

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2025

NIEUWS

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de ambulante sector in 2023

De totaalcost voor de top 25 neemt elk jaar toe. In 2023 staan drie DOAC's in de top 5. Enkele nieuwkomers waaronder dapagliflozine en de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe. Steeds meer geneesmiddelen in de top 25 worden voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist.

Cannabidiol in magistrale bereiding: wat wijzigt voor de apotheker?

Apothekers moeten zich voor magistrale bereidingen met cannabidiol sinds januari 2025 baseren op de specifieke monografie van de Europese Farmacopee: deze definieert nu de maximale hoeveelheid tetrahydrocannabinol (THC) die de grondstof mag bevatten. We geven enkele details in dit artikel.

VOOR U GELEZEN

Risico op ernstige bradycardie met antiaritmica bij voorkamerfibrillatie

Een onverklaarbare malaise bij een patiënt met voorkamerfibrillatie? Dat zou weleens een ongewenst effect kunnen zijn van de behandeling met antiaritmica, zoals blijkt uit de resultaten van een recente studie.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwe sterktes

- binimetinib (Mektovi®)

Nieuwe indicaties

- iptacopan (Fabhalta®▼)
- tenecteplase (Metalyse®)
- upadacitinib (Rinvoq®)
- ustekinumab (Stelara®)
- vaccin tegen chikungunya (Ixchiq®▼)
- vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Abrysvo®▼)

Terugbetalingen

- raloxifeen (Evista®)
- feneticilline (Broxil®)

Stopzettingen van commercialisatie

- paracetamol + codeïne + coffeine (Nevrine Codeïne®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotecan (Hycamtin®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Gabapentine en pregabaline: risico op heupfracturen

Volgens een recente studie kunnen pregabaline en gabapentine het risico op heupfracturen lichtjes verhogen, vooral bij ouderen met frailty en bij chronisch nierlijden. Wat toont deze studie ons?

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelen uitgaven in de ambulante sector in 2023

De totaalkost voor de top 25 neemt elk jaar toe. In 2023 staan drie DOAC's in de top 5. Enkele nieuwkomers waaronder dapagliflozine en de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe. Steeds meer geneesmiddelen in de top 25 worden voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist.

Het RIZIV publiceert jaarlijks de **top 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van het RIZIV voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken**. Hun laatste top 25 gaat over het jaar **2023**.¹

- Totaal van de RIZIV-uitgaven voor deze top 25: ongeveer 1 142 400 000 euro. Deze totaalkost neemt elk jaar toe (bv. stijging met 11% t.o.v. 2022 (totaalkost toen: 1 030 000 000 euro) en met 19% t.o.v. 2021 (totaalkost toen: 959 000 000 euro).
- De top 25 omvat 35% van de RIZIV-uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken, en ongeveer 18% van het behandelingsvolume (in DDD).
- Naast deze 25 actieve bestanddelen zijn er nog 697 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector.

Commentaren van het BCFI bij de top 25

- De top 25 laat niet toe om uitspraken te doen over de indicaties waarvoor de geneesmiddelen waren voorgeschreven. Wel geeft de top ons inzicht in het voorschrijfgedrag van artsen. Rationeel voorschrijven betekent dat men een behandeling kiest op basis van wetenschappelijk onderbouwde argumenten over werkzaamheid en veiligheid, maar dat men ook aandacht heeft voor de kostprijs: de aandacht gaat hierbij vanzelfsprekend op de eerste plaats naar de gezondheidswinst (die wordt afgewogen tegen de risico's) voor de patiënt, maar het kostenaspect voor patiënt en gemeenschap is ook belangrijk. De top 25 toont een toenemende kost in de RIZIV-uitgaven van (soms zeer dure) geneesmiddelen in de ambulante sector (exclusief de geneesmiddelen afgeleverd in ziekenhuisapothek voor ambulante gebruik).
- **Apixaban behoudt de 1^{ste} plaats.** Met **edoxaban** op de 4^{de} plaats en **rivaroxaban** op de 5^{de} plaats staan er in 2023 drie DOAC's bovenaan in de top 25. Samengeteld wordt voor ongeveer 243 miljoen euro terugbetaald aan de 3 DOAC's in de top 25, en dit voor ongeveer 344 300 patiënten (in 2023 dus stijging met 20 miljoen euro en met ongeveer 23 000 gebruikers ten opzichte van de top 25 van 2022). Volgens berekeningen van het RIZIV worden de DOAC's gebruikt in de meerderheid van de anticoagulerende behandelingen (77% in 2023, berekend volgens het aantal DDD) [ter vergelijking: de heparines in 17% van de behandelingen en de vitamine K-antagonisten in 6% van de behandelingen]. Nota: sinds 2024 zijn de eerste generieken van DOAC's beschikbaar gekomen (rivaroxaban, dabigatran; situatie op 20/02/2025), wat een invloed kan hebben op de uitgaven voor de DOAC's in de toekomst. Voor de plaatsbepaling van de DOAC's, zie Repertorium 2.1.2.
- **Zijn nieuw in de top 25:**
 - **Dapagliflozine (plaats 15).** Met empagliflozine dat in 2022 binnenkwam op plaats 25 en in 2023 stijgt naar plaats 10, staan er twee gliflozinen in de top 25. Beide gliflozinen hebben als indicaties in de SKP type 2-diabetes, alsook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Het zijn waarschijnlijk de uitbreidingen van indicatie (en terugbetaling) naar chronisch hartfalen en chronisch nierfalen die mede de oorzaak zijn van de stijging van deze geneesmiddelen in de top 25; deze dateren van 2022 en 2023. Voor de Plaatsbepaling en links naar Folia-artikels, zie Repertorium 5.1.8.
 - **Mepolizumab (plaats 20).** Mepolizumab was de eerste IL-5-inhibitor die gecommmercialiseerd werd voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma dat niet reageert op de klassieke onderhoudsbehandeling in hoge dosis. Voor de Plaatsbepaling, zie Repertorium 12.3.2.2.3., Folia augustus 2022 (beoordeling 5 jaar na commercialisering) en Folia september 2020 (onderhoudsbehandeling van astma).
 - **De vaste associatie lamivudine + dolutegravir (plaats 21),** gebruikt bij HIV-infectie.
 - **De vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe (plaats 23).** Deze associatie heeft als indicaties in de SKP de behandeling van hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, en de

secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten (zie Repertorium 1.12.9. voor details). Over het toevoegen van ezetimibe aan rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.

- **Zijn verdwenen uit de top 25:** de influenzavaccins, omeprazol, omalizumab en de associatie formoterol + beclometason.
- **Acht op de 25** geneesmiddelen in de top 25 betreffen antidiabetica (dulaglutide semaglutide, empagliflozine, dapagliflozine, metformine, insuline glargine) en hypoëmiërende middelen (atorvastatine en rosuvastatine + ezetimibe).
- **De top 25 bevat een aantal dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt.** Ze worden vooral of uitsluitend door specialisten voorgeschreven. Het gaat om de **TNF-remmers** adalimumab (plaats 2), etanercept, guselkumab en golimumab, de **interleukine-antagonisten** secukinumab en ustekinumab, het bij hemofilie gebruikte monoklonaal antilichaam **emicizumab** (plaats 3), twee **combinaties van HIV-remmers** (waaronder lamivudine + dolutegravir, zie hoger), **mepolizumab** (zie hoger). In 2023 werden 11 actieve bestanddelen in de top 25 voor meer dan 50% voorgeschreven door een specialist (% van het aantal DDD): het gaat om de hier vermelde “dure” geneesmiddelen en om insuline glargine. Het aantal actieve bestanddelen in de top 25 dat voor meer dan 50% voorgeschreven wordt door een specialist neemt steeds toe: in 2007 waren het er slechts 4 en in 1997 ging het om slechts 1 geneesmiddel.
- **De top 25 bevat ook een aantal minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt.** Deze geneesmiddelen worden vooral door huisartsen voorgeschreven. Daaronder zijn er een aantal “oude bekenden” van de top 25: **atorvastatine, metformine en pantoprazol**.
 - Pantoprazol (plaats 6) kende meer dan 1,7 miljoen gebruikers in 2023. Voor de Plaatsbepaling van de PPI's zie Repertorium 3.1. PPI's worden op grote schaal en steeds vaker gebruikt, vaak op lange termijn zonder dat het nog nodig is. Het RIZIV is daarom gestart met een **evaluatie** van het voorschrijven van PPI's bij huisartsen: zie Folia januari 2025 en RIZIV-website: klik hier en hier.
- **Semaglutide blijft op de 8^{ste} plaats** (voor ongeveer 60 miljoen euro terugbetaald voor ongeveer 59 000 patiënten [ter vergelijking: 24 miljoen euro voor 28 000 patiënten in 2021, en 41 miljoen euro voor 45 000 gebruikers in 2022]). De specialiteiten op basis van semaglutide hebben enkel diabetes type 2 als indicatie in de SKP. De gunstige studieresultaten van semaglutide injectie bij obesitas hebben geleid tot off-label gebruik van de specialiteit Ozempic® [zie Folia april 2023]. Deze specialiteit is al geruime tijd slechts beperkt beschikbaar, en er wordt opgeroepen om de specialiteit voor te behouden voor patiënten met type 2-diabetes.
- **Denosumab** staat al jaren in de top 25. Denosumab wordt gebruikt bij osteoporose en kankers (bv. gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken). In de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose kan denosumab een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden: zie Repertorium 9.5. Er moet rekening gehouden worden met soms ernstige ongewenste effecten [zie Folia juni 2024 en Repertorium 9.5.5.1.].

