

GORDELROOSVACCIN VOOR OUDEREN?

8 september 2020

Anton J.F.A. Kerst, Leo M.L. Stolk

De Gezondheidsraad adviseert een nieuw recombinant gordelroosvaccin Shingrix® op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor de preventie van postherpetische neuralgie bij volwassenen van 60 jaar. Zij oordeelt daarmee dat er voor ouderen een gunstige balans is tussen werkzaamheid en bijwerkingen van het vaccin. De Gezondheidsraad maakt daarbij het voorbehoud dat het vaccin kosteneffectief moet zijn. Met de prijs die in de berekeningen van de kosteneffectiviteit is meegenomen, is dit echter niet het geval. Daarom wordt grootschalige vaccinatie van ouderen met Shingrix nog niet wenselijk geacht. Er is beperkt onderzoek gedaan naar de toepassing van dit vaccin bij immungecompromitteerde patiënten, die er mogelijk het meest baat bij zouden kunnen hebben.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Bij een klein deel van de patiënten met gordelroos ontstaat langer durende of blijvende postherpetische neuralgie.**
- **De Gezondheidsraad heeft een positief advies gegeven voor opname van gordelroosvaccinatie voor 60-jarigen in het Rijksvaccinatieprogramma. Echter preventie middels het vaccinatieprogramma is een ingrijpende en kostbare interventie voor dit beperkte klinische probleem.**
- **Toepassing van het vaccin bij immungecompromitteerde patiënten, die daar in verhouding het meeste baat bij hebben, lijkt aan te bevelen, hoewel het vaccin voor deze groep beperkt is onderzocht.**
- **Inmiddels is een positief advies gegeven voor verruiming van de indicatie van het vaccin met de groep volwassenen boven de 18 jaar met een verhoogd risico op herpes zoster. Dit is bij verschijnen van dit artikel nog niet opgenomen in de registratietekst.**

Advies over opname in Rijksvaccinatieprogramma

In 2019 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om een gordelroosvaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor mensen van 60 jaar. Ook mensen die

op het moment van invoering al ouder zijn dan 60 jaar zouden in aanmerking komen voor vaccinatie. Het advies kwam tot stand na toetsing aan criteria die door de Gezondheidsraad zijn opgesteld om te beoordelen of een vaccinatie geschikt is voor opname in het Rijksvaccinatieprogramma. Het gaat daarbij onder meer over werkzaamheid en bijwerkingen van een vaccin, de ziektelast wanneer de vaccinatie niet wordt uitgevoerd en de kosteneffectiviteit.

Eerder advies

In 2016 adviseerde de Gezondheidsraad nog negatief over vaccinatie ter preventie van gordelroos. Dit kwam omdat het destijds beschikbare vaccin bestaande uit levende verzwakte virusdeeltjes (Zostavax®) een beperkte werkzaamheid en beschermingsduur had en onveilig leek voor de belangrijkste risicogroep, namelijk mensen met immuundeficiëntie. Toen er in 2018 een nieuw gordelroosvaccin op de markt kwam, een recombinant glycoproteïne E-vaccin (Shingrix®) zonder levend virus, werd opnieuw advies van de Gezondheidsraad gevraagd, ditmaal gevolgd door een positieve reactie.¹

Wat is gordelroos?

Het varicella-zostervirus (VZV) (ofwel herpes-simplexvirus type 3) veroorzaakt twee verschillende ziekten, waterpokken en gordelroos. Vrijwel alle kinderen maken de primaire infectie met waterpokken (varicella) door. Op latere leeftijd kan het virus reacteren en ontstaat een secundaire infectie: gordelroos (herpes zoster).

Primaire infectie: de waterpokken

Waterpokken wordt gekenmerkt door vesiculaire laesies in verschillende stadia van ontwikkeling, vooral in het gezicht en op de romp, en minder op de ledematen. Waterpokken op kinderleeftijd kan vervelend zijn, maar is vrijwel altijd een onschuldige aandoening. Na infectie blijft het virus latent aanwezig in sensorische ganglia.

I · N · H · O · U · D

Gordelroosvaccin voor ouderen? 97

Benzodiazepinegebruik in Nederland 102

Secundaire infectie: gordelroos

Opleving van het virus wordt meestal voorkomen door het immuunsysteem. Waarschijnlijk is T-cel-gemedieerde immuniteit hierbij het belangrijkste. Vanaf de leeftijd van ongeveer 50 jaar neemt de werking van het immuunsysteem af (immunosenescentie) en neemt de kans op gordelroos toe. Mensen die om een andere reden een gebrekkige of met medicatie onderdrukte (cellulaire) immuunrespons hebben (immuungecompromitteerde volwassenen) hebben een sterk verhoogde kans op gordelroos.

Klachten bij gordelroos

Klachten bij gordelroos worden gekenmerkt door pijnlijke vesiculaire erupties, die zich meestal beperken tot een segmentaal huidgebied (dermatoom) op één zijde van het lichaam. Soms zijn er meerdere dermatomen aangedaan. De blaasjes drogen binnen enkele weken op, maar in ongeveer 1 op de 5 gevallen ontstaat postherpetische neuralgie. Postherpetische neuralgie is continu aanwezige scherpe, brandende pijn die maanden kan aanhouden in het gebied waar eerder de huiduitslag zat. Postherpetische neuralgie is moeilijk te behandelen. Het effect van antivirale middelen op postherpetische neuralgie is twijfelachtig en zij moeten kort na het ontstaan van de klachten worden toegediend. Centraal bij de behandeling staan pijnstillers (zie Achtergrondinformatie).

Criteria advies Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad gebruikt een aantal criteria om te toetsen of een vaccinatie in aanmerking zou moeten komen voor opname in het Rijksvaccinatieprogramma. De toetsing van de gordelroosvaccinatie aan deze criteria wordt hieronder besproken.¹

Ernst en omvang van de ziektelast

De totale ziektelast als gevolg van gordelroos is relatief laag vergeleken met andere infectieziekten, onder meer vanwege de lage sterfttekans. Het jaarlijkse verlies aan gezonde levensjaren als gevolg van gordelroos wordt voor Nederland geschat op 942 DALY's ('disability-adjusted life years'), terwijl bijvoorbeeld dit verlies door pneumokokkenziekte op 37.233 DALY's en door influenza op 7.941 DALY's wordt geschat. Het Nivel (Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg) geeft voor de jaarlijkse incidentie (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1471>) van gordelroos 520 per 100.000 personen aan.¹ De incidentie neemt sterk toe vanaf een leeftijd van 50 jaar door verminderde cellulaire immuniteit. Bij 60- tot 64-jarigen is de incidentie 800 per 100.000, bij 70- tot 74-jarigen ongeveer 1.100 per 100.000 en bij 80- tot 84-jarigen 1.400 per 100.000. Een Nederlands observationeel onderzoek bericht over de incidentie van postherpetische neuralgie. Van de 661 patiënten ouder dan 50 jaar met gordelroos heeft 19% na een maand nog pijnklachten (gedefinieerd als een score van meer dan 3 op een 10-puntsschaal), en na 3 maanden nog 7%. Patiënten ouder dan 60 jaar hebben een grotere kans op ernstige pijnklachten.²

