwezigheid van purulent sputum. Vier weken na randomisatie was het antibioticumgebruik lager in de CRP-test-groep (standaardzorg + CRP-test) dan in de controlegroep (standaardzorg): 57% versus 77% (statistisch significant). De klinische uitkomst verschilde niet tussen de twee groepen (gedurende een follow-up van 6 maanden).

Commentaar van het BCFI. Deze studie suggereert dat het meenemen van de CRP-test in de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven bij patiënten met COPD-exacerbatie, kan helpen om het antibioticumgebruik te verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst. Zoals de auteur van het bijhorend editoriaal⁵ benadrukt, leert deze studie niets over welke patiënten met acute exacerbatie van COPD werkelijk gebaat zijn met een antibioticum of welke antibiotica meest geschikt zijn. BAPCOC stelt dat antibiotica in de regel niet geïndiceerd zijn bij een acute exacerbatie van COPD, tenzij in een aantal situaties (waaronder CRP > 40 mg/L, of CRP 20 – 40 mg/L in aanwezigheid van purulent sputum): zie BAPCOC 11.5.2.9.

Macroliden tijdens de zwangerschap

Een Britse retrospectieve cohortstudie naar het risico van congenitale afwijkingen met macrolider⁶ vond een licht verhoogd risico (2,77% versus 1,77%, relatief risico van 1,55; 95%-BI: 1,19-2,03) bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide (1.935 erythromycine, 163 clarithromycine en 72 azithromycine) had voorgeschreven gekregen, ten opzichte van de kinderen van wie de moeder een

penicilline had voorgeschreven gekregen. Het ging vooral om hartafwijkingen (1,06% versus 0,66%). Daarnaast werd ook een verhoogd risico van genitale afwijkingen (vooral hypospadie) gezien na een macrolidevoorschrift op enig moment tijdens de hele zwangerschap (0,47% versus 0,31%). De onderzoekers roepen op tot voorzichtig gebruik van macroliden tijdens de zwangerschap.

Commentaar van het BCFI. De meeste andere studies met macroliden tijdens de zwangerschap tonen geen signaal van congenitale afwijkingen. In het Repertorium voor de (neo)macroliden is er geen rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”, wat betekent dat er geen verontrustende gegevens gevonden werden in onze bronnen (Lareb, CRAT, Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.)). We bekijken of dit moet aangepast worden, al kunnen we reeds besluiten dat een eventuele toename van het risico van congenitale afwijkingen met macroliden in ieder geval beperkt zal zijn.

Onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden

Het risico van verhoogde cardiovasculaire mortaliteit door macroliden is in het verleden al onderzocht, met sommige studies die een verband suggereerden, en andere niet [zie Folia oktober 2013 en oktober 2014]. Een recente Amerikaanse retrospectieve cohortstudie voegt zich bij de studies die een verband suggereren⁷. De studie vergeleek patiënten die ambulante azithromycine hadden voorgeschreven gekregen, met patiënten die ambulante amoxicilline hadden voorgeschreven gekregen. De cardiovasculaire sterfte (o.a. ten gevolge van hartinfarct of aritmieën, primair eindpunt) binnen de 5 dagen na de index-datum (d.w.z. de datum van het voorschrift) was hoger in de azithromycinegroep dan in de amoxicillinegroep: relatief risico van 1,82 (95%-BI: 1,23-2,67). Er was geen verhoogde incidentie tussen dag 6 en dag 10 na de index-datum. De onderzoekers zien als mogelijk mechanisme het gekende risico van QT-verlenging. De incidentie van “plotse cardiale dood” was niet verhoogd. De studie vond ook een hogere niet-cardiovasculaire sterfte in de azithromycinegroep (relatief risico van 2,17 (95%-BI: 1,44-3,25), secundair eindpunt), wat de onderzoekers niet kunnen verklaren.

Commentaar van het BCFI. Het gaat hier, zoals in de vroegere studies, om observationeel onderzoek, met de mogelijkheid van bias en confounding factors, en conclusies over een causaal verband zijn onmogelijk. We weten evenwel dat azithromycine (en de andere macroliden) het QT-interval kunnen verlengen en *torsades de pointes* kunnen veroorzaken. In afwachting van meer gegevens blijft het daarom aangewezen om macroliden voorzichtig te gebruiken, zeker bij patiënten met cardiovasculair lijden of met risicofactoren voor QT-verlenging, en bij associëren met andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen [zie Inl.6.2.2.], en zich te houden aan de goed gedefinieerde indicaties van de macroliden. Bij luchtweginfecties ziet BAPCOC een zeer beperkte plaats voor macroliden: enkel azithromycine heeft een plaats, met name bij atypische pneumonie, bij bepaalde luchtweginfecties bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, en bij kinkhoest (Zie Repertorium 11.1.2.2. en BAPCOC).

