

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2025

VOOR U GELEZEN

Prikkelbaredarmsyndroom: is amitriptyline een optie in de eerste lijn?

Een lage dosis amitriptyline lijkt een beperkt gunstig effect te hebben op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom en veroorzaakt talrijke – weliswaar lichte – ongewenste effecten. Dat toont ons de gerandomiseerde ATLANTIS-studie. Ontdek hier onze analyse.

NIEUWS

Het Repertorium “editie 2025”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van de hoofdstukken **Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie** en **Anesthesie** van het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* is online geplaatst. Daarnaast ondergaat het Repertorium dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen.

80+

Twee keer meer fracturen bij kwetsbare ouderen die nieuw antihypertensivum starten?

Een observationele studie vindt een hoger risico op fracturen bij bewoners van woonzorgcentra die een (nieuw) antihypertensivum startten. Wat leert deze studie ons? Lees meer in dit artikel.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Terug op de markt

- varenicline (Champix®)

Terugbetalingen

- deferipron (Ferriprox®)
- ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)



Stopzettingen van commercialisatie

- chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

Prikkelbaredarmsyndroom: is amitriptyline een optie in de eerste lijn?

Kernboodschap

- **ATLANTIS** is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (RCT) die verschenen is in het tijdschrift *The Lancet*. De studie onderzocht de werkzaamheid in de eerste lijn van een lage dosis amitriptyline (10 tot 30 mg per dag) bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende waren.¹
- De resultaten tonen dat een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS na 6 maanden licht verbeterde. Amitriptylinegebruik ging gepaard met talrijke, meestal lichte, ongewenste effecten, vooral anticholinerg van aard.
- Hoewel de studie correct werd uitgevoerd en opgezet, lijkt de verkregen therapeutische winst ten opzichte van de placebo beperkt en is de klinische relevantie van het effect van amitriptyline onduidelijk.^{2,3}

Waarom is deze studie belangrijk?

- PDS is een chronische aandoening die gekenmerkt wordt door buikpijn en maag-darmstoornissen zoals opgeblazen gevoel en diarree en/of obstipatie. De ziekte heeft een impact op de levenskwaliteit en de dagelijkse activiteit van de patiënten. Aanpassingen van de voeding en de symptomatische behandelingen van eerste keuze (tegen de obstipatie/diarree en buikkrampen) volstaan vaak niet.
- De richtlijn van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) over PDS beveelt amitriptyline - op basis van studies in de tweedelijnszorg - aan als tweedekeuzebehandeling bij patiënten bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn (zie "Opzet van de studie").⁴
- Het gaat hier om de eerste studie uitgevoerd in de eerste lijn over het gebruik van een tricyclisch antidepressivum bij PDS.
- De duur van 6 maanden is langer dan die van de meeste andere studies naar PDS.

Opzet van de studie

- ATLANTIS was een **dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie**.¹
- Deze studie werd gefinancierd door het *National Institute for Health and Care Research* en werd dus niet gesponsord door de farmaceutische industrie.
- Er werden 463 volwassen deelnemers in de studie opgenomen. Ze vertoonden een PDS dat niet reageerde op de eerstekeuzebehandelingen die aanbevolen worden door het NICE (aanpassing van de voeding en van de levensstijl, oplosbare vezels, spasmolytica, laxeermiddelen en middelen tegen diarree).
- In het begin van de studie kregen de deelnemers in de amitriptylinegroep 10 mg amitriptyline per dag. Die dosis mocht verhoogd worden tot 20 of 30 mg per dag, afhankelijk van de tolerantie en de symptomen die de deelnemers vertoonden.
- Alle deelnemers kregen bij de start van de studie een fiche met uitleg over de mogelijkheid van dosisaanpassing. Verder kregen ze allemaal voedingsadvies en er was een verpleegkundige beschikbaar die voor een telefonische follow-up zorgde.
- De deelnemers werden gedurende 6 maanden opgenomen in de studie. Ze kregen de mogelijkheid om nogmaals 6 maanden door te gaan met de behandeling, maar als gevolg van de COVID-19-pandemie kon de mogelijke winst na 12 maanden niet onderzocht worden.
- Het primaire eindpunt was de **verbetering van de symptomen van PDS, gemeten met de IBS-SSS-score** (*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*), na 6 maanden. Een daling van 35 punten (op een score van 500) werd vooraf gedefinieerd als klinisch relevant.