Werkzaamheid van de vaccinatie

De werkzaamheid van het recombinant vaccin tegen gordelroos werd onderzocht in twee studies met 29.311 relatief gezonde deelnemers, respectievelijk ouder dan 50 jaar en ouder dan 70 jaar. De effectiviteit was gedefinieerd als $(1-RR) \times 100\%$, waarbij RR de ratio is van de incidentie van gordelroos bij gordelroosvaccinatie en de incidentie van gordelroos bij placebo. De gecombineerde effectiviteit uit de twee onderzoeken was 91,3% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 86,8 tot 94,5) bij mensen ouder dan 70 jaar na een studieduur van bijna 4 jaar.³ Bij ouderen van 50 tot 60 jaar en van 60 tot 70 jaar was de effectiviteit respectievelijk 96,6% (95%BI 89,6 tot 99,3) en 97,4% (95%BI 90,1 tot 99,7).⁴ De effectiviteit bij mensen ouder dan 70 jaar nam niet af bij hogere leeftijd: 91,3% (70-79 jaar) en 91,4% (> 80 jaar). De effectiviteit nam beperkt af in de tijd na vaccinatie tot 87,9% in het vierde jaar.³

De effectiviteit van het vaccin bij de preventie van postherpetische neuralgie bij deelnemers ouder dan 50 jaar was 91,2% (95%BI 75,9 tot 97,7%) en bij deelnemers ouder dan 70 jaar 88,8% (95%BI 68,7 tot 97,1%).³

Er is beperkt onderzoek beschikbaar over vaccinatie van immuungecompromitteerde volwassenen (zie Achtergrondinformatie). De Gezondheidsraad acht het vaccin, dat geen levend virus bevat, veilig voor deze categorie patiënten.¹

Bijwerkingen van de vaccinatie

In de onderzoeken naar de werkzaamheid van het gordelroosvaccin, was bij de deelnemers in de gevaccineerde groep niet vaker dan in de controlegroep sprake van ernstige bijwerkingen, immuunstoornissen of overlijden. Kortdurende reacties, zowel lokale ontstekingsreacties als systemische bijwerkingen zoals hoofdpijn, spierpijn, koorts en vermoeidheid, waren frequenter bij gevaccineerden. 17% van de gevaccineerden had, gedurende ten hoogste enkele dagen, bijwerkingen die het dagelijks functioneren belemmerden.⁴

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

95,6% van de deelnemers in de gevaccineerde groep kwam terug voor de tweede dosis, hetgeen volgens de Gezondheidsraad suggereert dat zij de bijwerkingen acceptabel vonden. De gezondheidswinst weegt naar de mening van de Gezondheidsraad op tegen de bijwerkingen. Dat geldt volgens de Gezondheidsraad ook voor immuungecompromitteerde ouderen, die wegens hogere kans op gordelroos meer baat zouden kunnen hebben bij vaccinatie.¹

Doelmatigheid van de vaccinatie

Volgens de Gezondheidsraad is vaccinatie tegen gordelroos alleen doelmatig bij een lagere prijs dan de in het rapport genoemde prijs van € 226 voor een volledige vaccinatie. De kosteneffectiviteit voor vaccinatie van ouderen met het nieuwe vaccin is het hoogst voor de leeftijdsgroep tussen de 60 en 70 jaar, maar is met de genoemde prijs ongunstig. Voor preventieve interventies zoals vaccina-

tie wordt uitgegaan van een kosteneffectiviteitsratio van € 20.000 per QALY ('quality-adjusted life year'). De kosteneffectiviteitsratio die het verschil aangeeft tussen de kosten van een interventie en niets doen, gedeeld door het verschil in effecten, ligt rond de € 42.000 per QALY voor de vaccinatie (zie Achtergrondinformatie kosteneffectiviteit). Deze berekening is uitgevoerd met de door de Gezondheidsraad genoemde prijs van € 226 voor een volledige vaccinatie (twee doses). Vaccineren bij 60 jaar voorkomt meer ziektegevallen en heeft een gunstigere kosteneffectiviteitsratio dan vaccineren bij 70 jaar. Dit geldt tenzij uit nieuw onderzoek zou blijken dat na jaren alsnog een revaccinatie nodig is.¹

Implementatie

De groep die volgens de criteria van de Gezondheidsraad voor vaccinatie in aanmerking zou komen, is zeer groot. Er moet nog worden bepaald hoe de vaccinatie zal worden uitgevoerd en bij welke organisatie de uitvoering zal komen te liggen. De gordelroosvaccinatie kan in de tussentijd beschouwd worden als een 'geïndiceerde preventie', bijvoorbeeld voorafgaand aan een behandeling die de immuniteit van een patiënt kan verstoren. Dit zal voorlopig vooral een keuze blijven van goed geïnformeerde individuen en geen grootschalige vaccinatie.¹

Belang van opname in het Rijksvaccinatieprogramma

De Gezondheidsraad adviseert positief over het vaccineren van ouderen via het Rijksvaccinatieprogramma omdat de ziektelast, vooral door de postherpetische neuralgie, als aanzienlijk wordt beoordeeld. Er zijn echter kanttekeningen te plaatsen bij dit advies.

Vaccinatie op dit moment niet kosteneffectief

De kosteneffectiviteit van de vaccinatie zou de gehanteerde referentiewaarde van € 20.000 per QALY niet moeten overschrijden. Dit geldt vooral omdat er geen bedreiging is van de volksgezondheid en het maatschappelijk leven, en er een zeer gering risico is op besmetting van anderen. Of prioriteit moet worden gegeven aan de meest doelmatige groep, volwassenen vanaf 60 jaar, of juist aan de meer vatbare oudere leeftijdsgroepen, is nog onbeslist.

Urgent belang ontbreekt

Omdat er geen urgent volksgezondheidsbelang in het geding is, maar slechts een individueel belang, ligt overheidssteun niet voor de hand. De nieuwe gordelroosvaccinatie zou daarom niet in aanmerking moeten komen voor opname in een publiek programma.

Patiënten met immuniteitsproblemen

Het vaccin is beperkt onderzocht voor immuungecompromitteerde volwassenen vanaf 18 jaar, zoals ter voorbereiding voor een nier- of autologe beenmergtransplantatie (zie Achtergrondinformatie). Zeer onlangs (23 juli 2020) heeft de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van het EMA (European Medicines

Agency) een 'positive opinion' gepubliceerd ten aanzien van verruiming van de indicatie. Het vaccin zal ook worden geregistreerd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met een verhoogd risico op herpes zoster. Deze uitbreiding is echter nog niet in de registratietekst opgenomen, en er is nog niet bekend op welke gronden de goedkeuring is verleend.⁵

Number Needed to Vaccinate voor postherpetische neuralgie

Naar analogie van het number needed to treat (NNT, <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1578>), kan ook het number needed to vaccinate (NNV, <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1579>) worden berekend.⁶ De NNV kan worden berekend uit de gecombineerde resultaten van deelnemers ouder dan 50 jaar en deelnemers ouder dan 70 jaar.³ Uit deze cijfers blijkt dat om gedurende 4 jaar één geval van postherpetische neuralgie te voorkomen, het nodig is om 334 mensen ouder dan 50 jaar of 261 mensen ouder dan 70 jaar te vaccineren.