Specifieke bronnen

- 1 EMA. Xenleta (lefamulin). Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenleta>
- 2 Lefamulin (Xenleta) for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. The Medical Letter 2019;61:145-8
- 3 Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:857-68 (doi: 10.1164/rccm.201901-0094OC), met discussie in Minerva
- 4 Butler CC, Gillespie D, White P et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med 2019;381:111-20 (doi: 10.1056/NEJMoa1803185), met discussie in DTB Select 2020;58:85 (doi:10.1136/dtb.2020.000016)
- 5 Brett AS en Al-Hasan MN. Editorial. COPD Exacerbations – A Target for Antibiotic Stewardship. N Engl J Med 2019;381:174-5 (doi: 10.1056/NEJMe1905520)
- 6 Fan H, Gilbert R, O’Callaghan et al. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. BMJ 2020;368:m331 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m331>)
- 7 Zaroff JG, Cheatham C, Palmetto N et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. JAMA Network Open 2020;3:e208199 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8199)

Goed om te weten

Tweede dosis vaccin bof-mazelen-rubella in Federatie Wallonië-Brussel vervroegd vanaf schooljaar 2020-2021

In de **Federatie Wallonië-Brussel (Franse Gemeenschap)** wordt vanaf het schooljaar 2020-2021 de 2^{de} dosis van het vaccin tegen bof-mazelen-rubella toegediend op de leeftijd van **7 à 8 jaar (2^{de} leerjaar)** in plaats van op de leeftijd van 11 – 12 jaar (6^{de} leerjaar). Gedurende 4 jaar zal een inhaalvaccinatie van toepassing zijn voor de cohorten 8-9, 9-10, 10-11 en 11-12 jaar. Meer informatie via <https://www.ccref.org/e-vax/ProgrammeVaccinationJuin2020.pdf>
Tabel 12a in het Repertorium (Basisvaccinatieschema) werd geüpdatet.

In de **Vlaamse Gemeenschap** wordt het vervroegen van het vaccinatiemoment voor de 2^{de} dosis, wegens de COVID-19 pandemie, verschoven naar een nog nader te bepalen tijdstip. Voor het schooljaar 2020-2021 blijft de 2^{de} dosis van het vaccin tegen bof-mazelen-rubella dus toegediend worden in het 5^{de} leerjaar (zie Tabel 12a in het Repertorium).

Het vervroegen van het vaccinatiemoment in de Federatie Wallonië-Brussel (Franse Gemeenschap) volgt op het Advies van de Hoge Gezondheidsraad van maart 2019. Daarin wordt, in het kader van de doelstelling om mazelen te elimineren, aanbevolen om de vaccinatieleeftijd voor de 2^{de} dosis te vervroegen naar 7 à 9 jaar (voorheen 10 à 13 jaar).

Goed om te weten

De aflevering van influenzavaccins verloopt dit jaar in 2 fasen, met prioriteit voor de risicogroepen

Er wordt gevreesd dat door de COVID-19 pandemie de vraag naar influenzavaccins sterk zal toenemen. Het is daarbij belangrijk dat de risicogroepen prioriteit krijgen bij het toebedelen van de influenzavaccins. Daarom heeft de overheid beslist om de aflevering van influenzavaccins dit jaar in 2 fasen te laten verlopen.

- In de **eerste fase** - van 15 september tot 15 november 2020 - zullen influenzavaccins enkel afgeleverd mogen worden aan personen behorend tot de risicogroepen zoals gedefinieerd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR):

Er wordt aan artsen gevraagd om de influenzavaccins op stofnaam voor te schrijven, en op het voorschrift "derdebetalersregeling van toepassing" te vermelden. Er is een aanpassing van de terugbetalingsregels vanaf 1 oktober waardoor ook personen die onder hetzelfde dak wonen als de risicopersonen uit groep 1 en als kinderen jonger dan 6 maand, terugbetaling kunnen genieten. Deze patiënten kunnen dus maar na 1 oktober hun vaccin afhalen om een terugbetaling te kunnen genieten.

- In de **tweede fase** - vanaf 15 november - kan de aflevering van influenzavaccins, afhankelijk van de beschikbaarheid, worden uitgebreid tot de rest van de bevolking.