Specifieke bronnen

1 RIZIV. Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2023. November 2024. Zie website RIZIV. Zie ook PDF-versie.

Cannabidiol in magistrale bereiding: wat wijzigt voor de apotheker?

Context

Het medisch gebruik van cannabis, onder andere bij chronische neuropathische pijn en spasticiteit door multiple sclerose, blijft onderwerp van discussie: zie ons Folia-artikel van december 2019 over het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, alsook Repertorium 8.1. en Repertorium 10.8.

De actieve stoffen in de cannabisplant zijn cannabinoïden, waarvan **cannabidiol (CBD)** en **delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC)** de belangrijkste zijn. CBD zou eerder pijnstillend en rustgevend zijn, terwijl THC het voor cannabis gekende psychoactief en verslavend effect kan geven.

Aangezien CBD uit de cannabisplant wordt geëxtraheerd, kunnen de grondstoffen een kleine hoeveelheid THC bevatten. In België mogen apothekers magistrale bereidingen op basis van CBD maken zolang de grondstof voldoet aan de geldende voorschriften.

Sinds januari 2025 zijn de aanbevelingen over de maximale hoeveelheid THC die een magistrale bereiding mag bevatten, gewijzigd. Dit artikel is dus een aanvulling op wat we schreven in Folia december 2019.

Wat wijzigt voor de magistrale bereiding met cannabidiol (CBD)?

- **Apothekers moeten zich voor magistrale bereidingen met cannabidiol sinds januari 2025 baseren op de specifieke monografie van de Europese Farmacopee*.** Deze monografie definieert nu de **maximale hoeveelheid tetrahydrocannabinol die de grondstof mag bevatten: maximum 0,1% Δ 9-THC.**¹
[* De Europese Farmacopee is een naslagwerk over de kwaliteit van geneesmiddelen, waarin met name criteria voor de zuiverheid van grondstoffen zijn vastgelegd].
- De **monografie voor cannabidiol (07/2024: 3151)** is sinds juli 2024 opgenomen in de Europese Farmacopee. De omzendbrief 648 van het FAGG, die tevoren de maximale hoeveelheid THC in een magistrale bereiding met cannabidiol vastlegde (1 μ g THC/ kg lichaamsgewicht/dag), is in januari 2025 ingetrokken en de aanbevelingen ervan zijn niet langer van toepassing.²

Ter herinnering: de apotheker moet aandacht hebben voor de grondstof gebruikt voor een magistrale of officinale bereiding:

- Grondstoffen met een **vergunningnummer** mogen gebruikt worden in **officinale en magistrale bereidingen.**
- Grondstoffen met een **analysecertificaat, ondertekend door een laboratorium dat erkend is** door de Minister van Volksgezondheid (zie website FAGG), mogen alleen worden gebruikt voor **magistrale bereidingen.**³

Er zijn voor CBD meerdere grondstoffen met vergunningnummer en grondstoffen met analysecertificaat.

Bronnen

¹ Europese Farmacopee. Monografie 11.5. 07/2024 :3151. Cannabidiol. Geraadpleegd op 01/04/2025.

² FAGG. Bericht aan apothekers: intrekking van omzendbrief 648 over de stof cannabidiol in magistrale bereidingen. Bericht van 16/01/2025.

³ FAGG. Grondstoffen. Website FAGG (geraadpleegd op 07/04/2025).

Risico op ernstige bradycardie met antiaritmica bij voorkamerfibrillatie

Kernboodschap

- **Antiaritmica** zijn geneesmiddelen met een **nauwe therapeutische marge**. Er zijn **talloze interacties** mogelijk en ze kunnen **ernstige ongewenste effecten** veroorzaken.
- Deze studie toonde het volgende:
 - De antiaritmica die worden gebruikt bij voorkamerfibrillatie, kunnen in verband worden gebracht met gevallen van **ernstige bradycardie**. Die kunnen leiden tot **syncope** of zelfs de **implantatie van een pacemaker** noodzakelijk maken.
 - Dat verband was des te **sterker met sotalol** of dronedaron (niet beschikbaar in België) en, in mindere mate, met **amiodaron** dan met de antiaritmica van klasse Ic.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd** over de symptomen die wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies, enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatige controle** van de hartfrequentie worden uitgevoerd.