De hoeveelheid gevallen van postherpetische neuralgie die kan worden voorkomen is klein ten opzichte van de totale groep die zou moeten worden gevaccineerd. Dit komt doordat de absolute risicoreductie klein is, ondanks de hoge relatieve risicoreductie van circa 90%. Dit verklaart ook de ongunstige kosteneffectiviteitsratio per QALY, berekend in het rapport van de Gezondheidsraad.¹ Ter vergelijking, het NNV voor geïnactiveerd influenzavaccin bij gezonde volwassenen is 71 volgens een recent Cochrane-review.⁷

Achtergrondinformatie

Vaccins

Er zijn twee vaccins geregistreerd voor de preventie van gordelroos en postherpetische neuralgie, evenals een vaccin voor de preventie van waterpokken. Het gordelroosvaccin versterkt de specifieke T-cel-gemedieerde immuniteit tegen het varicella-zostervirus, waardoor wordt voorkomen dat het virus reëactiveert.⁸

Recombinant vaccin

Het nieuwe recombinant vaccin Shingrix® van GSK bevat varicella-zostervirus-glycoproteïne E-antigeen. Shingrix® is geregistreerd voor: "de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen van 50 jaar of ouder". Deze registratie wordt op korte termijn uitgebreid met volwassenen van 18 jaar en ouder met een verhoogd risico op herpes zoster.⁵ De primaire vaccinatie bestaat uit twee intramusculaire injecties met een tussentijd van 2 tot 6 maanden. Het is nog onbekend of na verloop van tijd een extra vaccinatie nodig is. Het vaccin is geregistreerd in Europa. Het vaccin wordt gereconstitueerd met een 'ASO1_b'-adjuvanssuspensie.⁹ De bedoeling van toevoeging van dit adjuvans is de immunogeniteit van het vaccin te verhogen.¹⁰ De vaccinaties zijn op dit

moment te verkrijgen via specifieke vaccinatiecentra (www.vaccinatiecentrum.nl). Zij hanteren een prijs van € 207,50 per enkele injectie. Het vaccin is ook bij de groothandel te bestellen en via de huisarts toe te dienen. De vergoedingsprijs is € 160,60 per stuk.¹¹

Vaccin met levend verzwakt virus

Zostavax[®] van MSD bevat humaan levend verzwakt varicella-zostervirus. Het is geregistreerd voor: "de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster". De primaire vaccinatie bestaat uit 1 dosis intramusculair of subcutaan toegediend. Het is nog onbekend of na verloop van tijd een extra vaccinatie nodig is. Het vaccin is gecontra-indiceerd voor immuungecompromitteerde patiënten.¹² Het vaccin is geregistreerd in Europa en is in Nederland op recept verkrijgbaar. De vergoedingsprijs is € 136,36 per stuk.¹¹

Waterpokkenvaccin

Er is ook een waterpokkenvaccin van MSD (Provarivax[®]). Dit vaccin is geïndiceerd voor de vaccinatie tegen waterpokken bij personen vanaf 12 maanden. Waterpokkenvaccin bevat levend verzwakt varicella-zostervirus van de Oka/Merck-stam. Het waterpokkenvaccin bevat een veel lagere dosering antigenen dan het gordelroosvaccin dat immers is bedoeld om reactivatie van varicella-zostervirus te voorkomen.¹³

Complicaties van gordelroos

Bij een groot deel van de patiënten met gordelroos verdwijnt de gordelroos na verloop van tijd. De blaasjes drogen meestal binnen 7 tot 10 dagen in. Zolang de blaasjes nog niet zijn ingedroogd, is het blaasjesvocht besmettelijk voor mensen die nog geen waterpokken hebben gehad. De meest voorkomende complicatie is postherpetische neuralgie, pijn die aan blijft houden nadat de blaasjes zijn verdwenen. 4% van de 60- tot 70-jarigen, die gordelroos hebben gehad, houdt langer dan 12 maanden last van pijn. Bij mensen ouder dan 70 jaar is dit 15%. Risicofactoren voor postherpetische neuralgie zijn:

- prodromale pijn
- ernstige acute pijn
- uitgebreide huiduitslag
- hogere leeftijd
- betrokkenheid van de N. ophthalmicus

Andere complicaties zijn een bacteriële huidinfectie (2,3%), oculaire complicaties (1,6%), motorische neuropathie (0,9%), meningitis (0,5%) en gehoorschade (0,2%) bij herpes oticus. Bij herpes zoster ophthalmicus ontstaan blaasjes en roodheid in het verzorgingsgebied van de nervus ophthalmicus, waarbij in 50 tot 60% van de gevallen ook het oog betrokken is. Herpes zoster ophthalmicus of overlijden door gegeneraliseerde herpes zoster zijn zeldzaam. Bij mensen met een gezond immuunsysteem versterkt een gordelroosinfectie de specifieke cellulaire immuniteit en ontstaan geen recidieven meer.¹⁴

Behandeling van postherpetische neuralgie

Centraal bij de behandeling van postherpetische neuralgie staat vermindering van de pijnklachten. De pijn kan in eerste instantie worden behandeld met analgetica volgens de NHG-Standaard Pijn (onderdeel neuropathische pijn). Het advies is geen NSAID's te gebruiken tijdens de infectie omdat dit mogelijk huidcomplicaties kan geven.¹⁵

Zo nodig valt verwijzing naar een pijnpoli te overwegen voor zenuwblokkade.

Antivirale middelen worden voorgeschreven bij gordelroos in het gelaat, ongeacht leeftijd en ernst van de klachten, omdat er in het gelaat een hoger risico bestaat op oogcomplicaties.^{14,15}

Onderzoek bij immuungecompromitteerde patiënten

Naast onderzoek met gezonde personen, is er ook, beperkt, onderzoek gedaan naar vaccinatie met het recombinant vaccin bij immuungecompromitteerde patiënten. In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij hiv-patiënten (n=123) die antiretrovirale therapie ondergingen, werd de immunogeniteit van het recombinant vaccin onderzocht.¹⁶ Uit dit onderzoek bleek dat een driedovoudige dosis van het vaccin de antigeenspecifieke cellulaire en humorale immunerespons bij hiv-patiënten voor minstens een jaar stimuleert. Daarnaast is het recombinant vaccin ook onderzocht bij personen die een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan (n=121).¹⁷ Uit de resultaten van dit gerandomiseerde onderzoek bleek dat het recombinant vaccin voldoende immunogeniteit gaf voor een jaar bescherming. Een driedovoudige dosis was meer immunogeen dan een tweevoudige dosis.

Kosteneffectiviteit

Recent is een Nederlands onderzoek gepubliceerd naar kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen gordelroos. Dit onderzoek concludeert dat de prijs voor volledige vaccinatie maximaal € 109 per serie (twee doses) mag zijn, wil de bij vaccins gebruikelijke kosteneffectiviteitsratio van € 20.000/QALY niet worden overschreden. Hieruit hebben de auteurs afgeleid dat bij de door de Gezondheidsraad gehanteerde vergoedingsprijs (ongeveer € 226 voor twee doses) de vaccinatie een kosteneffectiviteitsratio van € 41.871/QALY heeft.¹⁸ De werkelijke kostprijs blijkt inmiddels nog aanzienlijk hoger te zijn (inkoopprijs € 160,60 per stuk).¹¹

Literatuurreferenties

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen Gordelroos. Advies aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Den Haag: Gezondheidsraad, 15 juli 2019. Publicatienr. 2019/12
2. van Wijck AJM, Aerssens YR. Pain, Itch, Quality of Life, and Costs after Herpes Zoster. *Pain Pract.* 2017;17(6):738-746. doi:10.1111/papr.12518

3. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019-1032. doi:10.1056/NEJMoa1603800
4. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087-2096. doi:10.1056/NEJMoa1501184
5. CHMP Summary of opinion (post-authorisation) Shingrix. 23 July 2020. Via: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/shingrix. Geraadpleegd op 07-08-2020
6. Kerst AJ. Number Needed to Treat (NNT). *Gebu.* 2001;35(10):117-118
7. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD001269. Published 2018 Feb 1. doi:10.1002/14651858.CD001269.pub6
8. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. *Postgrad Med.* 2017;129(6):567-571. doi:10.1080/00325481.2017.1335574
9. Productinformatie Shingrix®. Via: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix. Geraadpleegd op 13-08-2020
10. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(1):19-33. doi:10.1080/21645515.2016.1225635
11. G-Standaard handelsproducten. Via: KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 10-08-2020
12. Productinformatie Zostavax®. Via www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax. Geraadpleegd op 13-08-2020
13. Productinformatie Provarivax®. Via: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Geraadpleegd op 09-06-2020
14. Wichers IM, Opstelten W. NHG-Behandelrichtlijn Gordelroos. Versie 1.0, januari 2019. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/gordelroos#volledige-tekst>. Geraadpleegd op 13-08-2020
15. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, et al. NHG-Standaard Pijn. Versie 2.1, juni 2018. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pijn>. Geraadpleegd op 05-06-2020
16. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015;211(8):1279-1287. doi:10.1093/infdis/jiu606
17. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2014;124(19):2921-2929. doi:10.1182/blood-2014-04-573048
18. de Boer PT, van Lier A, de Melker H, et al. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Med.* 2018;16(1):228. Published 2018 Dec 6. doi:10.1186/s12916-018-1213-5

BENZODIAZEPINEGEBRUIK IN NEDERLAND

10 september 2020 Frans M. Helmerhorst, Marielle A.E. Nieuwhof

Na de opioïden crisis, lijkt er in de Verenigde Staten een probleem te ontstaan met het oneigenlijke gebruik van benzodiazepines. Het gebruik in Nederland wordt al tientallen jaren ontmoedigd, onder meer door heldere richtlijnen gericht op beperkte inzet en kortdurend gebruik en beperkingen in de vergoeding. De laatste jaren daalt het gebruik van de op recept voorgeschreven benzodiazepines. Het deel daarvan dat voor vergoeding in aanmerking komt laat een kleine stijging zien. De huidige cijfers geven geen aanleiding om te verwachten dat er op korte termijn in Nederland sprake zal zijn van een problematische toename in het gebruik van benzodiazepines.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De afgelopen jaren daalt het gebruik van op recept voorgeschreven benzodiazepines met ongeveer 2% per jaar.**
- **Er is op dit moment geen aanleiding om aan te nemen dat het gebruik van benzodiazepines in Nederland zal toenemen, maar aandacht voor beperken en afbouwen van het gebruik blijft nodig.**
- **Beperkingen in de vergoeding en goede naleving van de richtlijnen rondom benzodiazepinegebruik in de eerste lijn lijken effectief.**

Na de opioïden crisis in de VS

In 2017 publiceerden Ge-Bu en Medisch Contact over een oproep van de 'Surgeon General' aan alle artsen in de Verenigde Staten (VS) om actie te ondernemen om de opioïden crisis te stoppen.^{1,2} Inmiddels is ook in Nederland het besef doorgedrongen dat het gebruik van opioïden en met name oxycodon tot gezondheidsschade kan leiden, en meer actie noodzakelijk is.³

In januari 2019 onderzocht een groep specialisten uit Boston of er in de VS ook sprake was van problematisch gebruik van benzodiazepines, mogelijk onopgemerkt door de aandacht voor de opioïden.⁴ Zij zagen onder volwassenen een toenemend aantal aan benzodiazepinegebruik gerelateerde afspraken bij zorgverleners.

Eerdere maatregelen in Nederland

In Nederland zijn in de loop der jaren verschillende maatregelen genomen om het benzodiazepinegebruik te verminderen, waaronder beperking van de vergoeding.⁵ Het aantal gebruikers van, al dan niet voor vergoeding in aanmerking komende, benzodiazepines vertoont vanaf die tijd een lichte afname van ongeveer 2% per jaar.⁶ Ook het aantal verstrekte standaard dagdoseringen is afgelopen jaren gedaald (in 2017 was de daling 2%).⁷

Problemen bij overmatig gebruik

Onder meer in de Nederlandse huisartsenrichtlijn wordt geadviseerd langdurig gebruik te beperken. Een belangrijke

bijwerking die bij het gebruik van benzodiazepines kan ontstaan is bijvoorbeeld sedatie overdag, met bijkomend probleem dat het reactievermogen wordt beïnvloed. Dit verhoogt met name bij ouderen de kans op valincidenten. Een tweede probleem is het ontstaan van fysieke en/of psychische afhankelijkheid (bij een combinatie is sprake van verslaving). De kans hierop neemt toe bij een langere behandelingsduur.⁸

Toename gebruik benzodiazepines in de VS

In een Amerikaanse observationele studie concludeerden de onderzoekers dat het aantal controleafspraken in verband met het gebruik van benzodiazepines in de periode tussen 2003 en 2015 was verdubbeld.⁴ Dit onderzoek werd opgezet omdat er in eerder onderzoek van 1999 tot 2013 een toename was geconstateerd van het aantal patiënten dat stierf aan een overdosis van onder meer een benzodiazepine, van 0,6 naar 3,1 per 100.000 inwoners van de VS.⁹

De tweede studie was een dwarsdoorsnedeonderzoek (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1339>) en maakte gebruik van de resultaten van de 'National Ambulatory Medical Care Survey' (NAMCS), waarin jaarlijks een steekproef wordt genomen van alle bezoeken binnen de algemene ambulante zorg.⁴ Uitkomstmaat was het aantal controleafspraken in verband met een benzodiazepinevoorschrift (genoteerd in de medische status) ten opzichte van de totale hoeveelheid controles in de eerstelijnsgezondheidszorg en bij medische specialisten.

Verdubbeling aantal afspraken in de VS

Uit de resultaten van het dwarsdoorsnedeonderzoek bleek dat het geschatte totale aantal afspraken in verband met benzodiazepinegebruik bijna verdubbelde, van 3,8% in 2003 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 3,2 tot 4,4) naar 7,4% (95%BI 6,4 tot 8,6) in 2015.⁴ Dit was vooral in de groep patiënten ouder dan 65 jaar. In het onderzoek werd gebruik gemaakt van een steekproef van 20.884 afspraken (919 gerelateerd aan benzodiazepinegebruik) in 2003 en 24.273 afspraken (1.672 gerelateerd aan benzodiazepinegebruik) in 2015, uit respectievelijk in totaal 737 miljoen en 841 miljoen afspraken.

Ongeveer 50% van de afspraken werd uitgevoerd door huisartsen. Het aantal benzodiazepinegerelateerde afspraken steeg tussen 2003 en 2015 bij alle voorschrijvers, met uitzondering van de psychiaters. Een stijging van het aantal bezoeken was vooral toe te schrijven aan patiënten met acute rugpijn en chronische pijn, en patiënten die om andere redenen dan gebruikelijk een benzodiazepine kregen voorgeschreven.