Het aanbevolen vaccinatiemoment wijzigt niet: tussen half oktober en half december.

Voor meer details verwijzen we naar de informatie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en de FAGG-website, en naar de informatie van Domus Medica.

In de Folia van augustus 2020 verscheen ons jaarlijkse artikel over influenzavaccinatie, met aandacht voor de beschikbare vaccins, en een stand van zaken over werkzaamheid en veiligheid.

Goed om te weten

Sinds 10 september uitbreiding van de speciale tegemoetkoming door het RIZIV voor anticonceptie en morning after pill

Sinds 10 september is er opnieuw een uitbreiding van de speciale tegemoetkoming door het RIZIV voor de meeste anticonceptieve middelen en de *morning after pill*.


- Er bestaat reeds een speciale tegemoetkoming voor **de meeste anticonceptieve middelen** voor vrouwen jonger dan 25 jaar [zie Folia juni 2020]. Deze leeftijdsgrens valt vanaf 10 september weg voor vrouwen met recht op “verhoogde tegemoetkoming” (zie website RIZIV voor details over “verhoogde tegemoetkoming”): zij kunnen ongeacht hun leeftijd genieten van de speciale tegemoetkoming. Voor andere vrouwen blijft de leeftijdsgrens behouden. Ter herinnering: de speciale tegemoetkoming bedraagt 3 euro per maand anticonceptieve bescherming.
- Voor de **morning after pill** is er reeds een speciale tegemoetkoming voor alle vrouwen, ongeacht hun leeftijd [zie Folia juni 2020]. Vanaf 10 september is er geen voorschrift meer vereist om de speciale tegemoetkoming te bekomen. Zie informatie van Ophaco voor details hierover. Ter herinnering: voor de *morning after pill* bedraagt de speciale tegemoetkoming 9 euro per verpakking.

Deze maatregel wil ongewenste zwangerschappen voorkomen door de toegang tot anticonceptiva verder te verbeteren.

Ter herinnering: hoe wordt de speciale tegemoetkoming gevisualiseerd op onze website?

Ter hoogte van de specialiteiten op basis van anticonceptiva en *morning after pills* toont onze website het volgende:

- De letter J: betekent dat er speciale tegemoetkoming is in de prijs van het anticonceptivum bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”. Voor de *morning after pill* betekent de letter J dat er speciale tegemoetkoming is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd.
- De letters aJ: betekenen dat het anticonceptivum gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”. Voor de *morning after pill* betekenen de letters aJ dat ze gratis is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd.

Nota. Voor de anticonceptiva die reeds terugbetaald worden in cx, komt de “speciale tegemoetkoming” bovenop deze terugbetaling. In de prijsvergelijkingstabellen op onze website (klik op het symbool  ter hoogte van de verpakking) kan gezien worden hoeveel het remgeld bedraagt.

Recente informatie september 2020: allergeenextract van huisstofmijten, allergeenextract van pollen van berk, talazoparib, nafazoline oogdruppels, prazosine, moclobemide, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- allergeenextract van huisstofmijten
- allergeenextract van pollen van berk

Nieuwigheden in de oncologie

- talazoparib

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- nafazoline oogdruppels
- prazosine

Andere wijzigingen

- moclobemide
- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: 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 eerste lijn

allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax[®]), allergeenextract van pollen van berk (Itulazax[®])

Een **allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax[®], sublinguaal lyofilisaat, hoofdstuk 12.4.2.)** is nu beschikbaar, met als indicatie aanhoudend matige tot ernstige huisstofmijt-geïnduceerde allergische rinitis ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en/of huisstofmijt-geïnduceerde allergische astma die onvoldoende gecontroleerd is met inhalatiecorticosteroiden, bij volwassen patiënten die positief testten op huisstofmijtallergie (synthese van de SKP)¹.

Een **allergeenextract van pollen van berk (Itulazax[®], sublinguaal lyofilisaat, hoofdstuk 12.4.2.)** is nu ook beschikbaar, met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van berken, bij volwassen patiënten met een positieve allergietest (synthese van de SKP)².