Opzet van de studie

- Het betreft een **retrospectieve cohortstudie** op basis van gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem¹.
- De studie bekeek het verband tussen het **voorschrijven van antiaritmica** in het kader van een "rhythm control"-benadering voor **de novo voorkamerfibrillatie** en het **risico op syncope of implantatie van een pacemaker**. Onderzoekers analyseerden de gegevens van 674 303 patiënten bij wie tussen 2013 en 2019 de diagnose de novo voorkamerfibrillatie werd gesteld.
- De in deze studie **gebruikte antiaritmica** waren: flecaïnide, propafenon, pilsicaïnide (niet beschikbaar in België), amiodaron, dronedaron (niet beschikbaar in België) en sotalol.
- De **exclusiecriteria** waren als volgt: leeftijd < 18 jaar, voorgeschiedenis van syncope of permanente implantatie van een pacemaker, voorgeschiedenis van tachycardie of ventrikelfibrillatie, eerder voorschrift van antiaritmica.
- Om de validiteit van de resultaten van de studie te vergroten, werden **twee soorten analyses** uitgevoerd:
 - Ten eerste werd het risico op syncope of pacemakerimplantatie vergeleken tussen patiënten die antiaritmica kregen binnen het jaar na hun diagnose van voorkamerfibrillatie (n = 142 141) en patiënten die deze medicatie niet hadden gebruikt (n = 532 162).
 - Ten tweede werd propensity score matching gebruikt om twee groepen te vormen met zo gelijk mogelijke kenmerken (leeftijd, geslacht, diabetes, hypertensie, roken, alcoholgebruik, enz.); de groepen bevatten elk 142 140 patiënten.
- De follow-upperiode was 1 jaar vanaf de diagnose van voorkamerfibrillatie voor de patiënten die geen antiaritmica gebruikten en 1 jaar vanaf het voorschrijven van antiaritmica voor de patiënten die wel medicatie namen. De antiaritmica werden voorgeschreven binnen het jaar na de diagnose van voorkamerfibrillatie.

Resultaten in het kort

- De meerderheid van de geïncludeerde patiënten (61,1%) was ≥ 65 jaar (gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar), 53,2% was man, 18,4% had diabetes, 41,8% had hypertensie en de gemiddelde BMI was 24,4 kg/m². Slechts 4% leed aan hartfalen, 3,4% aan chronische nierinsufficiëntie en 2,9% had een schildklierfunctiestoornis. Bij 1,6% van de patiënten werd een voorgeschiedenis van myocardinfarct gevonden.
- Volgens de eerste analyse, na aanpassing van de covariabelen (leeftijd, geslacht, hypertensie, diabetes, dyslipidemie, chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, myocardinfarct en schildklierfunctiestoornissen), was het **risico bij de patiënten die antiaritmica gebruikten** vergeleken met de patiënten die geen antiaritmica gebruikten als volgt:
 - **3,5 keer zo groot** (HR 3,495 met 95% BI 3,291 tot 3,713, p<0,001) voor het optreden van **syncope of van de noodzaak van pacemakerimplantatie**.

- **5,3 keer zo groot** (HR 5,263 met 95% BI 4,858 tot 5,702, $p < 0,001$) voor de noodzaak van **pacemakerimplantatie**.
- **2,1 keer zo groot** (HR 2,142 met 95% BI 1,951 tot 2,352, $p < 0,001$) voor het optreden van **syncope**.
- De propensity score matching tijdens de tweede analyse toonde vergelijkbare resultaten. Bovendien bedroeg de incidentie van pacemakerimplantatie of syncope 4,5/1 000 patiëntjaren in de groep zonder antiaritmica, tegenover 16,3/1 000 patiëntjaren in de groep met antiaritmica.
- In vergelijking met de andere antiaritmica leken de **antiaritmica van klasse Ic** (flecainide, propafenon, pilscaïnide) **minder risico** op het onderzochte eindpunt te geven. Vergeleken met de antiaritmica van klasse Ic vond men een groter risico op syncope of pacemakerimplantatie met amiodaron (HR 1,75 met 95% BI 1,52 tot 2,00, $p < 0,001$) en met dronedaron of sotalol (HR 2,57 met 95% BI 2,20 tot 2,95).
- Na propensity score matching bleek uit subgroepanalyse een **significant groter risico** op syncope of pacemakerimplantatie bij **vrouwelijke** patiënten.