- Een score tussen 75 en 174 punten wijst op lichte symptomen,
- een score tussen 175 en 299 punten wijst op matige symptomen,
- een score tussen 300 en 500 punten wijst op ernstige symptomen.

- Een van de belangrijke secundaire eindpunten was symptoomverlichting na 6 maanden, gemeten met een algemene subjectieve evaluatie (*Subjective Global Assessment, SGA*). Deelnemers werden als responders beschouwd als ze minstens "enige verlichting van hun symptomen" rapporteerden.

- De resultaten werden geanalyseerd volgens de intention to treat.

Resultaten in het kort

- Bij aanvang van de studie:
 - Hadden de deelnemers (gemiddelde leeftijd van 48 jaar) een gemiddelde score op de IBS-SSS van 272,8 punten. De meesten van hen hadden een matige (score tussen 175 en 299 punten) of ernstige (score tussen 300 en 500 punten) vorm van PDS.
 - Meer dan 80% vertoonde een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd'.
 - De deelnemers hadden sinds gemiddeld 10 jaar een PDS.
- Na 6 maanden:
 - had 73% van de deelnemers de studie voltooid. 23% van de deelnemers stopte de studie voortijdig, meestal wegens ongewenste effecten (13% in de groep met amitriptyline versus 9% in de placebogroep).
 - had 43% van de deelnemers in de groep met amitriptyline hun dosis verhoogd tot 30 mg, versus 57% in de placebogroep.
 - **Primair eindpunt:** in de groep met amitriptyline **daalde de IBS-SSS-score** (-27 punten ten opzichte van placebo; 95%BI: -46,9 tot -7,1). Het verschil van 27 punten is kleiner dan de vooraf gespecificeerde drempelwaarde van 35 punten om een klinisch relevant effect te bekomen, **en is dus niet klinisch relevant.**
 - **Secundair eindpunt:** 61% van de deelnemers in de groep met amitriptyline rapporteerde minstens "**enige verlichting van hun symptomen**", versus 45% van de deelnemers in de placebogroep (OR=1,78; 95%BI: 1,19 tot 2,66). De berekende NNT (number needed to treat) bedraagt 6,3. Dit wil zeggen dat 6 tot 7 patiënten gedurende 6 maanden moesten worden behandeld om bij 1 van hen symptoomverlichting te zien.
- Wat de veiligheid van amitriptyline betreft, werden er in de groep met amitriptyline vaker **ongewenste effecten** gemeld, en die waren vooral **anticholinerg** (droge mond, sufheid, wazig zicht en urinaire stoornissen). Zie "**+ meer info**".
De meeste ongewenste effecten werden echter als licht beschouwd, hoewel 13% van de deelnemers met de studie gestopt is wegens ongewenste effecten. Zie "**+ meer info**".



- Droge mond: 54% versus 37% in de placebogroep. De berekende NNH (number needed to harm) was 5,8.
- Sufheid: 53% versus 34% in de placebogroep. De berekende NNH was 5,2.
- Wazig zicht: 17% versus 9% in de placebogroep. De berekende NNH was 12,5.
- Urinaire stoornissen: 22% versus 13% in de placebogroep. De berekende NNH was 11,11.

Beperkingen van de studie

- Meer dan 80% van de deelnemers hadden een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd', en de resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar de subtypes 'obstipatie' of 'ongeclassificeerd'.
- Op de fiche die de deelnemers kregen, werd obstipatie vermeld als ongewenst effect van amitriptyline. Mogelijk heeft dat deelnemers met het subtype 'obstipatie' ervan weerhouden om aan de studie deel te nemen.
- Het effect kan in de 2 groepen versterkt zijn door de gestructureerde follow-up in de studie (telefoongesprekken, dieetadvies enz.). Het placebo-effect dat waargenomen werd bij de deelnemers, die gemiddeld al 10 jaar een PDS hadden, lijkt hoog. Zo ervaaarde bijna de helft (45%) van de deelnemers die een placebo kregen een verlichting van hun symptomen.