Commentaar van het BCFI: De winst van sublinguale desensibilisatie is twijfelachtig en er treden vaak lokale ongewenste effecten op. De doeltreffendheid en de veiligheid op lange termijn zijn nog niet gekend. Men dient er rekening mee te houden dat de behandeling vermoedelijk lang duurt, met een onduidelijke risico-batenverhouding. Net als bij de subcutane toedieningsvorm, is er bij sublinguale desensibilisatie een risico op anafylactische shock. De dagelijkse inname van de sublinguale vorm thuis lijkt aantrekkelijk, maar moet afgewogen worden tegen een beperkter medisch toezicht.³⁻⁴

Werkzaamheid

- Hoewel statistisch significant, is de winst die wordt gezien met het allergeenextract van huisstofmijten of van pollen van berk in vergelijking met placebo gering, en de klinische relevantie is weinig overtuigend.
- Het is onduidelijk wat de optimale duur van de behandeling is en hoelang de voordelen behouden blijven na stopzetten van de behandeling voor sublinguale desensibilisatie.
- Sublinguale desensibilisatie met de hier besproken allergeenextracten van huisstofmijten en van pollen van berk werd niet vergeleken met een andere desensibilisatie-methode.

Allergeenextract van huisstofmijten:

- Allergische rinitis ¹⁻⁵: Er is een zeer kleine winst met het allergeenextract van huisstofmijten op een gecombineerd eindpunt van rinitissymptomen en gebruik van symptomatische behandelingen, en op een score die de levenskwaliteit beoordeelt bij rinoconjunctivitis. Zowel met het allergeenextract van huisstofmijten als met placebo werd een vermindering van het gecombineerde eindpunt vastgesteld tussen de start van de behandeling en de evaluatieperiode (ongeveer 1 jaar), wat wijst op een belangrijk placebo-effect.
- Allergisch astma ^{1,6}: Het allergeenextract van huisstofmijten, toegediend ter aanvulling van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + kortwerkend β_2 -mimeticum (SABA), geeft een lichte vermindering van het exacerbatierisico in vergelijking met placebo, gemeten tijdens de periode waarin de dosis van het ICS verminderd werd. Bij 79% tot 85% van de patiënten werd een verbetering vastgesteld op vlak van astmacontrole en levenskwaliteit bij astma (geen verschil met de placebogroep).

Allergeenextract van pollen van berk^{2,7}:

- Tijdens het berkenpollenseizoen geeft het allergeenextract van pollen van berk een zeer lichte verbetering op een gecombineerd eindpunt van rinoconjunctivitisymptomen en gebruik van symptomatische behandelingen, en op een score voor levenskwaliteit.

Veiligheid


- De contra-indicaties, bijzondere voorzorgen en interacties zijn vergelijkbaar met deze van de andere reeds beschikbare orale middelen voor desensibilisatie (zie hoofdstuk 12.4.2.Middelen voor desensibilisatie).
- De meest frequente (1-10%) ongewenste effecten zijn: rinofaryngitis, jeukende oren, pruritus van de mond of de keel, orale paresthesie, oedeem in de mond of de keel, irritatie van de keel. Geïsoleerde gevallen van ernstige acute astma-exacerbaties en oesofagitis werden gemeld met het allergeenextract van huisstofmijten.
- Ernstige orofaryngeale allergische reacties kunnen optreden. Systemische allergische reacties, waaronder anafylactische reacties, zijn bekende risico's bij patiënten die een immunotherapie voor allergie krijgen. De eerste dosis moet onder medisch toezicht worden genomen.

Dosering: eenmaal per dag. Voor immunotherapie voor allergie wordt een behandelingsperiode van 3 jaar aanbevolen. De behandeling met het allergeenextract van pollen van berk moet 16 weken voor het verwachte begin van het pollenseizoen worden gestart, gedurende het hele seizoen worden voortgezet en gedurende 3 opeenvolgende seizoenen worden herhaald.

Kostprijs: tussen 80€ en 120€ per maand, niet terugbetaald op 1 september 2020.

Nieuwigheden in de oncologie

talazoparib (Talzenna®)

Talazoparib (Talzenna® ), hoofdstuk 13.2.3.) is een nieuwe remmer van de PARP-enzymen voor oraal gebruik, die geïndiceerd is voor de behandeling van bepaalde vormen van borstkanker bij vrouwen of mannen (synthese van de SKP)⁸.

Veiligheid

- De meest voorkomende ($\geq 25\%$) ongewenste effecten zijn: vermoeidheid, anemie, misselijkheid, neutropenie, trombocytopenie en hoofdpijn.
- Gevallen van myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie werden gemeld bij patiënten die PARP-remmers kregen, waaronder talazoparib.
- Talazoparib is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (bij gebrek aan gegevens). Zoals de meeste

antikankermiddelen kan talazoparib schade aan de foetus veroorzaken. Zowel vrouwen in de vruchtbare leeftijd als mannen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd, dienen tijdens de behandeling en enkele maanden na afloop van de behandeling een uiterst effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

- Talazoparib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdig gebruik van potente P-gp-inhibitoren moet vermeden worden (zie tabel 1d en 1e in Inl.6.3.).