Sterktes en beperkingen van de studie

- Dit is een **observationale studie**. Bij deze studieopzet bestaat er een groter risico op **bias** (bv. door fouten of ontbreken van codering in de geanalyseerde patiëntendossiers) en op **confounders**, wat de resultaten kan beïnvloeden. Bovendien ontbraken er bepaalde gegevens in de studie, zoals de aan- of afwezigheid van andere bradycardiemedicatie in de behandeling van de patiënten.
- Toch was het door de **aanzienlijke grootte van de** geanalyseerde **cohort** mogelijk om ongewenste events te bestuderen die zich maar zelden voordoen (syncope, noodzaak voor pacemakerimplantatie).
- Door gebruik te maken van de medische gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem konden de onderzoekers bovendien gebeurtenissen analyseren die zich voordeden in de **eerste- en tweedelijnszorg** en die betrekking hadden op **de hele** Zuid-Koreaanse **bevolking**. Het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem is namelijk verplicht en verzamelt gegevens zoals de voorschrijfgeschiedenis, de bij de patiënten gestelde diagnoses maar ook gegevens uit (para)klinische onderzoeken van tweejaarlijkse screeningscampagnes die de bevolking aangeboden krijgt. Bovendien moet elke pacemakerimplantatie erin worden geregistreerd om te kunnen worden terugbetaald.
- De **twee analyseniveaus** lieten bovendien **gelijkluidende resultaten** zien. Dat versterkt de geldigheid van de resultaten van deze studie.
- Tot slot werden **enkel Aziatische patiënten geïncludeerd** in de studie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het generaliseren van de resultaten naar een Kaukasische populatie.

Commentaar van het BCFI

- Bij voorkamerfibrillatie is er vaak discussie over de keuze tussen een benadering waarbij de controle van de hartfrequentie centraal staat ("rate control") of een benadering gericht op het herstel/behoud van het sinusritme ("rhythm control"), hoewel de patiënten in het algemeen baat hebben bij een behandeling die beide benaderingen combineert.
- Meestal volstaat rate control om voorkamerfibrillatie-gerelateerde symptomen te verlichten. Studies over de voordelen van antiaritmica (rhythm control) laten tegenstrijdige resultaten zien wat de morbiditeit en mortaliteit betreft.
- Antiaritmica hebben nog hun plaats in de aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC)³ en van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁴. Ze kunnen zowel worden gebruikt voor cardioversie (intraveneus of oraal in geval van een "pill in the pocket approach") als in het kader van secundaire preventie op langere termijn bij patiënten met een hersteld sinusritme.
- Hoewel antiaritmica aangewezen kunnen zijn, mag niet worden vergeten dat dit **geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge zijn**, dat er **tallose interacties mogelijk** zijn en dat ze **ernstige ongewenste effecten** kunnen veroorzaken.
- In deze studie was het risico op ernstige bradycardie kleiner met de antiaritmica van klasse Ic. Toch is het belangrijk te onthouden dat in de praktijk de comorbiditeiten van de patiënt bepalend zijn voor de keuze van het antiaritmicum. Antiaritmica van klasse Ic zijn bijvoorbeeld gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische hartaandoeningen.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd over de symptomen** die hen ertoe moeten aanzetten hun huisarts te raadplegen, omdat ze kunnen wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies,

enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatige controle van de hartfrequentie** worden uitgevoerd.

Specialiteitsnamen:

- Flecaïnide: Apocard®, Flecaïnide, Flecateva®, Tambocor® (zie Repertorium)
- Propafenon: Rytmonorm® (zie Repertorium)
- Amiodaron: Amiodaron(e), Cordarone® (zie Repertorium)
- Sotalol: Sotalex®, Sotalol (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Kim YG, Lee HS, Kim H, et al. Association of Antiarrhythmic Drug Therapy With Syncope and Pacemaker Implantation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(11):1027-1038. doi:10.1016/j.jacc.2024.01.013
- 2 Poelman T. Propensity Score Matching. *Minerva* 2013;12(8):103.
- 3 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
- 4 Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 30, 2022.

Andere bronnen die werden geraadpleegd:








- BMJ Best Practice. New onset atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- BMJ Best Practice. Established atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- Antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire: poses de pacemakers et syncopes. *La Revue Prescrire* 2024;493:828.

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2025





Nieuwe sterktes

- binimetinib (Mektovi®)

Nieuwe indicaties

- iptacopan (Fabhalta®): C3-glomerulopathie
- tenecteplase (Metalyse®): acuut ischemisch cerebrovasculair accident
- upadacitinib (Rinvoq®): reuscelarteriitis
- ustekinumab (Stelara®): ziekte van Crohn
- vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®): preventie van chikungunya
- vaccin contre le virus respiratoire syncytial (Abrysvo®): preventie van RSV

Terugbetalingen


- raloxifeen (Evista®)
- feneticilline (Broxil®)


Stopzettingen van commercialisatie

- paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeïne®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotecan (Hycamtin®)

▼: 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 25 april 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 mei 2025 aangepast.

Nieuwe sterktes

binimetinib (Mektovi®)

Binimetinib (Mektovi®), een inhibitor van het proteïne kinase MEK, is nu ook beschikbaar in een sterkte van 45 mg. Het heeft dezelfde indicaties in de SKP als de tabletten van 15 mg, namelijk :

- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie ;
- de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom met een BRAF V600E-mutatie.