Het aantal bezoeken waarbij naast een benzodiazepine ook een ander sedativum werd voorgeschreven, verdubbelde in de periode van 2003 tot en met 2015. Het aantal bezoeken waarbij ook opioïden werden voorgeschreven, verviervoudigde in dezelfde periode.

De onderzoekers gaven een aantal beperkingen van de studie aan. Er waren geen gegevens over dosis, dosisfrequentie, herhalingsrecepten en duur van het voorschrijven, en de reden van voorschrijven was niet altijd goed te achterhalen. De uitkomstmaat van het onderzoek was het

aantal controlebezoeken en niet het aantal patiënten.⁴ In deze cijfers kunnen ook afspraken zijn meegenomen die gingen over afbouwen van het benzodiazepinegebruik.

Gebruik van benzodiazepines in Nederland

Cijfers over het gebruik in Nederland laten een heel ander beeld zien. Deze cijfers zijn niet direct te vergelijken met de cijfers uit de VS, omdat in het Amerikaanse onderzoek het aantal bezoeken werd geteld en niet het aantal recepten of gebruikers. De trend is in Nederland echter duidelijk anders, omdat het gebruik hier niet sterk stijgt. Hieronder staan de gegevens van drie verschillende organisaties, namelijk Zorginstituut Nederland, Stichting Farmaceutische Kengetallen en het Trimbos-instituut. Zorginstituut Nederland verzamelt gebruikscijfers van geneesmiddelen, gebaseerd op de declaratiegegevens voor de extramurale farmaceutische zorg. Dit zijn gegevens over geneesmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen in het kader van de zorgverzekeringswet (basisverzekering). Stichting Farmaceutische Kengetallen verzamelt gebruikscijfers van alle geneesmiddelen die in de apotheek worden verstrekt (dus ook degene die buiten de vergoeding vallen). Het Trimbos-instituut verzamelt gegevens over onder meer het gebruik van verdovende middelen. Meer informatie over deze drie organisaties is terug te vinden in de Achtergrondinformatie.

Gebruik van voor vergoeding in aanmerking komende benzodiazepines

Vanaf 1 januari 2009 staan de benzodiazepines op bijlage 2 van de regeling zorgverzekering. Dit betekent dat er voorwaarden zijn gesteld aan de vergoeding van deze geneesmiddelen. Benzodiazepines worden alleen vergoed bij:

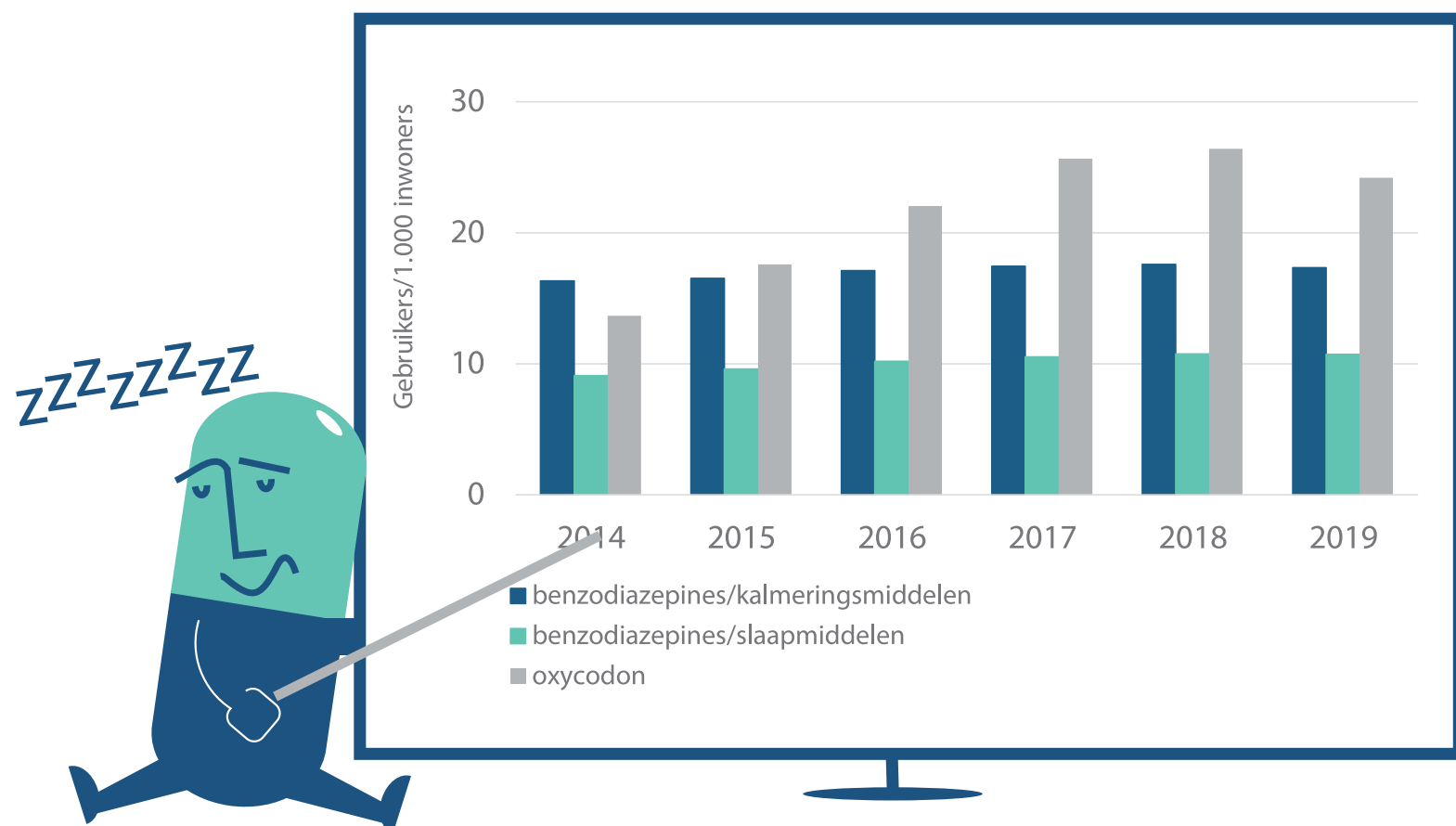
- epilepsie (onderhoudsbehandeling en behandeling van een insult)
- angststoornissen waarbij gebruik van twee verschillende antidepressiva volgens de geldende richtlijnen hebben gefaald
- meervoudige psychiatrische problematiek
- palliatieve sedatie bij terminale zorg

Voor diazepam geldt daarnaast dat het ook vergoed wordt bij niet-ambulante patiënten met therapieresistente spier spasmen door neurologische aandoeningen.⁵