Commentaar van het BCFI

- In vergelijking met placebo lijkt een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS licht te verbeteren bij patiënten die niet reageren op de eerstekeuzemaatregelen. Een lage dosis amitriptyline zou dan ook een optie kunnen zijn bij patiënten met PDS bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn. Het vooropgestelde minimum verschil in daling van de IBS-SSS-score te opzichte van placebo werd echter niet bereikt, en de klinische relevantie van het effect van amitriptyline is

dus onduidelijk. Daarenboven waren zowel het percentage deelnemers dat de studie verliet als het placebo-effect vrij hoog. Wij sluiten ons aan bij de analyse van ons zusterblad Minerva: “*Verder onderzoek met subgroepanalyses en kosten-effectiviteitsanalyses is nodig vooraleer deze behandeling in de eerste lijn breder te implementeren.*”³

- Amitriptyline kan anticholinerge ongewenste effecten veroorzaken, net zoals andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij PDS. Amitriptyline werd door de meeste deelnemers goed verdragen, maar die waren jong (gemiddelde leeftijd 48 jaar). Verhoging van de dosis van amitriptyline verhoogt het risico op anticholinerge ongewenste effecten.
- PDS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van de specialiteit op basis van amitriptyline (offlabel gebruik). Voor meer informatie over offlabel voorschrijven, zie Folia december 2021.
- De NICE-richtlijn beveelt een tricyclisch antidepressivum aan wanneer de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende effect hebben.⁴ De aanbevolen dosering is 5 tot 10 mg amitriptyline per dag in 1 inname ‘s avonds, eventueel te verhogen tot 30 mg per dag.
- In België is amitriptyline beschikbaar in de vorm van tabletten van 10 en 25 mg. Een inname van 5 mg per dag is niet mogelijk met de specialiteit op basis van amitriptyline, maar een magistrale bereiding is mogelijk.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Amitriptyline: Redomex® 10 en 25 mg (zie Repertorium).

Bronnen

- 1 Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL et al.; ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37858323.
- 2 de Wit N and Keszthelyi. Comment: Low-dose amitriptyline in irritable bowel syndrome: ready for primary care? *Lancet* 2023;402:1727-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(23)01725-7)
- 3 Samyn J, Lemmens O en Poelman T. Amitriptyline voor prikkelbaredarmsyndroom? Minerva. Published 19 march 2025. Klik hier.
- 4 Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG61]. Nice. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.

Het Repertorium “editie 2025”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. Een tweede reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst:

Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie en Anesthesie. In de zomer 2025 zullen de laatste hoofdstukken volgen.

Daarnaast ondergaat het Repertorium dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen.

Belangrijke wijzigingen in het hele Repertorium

1. Herevaluatie en herformulering van de rubriek *Plaatsbepaling* in alle hoofdstukken:
Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) geaccrediteerd als “Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen” (zie <https://www.cebam.be/validatie>). Het BCFI heeft als doel *evidence-based* informatie te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, maar is geen richtlijnontwikkelaar. Daarom hebben we de voorbije jaren in het hele Repertorium de rubriek “*Plaatsbepaling*” geëvalueerd en waar nodig geherformuleerd zodat de huidige beschikbare evidentie weergegeven wordt zonder aanbevelingen te formuleren.
2. Toevoegen van referenties in alle hoofdstukken:
Eveneens in het kader van de accreditatie door CEBAM werden in het hele Repertorium, vooral in de rubriek “*Plaatsbepaling*”, referenties uit CEBAM-gecertificeerde EBP-bronnen en wetenschappelijke publicaties toegevoegd om deze duidelijker te onderbouwen.
3. Geleidelijke integratie Formularium Ouderenzorg in het Repertorium:
Om de informatie over farmacotherapie bij ouderen uit het Formularium Ouderenzorg meer onder de aandacht te brengen, wordt deze stap voor stap geïntegreerd in het Repertorium. Deze informatie wordt voortaan gebundeld in een nieuwe rubriek “*Oudere patiënten*” (zie InL.2.7. De rubriek “*Oudere patiënten*”). U vindt deze rubriek in alle hoofdstukken van deze update en ook reeds in de hoofdstukken *Urogenitaal stelsel*, *Vitaminen en mineralen*, *Dermatologie*; de komende maanden zal u deze rubriek ook zien verschijnen in de andere hoofdstukken.