Dosering: 1 mg eenmaal p.d.

Kostprijs: 5.656€ per maand, niet terugbetaald op 1 september 2020.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

nafazoline oogdruppels (Naphcon®)

De decongestionerende **oogdruppels** op basis van **nafazoline (Naphcon®)**, hoofdstuk 16.3.) worden uit de handel genomen. Er zijn geen oogdruppels meer beschikbaar in België die enkel nafazoline bevatten. Andere decongestiva, of nafazoline in combinatie met een antihistaminicum, blijven beschikbaar. De plaats van decongestionerende oogdruppels staat niet vast en het gebruik ervan is af te raden. Bij banale irritatie van de conjunctivae zijn kunststranen te verkiezen. Bij allergieën hebben antiallergische oogdruppels de voorkeur.

prazosine (Minipress®)

Prazosine (Minipress®), hoofdstuk 1.1.1.), gebruikt voor de behandeling van hypertensie en de ziekte van Raynaud, is niet meer beschikbaar. De plaats van de α -blokkers bij de behandeling van hypertensie is omstreden. Terazosine, voornamelijk gebruikt bij de behandeling van benigne prostaathypertrofie (zie hoofdstuk 7.2.1) is de enige andere α -blokker die nog beschikbaar is met de indicatie hypertensie. Voor de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Raynaud wordt prazosine niet meer beschouwd als een onderbouwde keuze, en wordt de voorkeur gegeven aan nifedipine (hoofdstuk 1.6.1.) (*off-label* gebruik)^{9,10}.

Andere wijzigingen

moclobemide (Moclobemide Sandoz®)

Moclobemide (Moclobemide Sandoz®), hoofdstuk 10.3.3.), een reversibele selectieve remmer van MAO-A, is terug op de markt voor de behandeling van zware depressies. Gezien het veiligheidsprofiel en het risico op geneesmiddeleninteracties is moclobemide geen eerste keuze bij depressie, zie hoofdstuk 10.3.

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Encorafenib (Braftovi®▼, hoofdstuk 13.2.2.3.) en polatuzumab vedotin (Polivy®), nog niet gecommmercialiseerd, zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Het gebruik van remimazolam (Remimazolam®) en delta-1,4,9(11)-pregnatriene-17,21-dihydroxy-16-alpha-methyl-3,20-dione (Vamorolone®), beide nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG (Braftovi®, Polivy®, Remimazolam® en Vamorolone®).

Bronnen

- 1 Acarizax®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 2 Itulazax®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 3 Acarizax – Immunothérapie sublinguale contre la rhinite allergique induite par les acariens, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, (2018 Mar) 41 (1541): p199-201.
- 4 Extrait allergénique standardisé d'acariens (Acarizax ®) et allergie chez les adultes. Attention aux réactions allergiques graves, *La revue prescrire* (2017 Sept). 37 (407): 650.
- 5 Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al., Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, *J Allergy Clin Immunol*. (2016 Feb.) 137(2): 444–451. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036.
- 6 Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al., Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* (2016 Apr.) 315(16): 1715-25. DOI: 10.1001/jama.2016.3964.
- 7 Biedermann T, Kuna P, Panzner P et al., The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* (2019 Mar.) 143(3): 1058-1066. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1001.
- 8 Talzenna®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
- 9 Damen Z, Bouma M, Fenomeen van Raynaud, NHG-BEHANDELRICHTLIJN, Versie 1.0, Revisiedatum januari 2019.
- 10 Phénomène de Raynaud primitif-Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2019, *La Revue Prescrire* (2019 June) 39 (432): 761-764.

Werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen: een systematische review en meta-analyse.

Een systematische review en meta-analyse kon geen statistisch significant effect aantonen van antidepressiva (Selectieve Serotonine heropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)) bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie. Er werd wel dubbel zo veel uitval vanwege ongewenste effecten gerapporteerd bij de gebruikers van de antidepressiva.

Mallery *et al.*¹ voerden een systematische review en meta-analyse uit van dubbelblinde, gerandomiseerde studies bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie volgens DSM criteria waarin een antidepressivum (SSRI of SNRI) vergeleken werd met placebo. Negen studies (n=2.704, gemiddelde leeftijd tussen 71 en 82 jaar, studieduur meestal 8 weken) werden geïnccludeerd in de meta-analyse. De onderzochte producten waren citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine en venlafaxine en het anxiolyticum buspiron (niet meer verkrijgbaar in België).