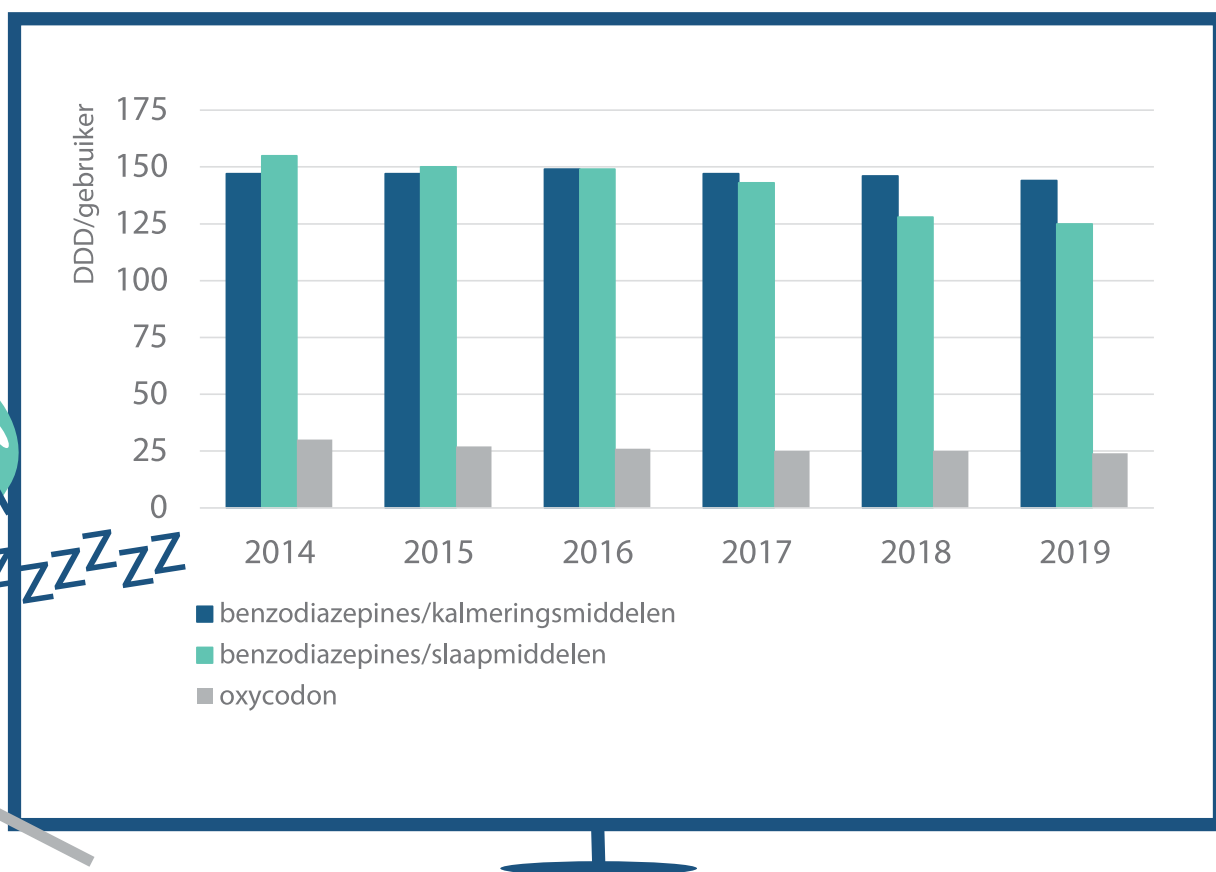
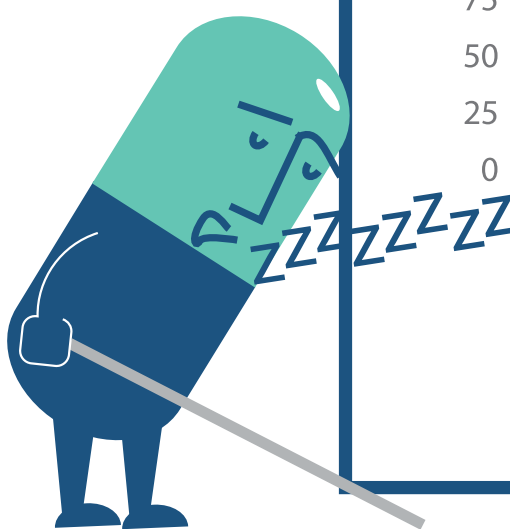
Aantal gebruikers

Uit de cijfers van Zorginstituut Nederland is op te maken dat het gebruik van benzodiazepines, uitgesplitst naar slaapmiddelen en kalmeringsmiddelen, vanaf 2014 tot en met 2019 licht is gestegen. Het aantal gebruikers van kalmeringsmiddelen steeg van 16,3 naar 17,3 per 1.000 inwoners per jaar, het aantal gebruikers van slaapmiddelen van 9,1 naar 10,7 per 1.000 inwoners. Ter vergelijking,

Figuur 1. Aantal benzodiazepine- en oxycodon-gebruikers per jaar per 1.000 inwoners van Nederland (2014-2019)¹⁰



Figuur 2. Gemiddeld aantal DDD/gebruiker van benzodiazepines en oxycodon per jaar (2014-2019)¹⁰



het aantal gebruikers van oxycodon verdubbelde in deze periode van 13,7 naar 24,2 per 1.000 inwoners (figuur 1), ondanks een daling in het laatste jaar. In de GIP-databank van Zorginstituut Nederland zijn alleen cijfers opgenomen van geneesmiddelen die extramuraal door de huisarts of de specialist zijn voorgeschreven en die door de zorgverzekeraar op grond van de Zorgverzekeringswet (basisverzekering) worden vergoed.¹⁰

Omvang van het gebruik per persoon

Het totaal aantal voorgeschreven benzodiazepines dat voor vergoeding in aanmerking komt, uitgedrukt in aantal gestandaardiseerde dagdoseringen (defined daily dose ofwel DDD) daalt vanaf 2014. Wanneer wordt gekeken naar het aantal DDD per gebruiker per jaar blijkt dat benzodiazepines over het algemeen langer of in hogere doseringen worden gebruikt dan in de richtlijnen wordt aanbevolen (figuur 2).^{11,8,12,13,14} De richtlijnen gaan echter uit van kortdurend gebruik, terwijl uit het feit dat deze benzodiazepines worden vergoed, valt af te leiden dat een deel van deze patiënten deze middelen voor een chronische aandoening gebruikt. Omdat in de cijfers geen onderscheid wordt gemaakt naar indicatie, valt geen uitspraak te doen over de hoogte van het gebruik. Ook kan niet worden beoordeeld of deze voorschriften terecht voor vergoeding in aanmerking kwamen.