Jaarlijkse update van een tweede reeks hoofdstukken

De teksten van de tweede reeks hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie InL.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- De nieuwe rubriek “*Oudere patiënten*” werd in alle hoofdstukken van deze update toegevoegd.
- **Ademhalingsstelsel**
 - 4.1. Astma en COPD
 - Toevoeging van het RSV-vaccin aan de lijst met te overwegen vaccinaties bij patiënten met astma of COPD volgens de HGR.
 - Toevoeging van de plaatsbepaling van kortwerkende β_2 -mimetica (SABA) in de richtlijnen.
 - Revisie van de rubrieken “*Zwangerschap en borstvoeding*” van alle geneesmiddelen voor inhalatie.
 - 4.1.8. Theofylline
 - Toevoeging van het risico op overdosering tijdens de zwangerschap.
 - 4.2.2. Mucolytica en expectorantia
 - Toevoeging van de aanbevelingen van het FAGG over het gebruik van mucolytica en expectorantia bij kinderen.

• Hormonaal stelsel

- [5.1. Diabetes](#)
 - In de rubriek “Plaatsbepaling” werd informatie toegevoegd in verband met de aanpak van diabetische nefropathie.
- [5.2.1. Thyroïdhormonen](#)
 - De rubriek “Plaatsbepaling” werd herwerkt, meer bepaald voor wat betreft subklinische hypothyreoïdie, biologische opvolging en de aanpak van multinodulair niet-toxisch struma.
- [5.2.3. Thyreostatica](#)
 - Niet-medicamenteuze opties werden toegevoegd in de rubriek “Plaatsbepaling”.
- [5.3.4. Androgenen en anabole steroïden](#)
 - Risico van leverschade door anabole steroïden (gebruikt bij *bodybuilding*).
 - Geruystellende gegevens op vlak van cardiovasculair risico voor de transdermale vormen.
- [5.3.6. Gonadoreline-analogen en 5.3.7. Gonadoreline-antagonisten](#)
 - We vermelden een signaal van verhoogd risico van cognitieve stoornissen bij langdurig gebruik voor de behandeling van prostaatkanker.
- [5.4. Corticosteroïden](#)
 - Meer gedetailleerde info over de progressieve afbouw na langdurig gebruik werd toegevoegd in de rubrieken “Plaatsbepaling”, “Bijzondere voorzorgen” en “Dosering”.
 - We vermelden een toegenomen risico van ernstige infecties tijdens het eerste jaar na de geboorte bij premature pasgeborenen van wie de moeder corticoïden kreeg toegediend.
- [5.5.3. Groeihormonen](#)
 - Vermelding van geruystellende epidemiologische gegevens over het risico van kanker.

• Osteo-articulaire aandoeningen

- [9.1.1. Systemische toediening van NSAID's](#)
 - Verduidelijking van de dosering van ibuprofen met onderscheid tussen trauma en ontsteking.
- [9.2.2. Hydroxychloroquine](#)
 - Aanpassing van de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”.
- [9.5. Osteoporose en ziekte van Paget](#)
 - Verduidelijkingen over valpreventie.

• Infecties

- [11.1.1.1.2. Flucloxacilline](#)
 - “Ongewenste effecten”: toevoeging van hypokaliëmie (vooral bij gebruik van hoge doses), die levensbedreigend kan zijn en resistent kan zijn aan kaliumsuppletie.
 - “Interacties”: toevoeging van het risico van metabole acidose bij behandeling gedurende langer dan 2 weken met flucloxacilline in combinatie met hoge doses paracetamol.
- [11.1.1.1.3. Amoxicilline](#)
 - “Ongewenste effecten”: toevoeging van kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses).
- [11.1.3. Tetracyclines](#)
 - “Bijzondere voorzorgen”: details over de correcte inname van tetracyclines (om irritatie en ulceratie van de slokdarm te vermijden) zijn toegevoegd.
 - Dosering doxycycline: de dosis bij rosacea is gespecificeerd.
- [11.2.4. Terbinafine](#)
 - “Bijzondere voorzorgen”: details over de controle van de leverfunctie werden toegevoegd.
- [11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen](#)
 - “Bijzondere voorzorgen”: aciclovir en valaciclovir: voorzorgen bij gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn toegevoegd.