De terugbetalingsvoorwaarden zijn dezelfde als voor de tabletten van 15 mg.

Kostprijs: € 2268 voor een doosje met 28 tabletten, terugbetaald in categorie a¹, zie voorwaarden en terugbetaling.

Nieuwe indicaties

iptacopan (Fabhalta®)

Iptacopan (Fabhalta® ▼) heeft nu als indicatie in de SKP de **behandeling van volwassenen met C3-glomerulopathie** (weesziekte), in combinatie met een inhibitor van het renine-angiotensinesysteem (RAS-inhibitor) of bij patiënten die een RAS-inhibitor niet verdragen of bij wie een RAS-inhibitor gecontra-indiceerd is (synthese van de SKP).¹

Iptacopan had reeds de behandeling van volwassenen met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie als indicatie in de SKP, zie 12.3.2.6.3. Inhibitoren van factor B.

Kostprijs: € 26 712 voor 56 harde caps., niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 mei 2025).

tenecteplase (Metalyse®)

Er is nu een nieuwe sterkte van tenecteplase (Metalyse®) beschikbaar met 5000 E. In deze sterkte heeft tenecteplase als indicatie **acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)** (synthese van de SKP).¹

De behandeling moet worden ingesteld uiterlijk 4,5 uur nadat de patiënt voor het laatst in goede gezondheid werd gezien en na uitsluiting van een intracraniale bloeding.

Kostprijs: € 903 voor 1 flacon. Terugbetaald in categorie b¹, zie voorwaarden en terugbetaling.

upadacitinib (Rinvoq® ▼ 🇳🇱)

Upadacitinib (Rinvoq® ▼ 🇳🇱) heeft nu als indicatie de behandeling van **reuscelarteriitis bij volwassenen** (synthese van de SKP). Na 52 weken moet het voortzetten van de behandeling worden geëvalueerd op basis van het advies van de arts, de keuze van de patiënt en de activiteit van de ziekte).¹

Upadacitinib heeft ook andere indicaties in de SKP, zie 12.3.2.5.1.1. Inhibitoren van JAK 1/2/3.

Kostprijs: € 822,50 tot € 3401,81, afhankelijk van de sterkte, niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 30 april 2025).

ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab (Stelara®) heeft nu als indicatie de behandeling van **kinderen ≥ 40 kg met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn** die onvoldoende reageren op conventionele of biologische therapie of deze behandelingen niet verdragen (synthese van de SKP).¹

Vroeger had ustekinumab enkel de behandeling van volwassenen met deze pathologie als indicatie.

Ustekinumab heeft ook andere indicaties in de SKP, zie 12.3.2.2.5. IL-12/IL-23 inhibitoren.

Kostprijs: € 1406,06, niet terugbetaald voor deze indicatie op 30 april 2025.

vaccin tegen chikungunya (Ixchiq® ▼)

In ons overzicht van de nieuwigheden geneesmiddelen april 2025 hebben we reeds de commercialisatie van het vaccin tegen chikungunya (Ixchiq® ▼) aangekondigd. Het vaccin was aanvankelijk geïndiceerd bij volwassenen (vanaf de leeftijd van 18 jaar), maar heeft nu een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor kinderen en adolescenten van 12 tot 17 jaar. De klinische werkzaamheid bij kinderen en adolescenten van 12 tot 17 jaar werd gemeten aan de hand van de **immuunrespons**: bij 99% van de gevaccineerde personen werden na één dosis van het vaccin niveaus van antilichamen vastgesteld die geacht worden bescherming te bieden tegen chikungunya. Die niveaus blijven behouden tot minstens 6 maanden na de vaccinatie. Post-marketing studies bij kinderen en adolescenten en volwassenen zullen informatie geven over de klinische bescherming. Het Ixchiq®-vaccin heeft nu dus als indicatie de preventie van de ziekte veroorzaakt door het chikungunyavirus bij **personen van 12 jaar en ouder** (synthese van de SKP).¹

Kostprijs: € 137,40 voor een dosis, niet terugbetaald op 30 april 2025.

vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (Abrysvo® ▼)

Sinds zijn commercialisatie in juni 2024 heeft het Abrysvo[®] ▼ vaccin als indicatie de preventie van aandoeningen van de onderste luchtwegen die worden veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV), door de actieve immunisatie van personen van minstens 60 jaar en de passieve bescherming van zuigelingen tot de leeftijd van 6 maanden na vaccinatie van de moeder tussen week 24 en week 36 van de zwangerschap. Nu heeft het vaccin een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor personen van **18 jaar en ouder** voor de preventie van aandoeningen van de onderste luchtwegen die worden veroorzaakt door RSV (synthese van de SKP).¹