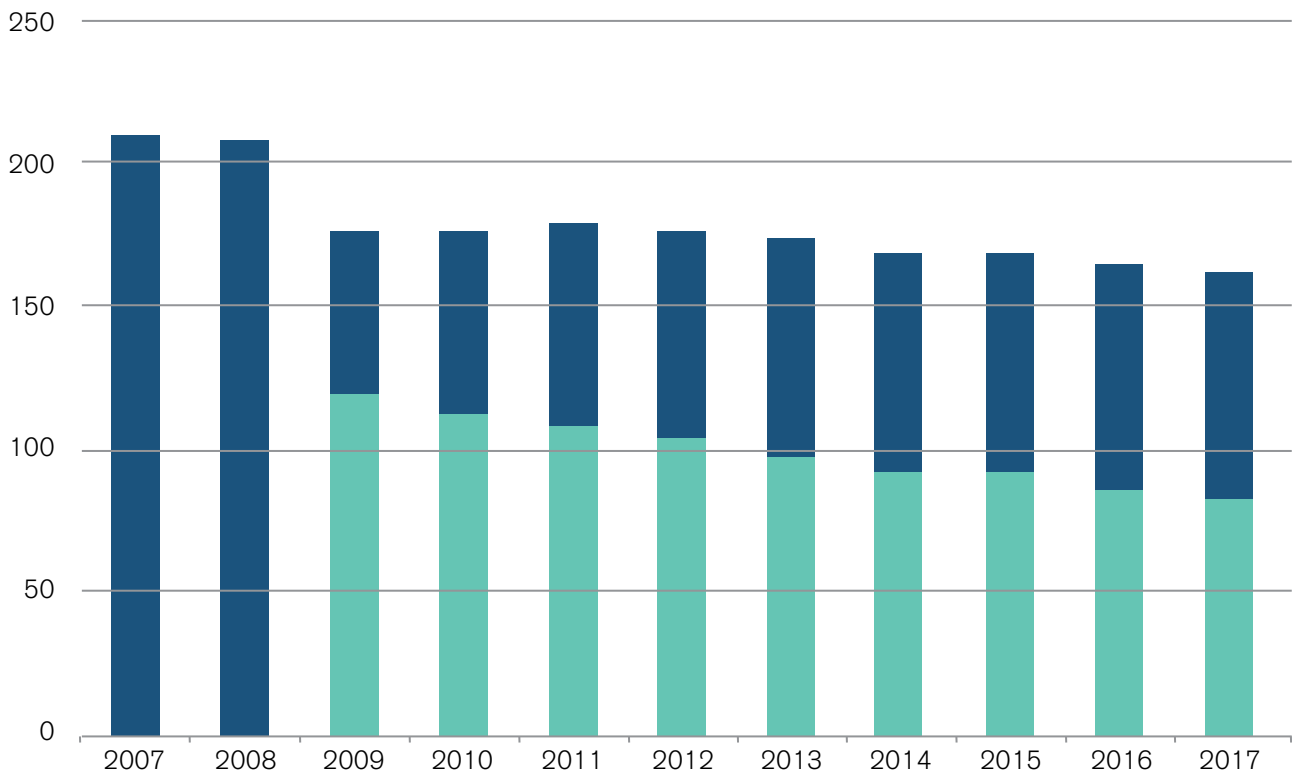
Patiënten gebruikten in de periode 2014 tot en met 2019 gemiddeld ongeveer 150 DDD's per jaar aan

kalmeringsmiddelen en deze hoeveelheid verandert nauwelijks. Het aantal DDD's per persoon daalde voor de slaapmiddelen van 155 in 2014 naar 125 DDD's per persoon in 2019. Dit betekent niet dat er helemaal geen probleem is, er zou een kleine groep patiënten kunnen zijn die steeds meer benzodiazepines gaat gebruiken.

Ter vergelijking worden hier ook de cijfers van oxycodon weergegeven. Oxycodon wordt door meer mensen gebruikt (figuur 1), maar het aantal DDD's per persoon is lager dan bij de benzodiazepines (figuur 2). Per gebruiker worden ongeveer 25 tot 30 DDD's gebruikt, en dit neemt per jaar iets af.¹⁰ Dit lijkt in overeenstemming met de aanbeveling om oxycodon slechts kortdurend voor te schrijven en te gebruiken.¹⁵

Het totale gebruik van op recept verstrekte benzodiazepines

Uit de voorafgaande cijfers blijkt dat het aantal gebruikers van voor vergoeding in aanmerking komende benzodiazepines ongeveer 30 per 1.000 Nederlanders is. Als wordt gekeken naar het totaal aan benzodiazepines dat op recept is verstrekt, is het gebruik hoger, namelijk ongeveer 100 op de 1.000 Nederlanders. Hierbij zijn dus ook de verstrekkingen meegenomen waarbij de patiënt de benzodiazepines zelf moet betalen. Per benzodiazepinegebruiker werden in 2015 ongeveer 30 DDD's per jaar gebruikt.⁷ Dit lijkt overeen te komen met het kortdurende gebruik dat in de diverse standaarden

Figuur 3. Hoeveelheid verstrekte benzodiazepines, al dan niet vergoed, in aantal DDD's (x miljoen)

■ niet vergoed (zelf betaald) ■ wel vergoed (voldoet aan voorwaarde)

(Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen)

wordt aangeraden (zie Achtergrondinformatie).^{11,8,12,13,14} Uit cijfers van de Stichting Farmaceutische Kengetallen blijkt dat het gebruik van benzodiazepines vanaf 2009 is afgenomen. Het totaal aantal per jaar verstrekte DDD's daalde met 15% van 213 miljoen in 2008 tot 181 miljoen in 2009, en nam verder af tot 161,5 miljoen DDD's in 2017 (figuur 3). De bevolking is in diezelfde periode toegenomen (van 16,4 miljoen in 2008 naar 17,1 miljoen in 2017).⁷

Gebruik zonder recept

Uit een tweejaarlijks onderzoek naar gebruik van verslavende middelen van het Trimbos-instituut (zie Achtergrondinformatie) blijkt dat in 2018 3,1% van de bevolking van 18 jaar en ouder (ook) zonder recept één of meerdere keren slaap- of kalmeringsmiddelen uit de benzodiazepinegroep gebruikte. Deze benzodiazepines zijn waarschijnlijk via familie of bekenden of via het illegale circuit verkregen.¹⁶

Overlijden door benzodiazepines

Er zijn geen exacte cijfers bekend over het aantal sterfgevallen dat is veroorzaakt door het gebruik van benzodiazepines. Het Trimbos-instituut geeft aan dat in 2018 in totaal ongeveer 30 personen zijn overleden door het gebruik van benzodiazepines.¹⁶ Het grootste deel van deze gevallen betrof zelfdoding. Het cijfer geeft echter alleen die gevallen waarbij benzodiazepinegebruik als primaire

doodsoorzaak werd vastgesteld. Daarbij zijn bijvoorbeeld valincidenten of verkeersdoden door benzodiazepinegebruik niet meegenomen.

Achtergrondinformatie

Gebruiksgegevens van geneesmiddelen GIP-Databank

De databank van Zorginstituut Nederland is een open gegevensbestand waarin het extramurale gebruik van geneesmiddelen en hulpmiddelen is vastgelegd (www.gipdatabank.nl). GIP staat voor Genees- en hulpmiddelen Informatie Project. Dit gegevensbestand stelt het jaarlijkse gebruik vast van die middelen die door de zorgverzekeraar in het kader van de Zorgverzekeringswet (basisverzekering) zijn vergoed. De geneesmiddelcijfers zijn gebaseerd op de declaratiegegevens voor de farmaceutische zorg en zijn afkomstig van 24 zorgverzekeraars. Het gaat om extramurale voorschriften van huisartsen en medisch specialisten die zijn afgeleverd door openbare apotheken of apotheekhoudende huisartsen.

SFK

Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) verzamelt en analyseert gegevens over het extramurale geneesmiddelengebruik in Nederland (www.sfk.nl). De gegevens zijn afkomstig uit 97% van de openbare apotheken

(15,3 miljoen personen). De databank bevat ook gegevens van geneesmiddelen die wel zijn afgeleverd maar niet worden vergoed vanuit de Zorgverzekeringswet. SFK publiceert periodiek over onderwerpen binnen de farmacie, zoals het jaarlijkse Data & Feiten. Aangesloten apotheken kunnen gebruiksgegevens opvragen bij SFK.