• Antitumorale middelen

- [13.2.2. Antilichaam-geneesmiddelconjugaten](#)
 - Antilichaam-geneesmiddelconjugaten worden voortaan als aparte klasse besproken. Vroeger werden deze middelen opgenomen onder 13.2.1. Monoklonale antilichamen, maar door hun specifieke werkingsmechanisme kregen ze nu een eigen sub-hoofdstuk binnen het repertorium.
- [13.3.2. Cel therapie](#)
 - Het sub-hoofdstuk 13.3.2. heette vroeger CAR-T celtherapie, maar is nu hernoemd naar Cel therapie om beter te passen bij de bredere inhoud. CAR-T celtherapie werd ondergebracht in

sub-hoofdstuk 13.3.2.1., en andere celtherapieën (tabelecleucel en methoxsaleen) staan nu in een nieuw sub-hoofdstuk 13.3.2.2. Diverse celtherapieën.

- 13.3.3. Bispecifieke T-cel engagers
 - Bispecifieke T-cel engagers worden nu als aparte klasse behandeld. Voorheen vielen deze middelen onder 13.3.3. Diverse immunotherapeutische middelen, maar vanwege hun specifiek werkingsmechanisme en het toenemend aantal beschikbare producten kregen ze een eigen sub-hoofdstuk in het repertorium.
- 13.5.4. Anti-androgenen
 - “Ongewenste effecten”: een signaal van cognitieve stoornissen werd toegevoegd.
- **Oftalmologie**
 - 16.1.2. Antibiotica
 - Verduidelijking van de dosering van fusidinezuur.
 - 16.1.3. Corticosteroïden + antibiotica
 - Creatie van een nieuw sub-hoofdstuk voor de associaties van corticosteroïden met antibiotica (voorheen 16.2.4.).
 - 16.1.4. Antivirale middelen
 - Verduidelijking van de dosering van aciclovir en ganciclovir.
- **Anesthesie**
 - Toevoeging van een rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” in de meeste subhoofdstukken.
 - De rubrieken “*Ongewenste effecten*” en “*Interacties*” werden uitgebreider uitgewerkt met nadruk op de belangrijkste zaken voor de eerste lijn.

Twée keer meer fracturen bij kwetsbare ouderen die nieuw antihypertensivum starten?

Kernboodschappen

- Een retrospectieve cohortstudie bij voornamelijk mannelijke bewoners van woonzorgcentra stelt vast dat het starten van een nieuw antihypertensivum gepaard gaat met een verhoogd risico op fracturen, ernstige valincidenten en syncope.¹
- Subgroepanalyse suggereert dat het risico van fracturen mogelijk nog hoger is bij bewoners met dementie, bij bewoners met hogere bloeddrukwaarden ($\geq 140/80$), en bij bewoners die in de weken voordien nog geen antihypertensiva namen.
- Behandeling van hoge bloeddruk bij ouderen in woonzorgcentra vraagt een individuele aanpak, rekening houdend met de gezondheidstoestand en levensverwachting van de patiënt, waarbij het risico op vallen en fracturen zorgvuldig moet worden afgewogen tegen de voordelen van bloeddrukverlaging.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Bloeddrukverlagers behoren tot de meest gebruikte geneesmiddelen bij ouderen. Een veel voorkomende complicatie van deze medicatie is orthostatische hypotensie, vooral kort na de start van de behandeling. Ouderen in woonzorgcentra hebben vaak te maken met multimorbiditeit, polyfarmacie, kwetsbaarheid (*frailty*), beperkte mobiliteit en cognitieve problemen. Deze factoren maken hen extra vatbaar voor valincidenten en bijgevolg ook voor fracturen.
- Eerder onderzoek naar het verband tussen starten van antihypertensiva en risico op fracturen richtte zich voornamelijk op zelfstandig wonende ouderen. Deze studie legt specifiek de nadruk op de kwetsbare populatie van ouderen in woonzorgcentra.

Opzet van de studie

- Het gaat om een retrospectieve cohort onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, volgens de methode van **target trial emulation**.



Target trial emulation is een benadering in epidemiologisch en klinisch onderzoek waarbij men probeert een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) na te bootsen met behulp van observationele gegevens. Deze aanpak heeft als doel om de beperkingen van observationele studies, zoals selectiebias en confounding, te overwinnen door zoveel mogelijk de methodologische principes van een RCT te volgen, zoals het definiëren van een interventie- en controlegroep en het minimaliseren van bias. In tegenstelling tot bij een echte RCT vindt echter geen randomisatie plaats.