Bij personen tussen 18 en 59 jaar met verhoogd risico op RSV-ziekte (chronische aandoening van longen, hart, lever of nieren, of diabetes type 1 of 2) was de immuunrespons na toediening van Abrysvo[®] "niet-inferieur" aan de immuunrespons bij de personen \geq 60 jaar.^{1,2} Er zijn geen studies met klinische eindpunten bij hoogrisicopersonen van 18 tot 59 jaar.¹ De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft nog geen advies gegeven over de vaccinatie tegen RSV van jongvolwassenen (situatie op 28/04/2025). Bij de oudere volwassenen beveelt de HGR vaccinatie tegen RSV aan bij: personen \geq 60 jaar met risicofactoren voor ernstige RSV-ziekte, patiënten met immuundeficiëntie, bewoners van woonzorgcentra, alle personen \geq 75 jaar (zeker de kwetsbare 75-plussers) (situatie op 28/04/2025) [zie ook Folia april 2025].

Kostprijs: € 186,26, niet terugbetaald voor deze indicatie op 30 april 2025 (zie voorwaarden en terugbetaling).

Terugbetalingen

raloxifeen (Evista[®] 🇺🇸)

Raloxifeen (Evista[®] 🇺🇸, hoofdstuk 9.5.3.), met als indicatie de behandeling van postmenopauzale osteoporose (in associatie met calcium en vitamine D) wordt nu terugbetaald in categorie b zonder voorwaarden. Voordien gold de terugbetaling in categorie b[!], en was ze dus onderworpen aan het akkoord van de adviserend arts. Voor de terugbetalingscategorieën, zie Inleiding 2.11.16.4. De vermelding van de terugbetalingscategorieën en terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium. Raloxifeen heeft een beperkte plaats in de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Er werd een daling vastgesteld van het aantal wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar, zonder effect op heupfracturen. Raloxifeen verhoogt het risico op trombo-embolische problemen, zie 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget.

feneticilline (Broxil[®] 🇺🇸)

Feneticilline in de **vorm van siroop** (Broxil[®] 🇺🇸, hoofdstuk 11.1.1.1.1.) wordt nu terugbetaald in categorie a[!] of C (zie voorwaarden en terugbetaling).

Feneticilline harde capsules werden al terugbetaald in categorie C.

Feneticilline is een penicilline met een smal spectrum dat volgens BAPCO de eerste keuze is voor kinderen en volwassenen bij de behandeling van acute keelpijn wanneer een antibioticum geïndiceerd is.

🇺🇸 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.

paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeïne[®])

De vaste associatie van paracetamol + codeïne + coffeïne (Nevrine Codeïne[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Ze had als indicatie de behandeling van pijn. Deze associatie ging gepaard met een risico op ongewenste effecten en een risico op chronisch gebruik en misbruik door de aanwezigheid van codeïne. Bij de behandeling van pijn zijn bereidingen op basis van slechts één actief bestanddeel te

verkiezen, omdat met vaste associaties de mogelijkheid voor individuele aanpassing beperkt is, zie 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding.

Papaver somniferum (Dropizole®)

Dropizole®, een geneesmiddel op basis van tinctuur van *Papaver somniferum* (opium), wordt niet meer gecommmercialiseerd. Dit geneesmiddel, dat tot de verdovende middelen behoort, had als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige en therapieresistente diarree bij volwassenen.⁴ Die indicatie werd niet onderbouwd door specifieke studies en bij het gebruik waren er risico's op de ongewenste effecten van opioïden, zoals afhankelijkheid. Alternatieven zijn mogelijk, zie 3.6. Antidiarreïca.

topotecan (Hycamtin®)

Oraal topotecan (Hycamtin®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van volwassenen met recidiverende kleincellige longkanker. Topotecan wordt nog gecommmercialiseerd in de vorm van concentraat voor een oplossing voor infusie, zie 13.1.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

iptacopan

1. Fabhalta® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

tenecteplase

1. Metalyse® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

upadacitinib

1. Rinvoq® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

ustekinumab

1. Stelara® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

vaccin tegen *chikungunya*

1. Ixchiq® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025

vaccin tegen RSV

1. Abrysvo® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 22 april 2025
2. European Medicines Agency. CHMP. Assessment Report Abrysvo®. EMA/109450/2025. 27 February 2025. Abrysvo, INN-Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). Consulté le 28 avril 2025

Papaver somniferum

1. Dropizole® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 22 april 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Gabapentine en pregabaline: risico op heupfracturen

Kernboodschappen

- Een observationele studie toont een toename van het risico van heupfracturen met pregabaline en gabapentine.
- De risicotoename bedroeg 30%, maar was hoger bij ouderen met frailty en bij patiënten met chronisch nierlijden.
- Een bijkomende reden om deze geneesmiddelen bij oudere patiënten voorzichtig te gebruiken.