Trimbos-instituut

Het Trimbos-instituut is een kennisinstituut voor alcohol, tabak, drugs en mentale gezondheid (www.trimbos.nl). Het publiceert jaarlijks cijfers over middelengebruik in de National Drug Monitor in samenwerking met het Wetenschappelijk Onderzoek en Documentatiecentrum van het ministerie van Justitie en Veiligheid. Regelmatig worden daar de resultaten van een aanvullende module middelen van de leefstijlmonitor (LSM-A Middelen) aan toegevoegd (www.rivm.nl/leefstijlmonitor/onderzoeksbeschrijvingen-lsm/a-middelen). Dit is een vragenlijstonderzoek, uitgevoerd door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Voor dit onderzoek wordt een maandelijks steekproef gedaan vanuit de Basisregistratie Personen. Deze mensen worden benaderd voor een internetinterview. Non-responders worden nogmaals benaderd voor een telefonisch of voor een persoonlijk interview. Het aantal respondenten per jaar is ongeveer 10.000, de respons is 50 tot 60%. De cijfers worden gecorrigeerd met betrekking tot het verschil in samenstelling van de steekproef ten opzichte van de totale bevolking.

Richtlijnen eerste lijn

In de NHG-richtlijnen worden benzodiazepines bij angstklachten niet aangeraden.¹² Bij slaapproblemen worden benzodiazepines alleen voor kortdurend gebruik (2 tot 4 weken) geadviseerd bij hoge lijdensdruk bij acute en voorbijgaande problematiek.⁸ Bij depressie wordt geadviseerd eventueel een benzodiazepine voor te schrijven in de opstartfase van antidepressiva bij patiënten met ernstige onrust of angst.¹¹

Richtlijnen tweede lijn

In de multidisciplinaire richtlijn over angststoornissen worden benzodiazepines alleen aangeraden bij paniekstoornissen (als stap 5), bij sociale angststoornis (als stap 3), bij een gegeneraliseerde angststoornis, en bij subtypen (incidenteel gebruik). De multidisciplinaire richtlijn depressie vermeldt dat monotherapie met benzodiazepines ongewenst is.¹³ Alleen in het begin van de behandeling met antidepressiva kunnen bij angst- en slaapproblemen benzodiazepines worden toegevoegd. In de richtlijn wordt geadviseerd het gebruik na 4 tot 6 weken af te bouwen.¹⁴

Benzodiazepines op de markt in Nederland Slaapmiddelen

Flunitrazepam (merkloos), flurazepam (merkloos), lormetazepam (merkloos), nitrazepam (merkloos), temazepam (Normison[®], merkloos), midazolam (Dormicum[®], merkloos), brotizolam (Lendormin[®]), loprazolam (Dormonoc[®]).

Kalmeringsmiddelen

Alprazolam (Xanax[®], merkloos), bromazepam (merkloos), clobazam (Frisium[®], merkloos), clorazepinezuur (di-k-zout)

(Tranxène[®]), diazepam (Stesolid[®], merkloos), oxazepam (Seresta[®], merkloos). Chloordiazepoxide is in de cijfers meegenomen, maar is op dit moment slechts als grondstof voor apotheekbereidingen te verkrijgen.

Literatuurreferenties

1. Helmerhorst FM. Overmatig gebruik van opioïden. *Gebu*. 2017;51(10):84-85
2. van Bommel J. Oxycodon een nieuwe heroïneplaag. *Medisch Contact* 2017;46:20-23
3. Broersen S. Actie tegen massaal opiatengebruik. *Medisch Contact*, nieuwsbericht 13 februari 2019. Via: www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/actie-tegen-massaal-opiatengebruik.htm. Geraadpleegd op 20-05-2020
4. Agarwal SD, Landon BE. Patterns in Outpatient Benzodiazepine Prescribing in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e187399. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7399
5. Ministerie van VWS. Bijlage 2 van Regeling zorgverzekering. Via: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0018715>. Geraadpleegd op 20-07-2020
6. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Gebruik benzodiazepines daalt gestaag, maar traag. *Pharm Weekbl* 2016;151(46). Via: www.sfk.nl/publicaties/PW/2016/gebruik-benzodiazepines-daalt-gestaag-maar-traag. Geraadpleegd op 18-8-2020
7. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Gebruik benzodiazepines vorig jaar verder afgenomen. *Pharm Weekbl* 2018;153(3). Via: www.sfk.nl/publicaties/PW/2018/gebruik-benzodiazepines-vorig-jaar-verder-afgenomen. Geraadpleegd op 18-08-2020
8. Gorgels W, Knuistingh Neven A, Lucassen PL, et al. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen, versie 3.0. Juli 2014. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/slaapproblemen-en-slaapmiddelen>. Geraadpleegd op 18-08-2020
9. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):686-8. doi: 10.2105/AJPH.2016.303061
10. Zorginstituut Nederland. GIP-databank. Via www.gipdatabank.nl. Geraadpleegd op 23-04-2020
11. NHG-werkgroep Depressie. NHG-Standaard Depressie, versie 3.1. Mei 2019. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>. Geraadpleegd 18-8-2020
12. NHG-werkgroep Angst. NHG-Standaard Angst, versie 3.1. Mei 2019. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/angst>. Geraadpleegd op 18-08-2020
13. Spijker J, Bockting CL, Meeuwissen JA, et al. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut, 2013. Via: www.ggzrichtlijnen.nl. Geraadpleegd op 28-04-2020
14. van Balkom AL, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, et al. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis. Utrecht: Trimbos-instituut, 2013. Via: www.ggzrichtlijnen.nl. Geraadpleegd op 28-04-2020
15. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, et al. NHG-Standaard Pijn, versie 2.2. Juni 2018. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pijn>. Geraadpleegd op 18-08-2020
16. Van Laar MW, Cruts AAN, Van Miltenburg CJA. Nationale Drug Monitor – Jaarbericht 2019. Utrecht: Trimbos-instituut, 2019. Via: <https://www.trimbos.nl/docs/2611d773-620a-45af-a9e5-c27a7e6688e4.pdf>. Geraadpleegd op 18-08-2020

DE VOLGENDE GEACCREDITEERDE CME-TOETSEN ZIJN BESCHIKBAAR:

CME-toets	link	editie
Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen	volgt	2020;54(8):89-95
Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269902	2020;54(5):45-51
Antidepressiva als slaapmedicatie?	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269488	2019;53(11-12):102-105
Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722	2019;53(8):69-73
Gezondheidsapps voor natuurlijke anticonceptie: oude wijn in nieuwe zakken	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672	2019;53(6-7):61-65
Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie?	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572	2019;53(5):54-60
Ribociclib bij borstkanker	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415	2019;53(3):25-31
Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061	2019;53(1):1-11
Foamverband bij chronisch complexe wonden	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022	2018;52(11-12):97-102
Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809	2018;52(10):81-88
Recent onderzoek naar Rivaroxaban	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525	2018;52(7-8):57-59

Het Geneesmiddelenbulletin biedt geaccrediteerde CME-toetsen bij artikelen in samenwerking met het NTVG.

- Geaccrediteerde toetsvragen bij artikelen
- Voor artsen en apothekers.
- Nascholen wanneer u dat wilt
- Automatische deelnameverwerking (GAIA/PE-online)

Zie <https://www.ge-bu.nl/over-gebu/nascholing>



**DOWNLOAD
APP!**



Android



iOS

**Ge-Bu heeft een
NIEUW TELEFOONNUMMER
030 - 727 17 17**



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw M Nieuwhof, apotheker/redacteur |
dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | dr S van den Bogert, apotheker/redacteur |
mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist - vasculair
geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io |
mw dr F van Stiphout, internist io (ouderengeneeskunde)/klinisch farmacoloog io.

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 - 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629