- De studie baseerde zich op gegevens verzameld tussen 2006 en 2019 bij 29 648 ouderen (gemiddeld 78 jaar, 98% mannen) die verbleven in een woonzorgcentrum voor veteranen.
- De studie definieerde **blootstelling** als het starten van een nieuwe antihypertensieve medicatieklasse. Zowel bewoners bij wie een antihypertensivum nieuw gestart werd (geen enkel antihypertensivum gekregen in de voorbije 4 weken) als bewoners bij wie een nieuw antihypertensivum uit een andere medicatieklasse toegevoegd werd, werden tot de exposure groep gerekend. Bewoners die een antihypertensivum opstartten dat tot dezelfde klasse behoorde, werden niet in de studie opgenomen.
- De **controlegroep** bestond uit gematchte bewoners bij wie geen nieuw antihypertensivum opgestart werd.
- Er werd propensity score (PS)-matching toegepast om te corrigeren voor verschillen tussen de twee groepen. Er werd rekening gehouden met meer dan 50 basisvariabelen, zoals leeftijd en geslacht, bloeddrukwaarden, medicatiegebruik en diverse andere risicofactoren voor vallen en fracturen.
- **Primair eindpunt** was het optreden van fracturen (zoals heup-, bekken-, of armfracturen) binnen 30 dagen na het starten van een (bijkomende) antihypertensieve medicatieklasse. **Andere val-gerelateerde uitkomsten** waren: ernstige valincidenten die ziekenhuisopname vereisten en syncope.
- Er gebeurden ook analyses voor bepaalde **subgroepen**, zoals bewoners met dementie, bij

verschillende grenswaarden van bloeddrukwaarden (systolisch $< \text{en} \geq 140$ mm Hg, diastolisch $< \text{en} \geq 80$ mm Hg), en al dan niet behandeling met antihypertensiva in de 4 weken voorafgaand aan de blootstelling.

Resultaten in het kort

- De incidentie van **fracturen** binnen 30 dagen na het starten van een (bijkomende) antihypertensieve medicatieklasse (blootgestelde groep) bedroeg 5,4 per 100 persoonsjaren, tegenover 2,2 in de controlegroep. Dit komt overeen met een statistisch significante **hazard ratio** (HR) van **2,42** (95%-BI van 1,43 tot 4,08).
- In de blootgestelde groep was er eveneens een statistisch significant hoger risico op **ernstige valincidenten die ziekenhuisopname of spoedeisende hulp vereisten** (HR = 1,80) en op **syncope** (HR = 1,69) dan in de controlegroep.
- **Subgroepanalyses** vonden een hogere hazard ratio voor fracturen bij bewoners met dementie, bij een systolische bloeddruk van ≥ 140 mm Hg, bij een diastolische bloeddruk van ≥ 80 mm Hg, en bij bewoners die geen antihypertensiva namen in de 4 weken voorafgaand aan de datum van blootstelling. De verschillen tussen de subgroepen (wel versus geen dementie; bloeddruk $\geq 140/80$ versus $< 140/80$; wel of geen antihypertensiva in de weken voorafgaand aan blootstelling) waren niet statistisch significant, zodat de bevindingen gewoon toeval kunnen zijn.

Beperkingen van de studie

- De studiepopulatie bestaat bijna uitsluitend uit mannelijke veteranen. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten naar andere populaties, vooral omdat de incidentie van bepaalde fracturen, zoals heupfracturen, verschilt tussen mannen en vrouwen. Vrouwen lopen bijvoorbeeld een groter risico op heupfracturen, wat de hypothese doet rijzen dat de hazard ratio (HR) in een onderzoek specifiek onder vrouwen mogelijk nog hoger zou uitvallen.
- De studie had onvoldoende power om te onderzoeken of het risico op fracturen verschilt naargelang het type antihypertensivum. Evenmin onderzocht ze de impact van dosisverhoging op het fractuurrisico.
- Het betreft een retrospectieve studie op basis van gegevens die niet specifiek werden verzameld met het oog op de onderzoeksvraag. Daarnaast weerspiegelen voorschrijfgegevens niet altijd het daadwerkelijke gebruik van de medicatie.