Inleiding

Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **offlabel** gebruikt bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is [zie ook Folia februari 2018].

Pregabaline en gabapentine hebben **centrale ongewenste effecten** zoals duizeligheid, slaperigheid en ataxie, wat allemaal risicofactoren zijn voor vallen, en dus voor fracturen.

Verhoogd risico van heupfracturen in een recente studie

In een onlangs gepubliceerd studie¹, besproken in *La Revue Prescrire*, was gebruik van gabapentine en pregabaline geassocieerd met een **30% hoger risico op heupfracturen. Hier volgen enkele details.**

- De studie is gebaseerd op gegevens uit Australische gezondheids- en sociale-zekerheids-databases. Er werd een cohort opgezet met 28 293 patiënten van 50 jaar of ouder die tussen 2013 en 2018 in het ziekenhuis werden opgenomen voor een heupfractuur. Van deze patiënten waren er 2 946 blootgesteld aan een gabapentine of pregabaline, meestal pregabaline. Ongeveer 60% van deze blootgestelde patiënten was 80 jaar of ouder en 71% was vrouw. Elke patiënt was zijn of haar eigen controle, met een vergelijking van de blootstelling aan pregabaline of gabapentine in de 60 dagen voorafgaand aan de heupfractuur (indexperiode) versus de blootstelling in een verder gelegen tijdsperiode (referentieperiode).
- **Na correctie voor het gebruik van andere psychotrope geneesmiddelen die tot vallen kunnen leiden (antidepressiva, neuroleptica, benzodiazepinen, opioïden), bleek de blootstelling aan gabapentine of pregabaline groter te zijn in de 60 dagen voorafgaand aan de heupfractuur (indexperiode) dan in een verder gelegen tijdsperiode (referentieperiode):** odds-verhouding van **1,30** [95%-BI: 1,07 tot 1,57].
- De risicotoename was het sterkst bij **ouderen met frailty** (HFRS ≥ 5 , zie "+ meer info") (odds-verhouding van 1,75 met 95%-BI van 1,31 tot 2,33) en **patiënten met chronisch nierlijden** (odds-verhouding van 2,4 met 95%-BI van 1,65 tot 3,52).

Commentaren van het BCFI

- Deze studie heeft een aantal **beperkingen**: observationele gegevens gebaseerd op administratieve database; blootstelling gebaseerd op gegevens van aflevering van het geneesmiddel, wat niet noodzakelijkerwijs overeenkomt met de werkelijk ingenomen doses; te gering aantal patiënten om het risico van gabapentine en pregabaline apart te analyseren.¹
- Deze studie keek enkel naar het effect van pregabaline en gabapentine **bijkortdurend gebruik**. Het is vooral in de eerste weken dat ongewenste effecten zoals duizeligheid optreden, die het risico op vallen en dus op fractuur verhogen. Het risico op fracturen dat in deze studie is gevonden, is volgens de onderzoekers mogelijk een onderschatting van het globale risico: bij **langdurig gebruik** spelen mogelijk nog andere potentieel negatieve effecten van pregabaline en gabapentine mee, zoals een gedaalde botmineraaldichtheid door interferentie met de calciumhomeostase.¹
- Deze gegevens bevestigen onze vermelding in het Repertorium dat **gabapentine en pregabaline voorzichtig moeten worden gebruikt bij ouderen** (zie 10.7.2.2. Gabapentine en 10.7.2.3. Pregabaline).

Pregabaline en gabapentine worden vooral onveranderd langs de nieren uitgescheiden, en de dosis moet worden verminderd in geval van nierinsufficiëntie (cf. het symbool 🚫 ter hoogte van de specialiteiten), wat bij oudere patiënten vaak het geval is.

- Wegens de toename van hun gebruik verschijnen de laatste jaren meer gegevens over de risico's van pregabaline en gabapentine. Zie onder andere in onze **Folia**:
 - Folia november 2024: Onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen van pregabaline
 - Folia oktober 2024: Gabapentine en pregabaline: risico van ernstige COPD-exacerbaties
 - Folia juli 2023: Opioiden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?
- Onze **e-learning “Geneesmiddelen en valrisico”** leert de geneesmiddelen en ongewenste effecten herkennen die een val kunnen veroorzaken. Anti-epileptica in het algemeen worden genoemd, maar gabapentine of pregabaline worden niet specifiek genoemd. Zie ook de **samenvatting** in onze toolbox.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin® (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Specifieke bron

1 Miriam T. Y. Leung et al. Gabapentinoids and risk of hip fracture. *JAMA Network Open* 2024 ;7(11):e2444488 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.44488). Discussie in *La Revue Prescrire* [2025;45 :190].

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.