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in respons of remissie met de onderzochte producten ten opzichte van placebo. Respons werd gedefinieerd als minstens 50% verbetering op de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) of de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) of (sterk) verbeterd volgens de *Clinical Global Impression-Improvement Scale*; remissie werd gedefinieerd als geen depressie meer volgens HDRS of MADRS.

Nausea, moeheid, constipatie en duizeligheid werden vaker vermeld in de antidepressivagroep, wat problematisch kan zijn bij ouderen. Globaal was er in de studies dubbel zoveel uitval wegens ongewenste effecten in de groep die antidepressiva kreeg als met placebo.

De meeste studies duren 8 weken, wat erg kort is, aangezien de tijd nodig voor een respons kan oplopen tot 12 weken⁴. De twee studies die langer duren (resp. 10 weken en 24 weken) vinden evenmin een effect.

Omdat ouderen met depressie en dementie mogelijk anders reageren op antidepressiva dan ouderen met depressie zonder dementie, werd ook een analyse uitgevoerd met de studies die ouderen met dementie excludeerden. Dit gaf een vergelijkbaar resultaat.

Discussie:

De resultaten zijn gelijklopend aan de resultaten van de meta-analyse van Tedeschini *et al.* uit 2011² (zie in het Formularium Ouderenzorg), waarin geen statistisch significant effect werd vastgesteld van de verschillende types antidepressiva (waaronder ook TCA's) bij personen boven de 65 jaar. Wanneer in die meta-analyse gekeken werd naar personen boven de 55 jaar, werd wel een statistisch significant effect vastgesteld van antidepressiva. Dat kan erop wijzen dat antidepressiva minder werkzaam zijn bij personen boven de 65 jaar.

De auteurs van deze nieuwe meta-analyse hadden de intentie om de resultaten na te gaan van de studies met antidepressiva bij oudere fragiele personen. Ze vonden echter geen studies die alleen 'frail elderly' bestudeerden en hebben daarom studies geïnccludeerd waarin fragiele ouderen sterk vertegenwoordigd zijn. Het betreft vooral studies met patiënten met hartfalen en met de ziekte van Parkinson. In beide groepen kon men geen effect van antidepressiva vinden. In het Tijdschrift voor geneeskunde werd reeds vroeger gewezen op het depressie-*frailty*-fenotype³. Die term staat voor een klinisch kwetsbare groep van ouderen, met gedeelde symptomen tussen depressie en kwetsbaarheid, namelijk weinig energie, gewichtsverlies, psychomotorische vertraging en een verlaagd activiteitsniveau. Antidepressiva hebben geen bewezen effect bij het depressie-*frailty*-syndroom³. Zeker bij "kwetsbare ouderen" (*frail elderly*) is er overlapping van symptomen met depressie, wat mogelijk leidt tot overdiagnosticeren van depressie in deze populatie. Dit is dan ook de conclusie van de auteurs van deze nieuwe meta-analyse. Overdiagnostiek veroorzaakt meer ongewenste bijwerkingen van de antidepressiva, in het bijzonder bij fragiele ouderen, waarbij bovendien blijkt dat antidepressiva niet werkzamer zijn dan placebo.

Conclusie:

Volgens deze meta-analyse zijn antidepressiva niet werkzaam dan placebo bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie. Dit confronteert ons opnieuw met een groot gebrek aan goede studies over depressie bij ouderen, zeker bij "*frail elderly*". Resultaten van onderzoek bij volwassenen, waarbij ouderen en zeker 80-plussers meestal uitgesloten worden, kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden.

Standpunt van het BCFI: vooraleer een medicamenteuze aanpak op te starten bij depressie dient steeds een afweging gemaakt van de baten en de risico's, des te meer bij kwetsbare ouderen.

Bronnen

- 1 Mallery L, MacLeod T, Allen M et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatrics* 2019;19:306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1327-4>.
- 2 Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1660-8. doi: 10.4088/JCP.10r06531.
- 3 Van Damme A, Petrovic M. Depressie en kwetsbaarheid op oudere leeftijd : een overzicht. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2017;73:1531-7. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8542181>
- 4 *Folia Pharmacotherapeutica*. Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse. *Folia Pharmacotherapeutica* juli 2018;45:1-5. <https://www.bcfi.be/nl/articles/2935?folia=2933>

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.