Commentaar van het BCFI

- De studie vond een **meer dan tweevoudige toename van het risico van fracturen bij bewoners van woonzorgcentra die een (nieuw) antihypertensivum startten**. Bij bewoners met hogere bloeddrukwaarden en bij bewoners met dementie is dit risico mogelijk nog hoger: de onderzoekers verklaren dit als volgt.
 - Het mogelijke (op eerste zicht tegenstrijdige) **verband tussen een hoger fractuurrisico en een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk** kan worden verklaard door twee factoren. Ten eerste wijst eerder onderzoek erop dat orthostatische hypotensie vaker voorkomt bij personen met een verhoogde bloeddruk. Ten tweede spelen bij mensen met hypertensie bijkomende factoren, zoals een verhoogde weerstand in de bloedvaten of verstoringen in het autonome zenuwstelsel, een rol bij het minder goed aanpassen van het lichaam aan veranderingen in houding.
 - Patiënten met **dementie** hebben een verhoogd risico op vallen en fracturen door een combinatie van factoren, zoals cognitieve stoornissen, loopafwijkingen en het gebruik van andere geneesmiddelen die het valrisico vergroten (bijvoorbeeld benzodiazepines). Dat risico kan in deze populatie nog verder worden versterkt tijdens de start van antihypertensiva, omdat patiënten met dementie symptomen zoals duizeligheid, die verband houden met orthostatische hypotensie en vallen, minder goed kunnen rapporteren.
- De onderzoekers stellen dat het nut van behandeling van hoge bloeddruk bij ouderen in woonzorgcentra **individueel** moet worden beoordeeld, rekening houdend met hun gezondheidstoestand en levensverwachting, **waarbij de risico's van vallen en fracturen zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de cardiovasculaire winst**. Bij starten van antihypertensieve

medicatie in deze kwetsbare populatie is voorzichtigheid en bijkomende monitoring aangeraden.¹ Fracturen, zoals heupfracturen, kunnen leiden tot ernstige complicaties, ziekenhuisopnames, langdurige revalidatie en een verhoogde mortaliteit bij ouderen.³ De financiële impact van fracturen op het zorgsysteem kan aanzienlijk zijn, vooral bij een vergrijzende bevolking.³

- Ons zusterblad *Minerva*² besprak recent een prospectieve cohortstudie die de bevindingen van de hier besproken studie versterkt. Minerva's besluit over de studie is: *“Deze methodologisch goed uitgevoerde prospectieve cohortstudie toont een significante toename van acuut nierfalen en valaccidenten gedurende de eerste 30 dagen na het opstarten van antihypertensiva bij 65-plussers met hoge zorgnood. Bovendien tonen de resultaten ook een significante toename in aantal fracturen na vallen bij kwetsbare oudere personen in dezelfde periode.”*
- In de **Belgische richtlijn ‘Hypertensie’**⁴ wordt aanbevolen om bij ouderen voorzichtig te zijn met antihypertensieve medicatie. De voordelen van medicatie moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's, zoals valincidenten. De richtlijn benadrukt ook dat bepaalde medicijnen zoals diuretica en bètablokkers orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.
- De **Belgische richtlijn ‘Valpreventie bij thuiswonende ouderen’**³ benadrukt het belang van medicatiebeheer als een strategie om valrisico's te verminderen. Er worden adviezen gegeven om orthostatische hypotensie te verminderen of vermijden (bv. de tijd nemen vooraleer recht op te staan vanuit liggende of zittende houding).
- De **BCFI-e-learning ‘Geneesmiddelen en valrisico’** leert de geneesmiddelen (onder andere antihypertensiva) en ongewenste effecten (onder andere orthostatische hypotensie) herkennen die een val kunnen veroorzaken. Zie ook de samenvatting in onze toolbox.

Bronnen

1 Dave CV, Li Y, Steinman MA, et al. Antihypertensive Medication and Fracture Risk in Older Veterans Health Administration Nursing Home Residents. *JAMA Intern Med.* 2024;184(6):661–669. doi:10.1001/jamainternmed.2024.0507.

2 Minerva (P. De Cort). Meer ongewenste effecten te verwachten na het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden? *Minerva* 2024;23(6) 131-4. Via website Minerva [Bespreking van : Jodicke AM, Tan EH, Robinson DE, et al. Risk of adverse events following the initiation of antihypertensives in older people with complex health needs: a self-controlled case series in the UK. *Age Aging* 2023;52:afad177. doi: 10.1093/ageing/afad177]

3 Milisen K, Leysen G et al. (Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen), gepubliceerd door WOREL. Valpreventie bij thuiswonende ouderen. Via ebpracticenet: <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1240> (Bijgewerkt door producent: 08/09/2017).

4 Domus Medica/SSMG. Hypertensie. Via ebpracticenet: <https://ebpnet.be/nl/ebsources/447> (Bijgewerkt door producent: 17/09/2009).

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2025

Terug op de markt

- varenicline (Champix® 🚬): stoppen met roken

Terugbetalingen

- deferipron (Ferriprox® ▼)
- ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)

Stopzettingen van commercialisatie

- chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

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

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 20 juni 2025 aangepast.

Terug op de markt

varenicline (Champix® 🚬)

Varenicline (Champix®), gebruikt bij het **stoppen met roken**, is **terug op de markt**. Het middel werd van de markt gehaald in 2021 nadat in bepaalde loten sporen van onzuiverheden (nitrosamines) werden aangetroffen (zie Folia augustus 2021). In februari 2025 gaf het Committee for Medical Products for Human Use van het EMA een positief advies over de wijziging van het productieproces om te zorgen dat de nitrosamineconcentratie onder de aanvaardbare drempelwaarde blijft (zie CHMP-februari 2025-Champix).

Varenicline is effectiever om te stoppen met roken dan bupropion of nicotinesubstitutie (zie 10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid).

Voor het veiligheidsprofiel, zie 10.5.2.3. Varenicline.

De terugbetalingsvoorwaarden veranderen niet: terugbetaling in c¹ voor een volledige behandelcyclus (1 startverpakking en 1 onderhoudsverpakking) bij volwassenen, in combinatie met ondersteunende gedragstherapie. De terugbetaling wordt toegestaan voor maximaal 3 rookstop pogingen over een periode van 5 jaar (zie formulier en voorwaarden).

Dosering: 0,5 mg 1x/dag gedurende 3 dagen, nadien 0,5 mg 2x/dag gedurende de volgende 4 dagen, nadien 1 mg 2x/dag.

Kostprijs :

- Startbehandeling 25 (11 + 14) tabletten: € 33,23
- Onderhoudsbehandeling 140 tabletten: € 150,93

Terugbetalingen

deferipron (Ferriprox® ▼)

Deferipron, een ijzerchelator, wordt nu **zonder voorwaarden terugbetaald in a** bij de behandeling van

thalassemie major.

Voordien was de goedkeuring van de adviserend arts nodig voor terugbetaling bij thalassemie major met contra-indicatie voor deferoxamine.

De SKP verduidelijkt in de indicaties dat deferipron kan worden toegediend bij thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of ongeschikt is, of in combinatie met de huidige behandeling in dringende gevallen als de ijzerstapeling levensbedreigend is.¹

Kostprijs: € 186,08 en € 193,37, terugbetaald in a (situatie op 1 juni 2025)

ivermectine oraal (Ivermectin Substipharm®)

De specialiteit **Ivermectin Substipharm® voor oraal gebruik bij de behandeling van scabiës wordt nu terugbetaald in b¹** gedurende 1 maand bij patiënten met gewone scabiës of *crusted scabies*, of bij personen die nauw contact hebben met iemand bij wie scabiës werd vastgesteld. De terugbetaling kan één keer worden vernieuwd.

Voor de huidige plaatsbepaling van de verschillende behandelingen bij scabiës, zie 15.1.6. Middelen tegen scabies (schurft).¹

Het advies van BAPCOC over de behandeling van scabiës wordt momenteel herzien, en de richtlijn van WOREL is gewijzigd. Daarover zal zeer binnenkort een Folia-artikel verschijnen.

Dosering: zie Ivermectine oraal.

Kostprijs: € 28,01 voor 4 tabletten, terugbetaald in b¹ op 1 juni 2025 (zie formulier en voorwaarden)

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.

chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik (Pixidin®)

Chloorhexidine voor orofaryngaal gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er is geen bewijs van de werkzaamheid van lokale antiseptische of antibiotische behandelingen bij orofaryngale aandoeningen.

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

deferipron

1. Ferriprox®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 27 mei 2025

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.