

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL
2026****VOOR U GELEZEN****RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de openbare apotheken in 2024**

Het RIZIV publiceert jaarlijks een top 25 van de werkzame bestanddelen afgeleverd in de openbare apotheken op basis van hun kosten. Hun laatste top 25 gaat over het jaar 2024. We geven een korte analyse.

NIUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**Nieuwe sterktes**

- mirikizumab 200 mg (Omvoh®)

Nieuwe formuleringen

- formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)
- semaglutide oraal (Rybelsus®)

Terugbetalingsmodaliteiten

- sofosbuvir + velpatasvir granulaat (Epclusa®)

Stopzettingen van commercialisatie

- ethanol + propanol (Softa-Man®)
- fluoride voor systemisch gebruik (Z-Fluor®)

GENEESMIDDELENBEWAKING**Risico van hyponatriëmie door SSRI's en venlafaxine**

Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de antidepressiva die behoren tot de SSRI's en SNRI's. Wanneer en bij welke patiëntengroepen is het risico het grootst? Een grootschalig observationeel onderzoek bij nieuwe gebruikers zocht dit uit.> Ontdek de resultaten

Voor u gelezen

RIZIV top 25: grootste geneesmiddelen uitgaven in de openbare apotheken in 2024

Het RIZIV publiceert jaarlijks een top 25 van de werkzame bestanddelen afgeleverd in de openbare apotheken op basis van hun kosten. Hun laatste top 25 gaat over het jaar 2024. Het RIZIV publiceerde ook het MORSE-rapport over hun uitgaven in 2024 voor geneesmiddelen afgeleverd in openbare apotheken én ziekenhuizen. We geven een korte analyse.

Kernboodschappen

- De RIZIV-uitgaven voor de top 25 van de werkzame bestanddelen afgeleverd in de openbare apotheken neemt elk jaar toe. In 2024 bedroegen de uitgaven ongeveer 1,26 miljard euro.
- Apixaban staat voor de derde keer op rij op de 1ste plaats. Ook 2 andere DOAC's (edoxaban en rivaroxaban) staan bovenaan in de top 25.
- De vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe staat voor het tweede jaar in de top 25 en kent een opvallende stijging: van plaats 23 in 2023 naar plaats 12 in 2024.
- De top 25 bevat een aantal (heel) dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt. Dit aandeel dure geneesmiddelen, gestart door de specialist, neemt steeds toe.
- Het MORSE-rapport voor 2024 toont dat de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen nog sterker stijgen in de ziekenhuissector dan in de openbare apotheken, vooral door zogenaamde *geneesmiddelen onder contract*.
- **Conclusie van het BCFI:** Het is voor de overheid een uitdaging om de geneesmiddelenkosten onder controle te houden. Er moet blijvend ingezet worden op rationeel voorschrijven: dit 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. Bij de sterke stijging in het gebruik van de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe moet de kanttekening worden gemaakt dat er voor deze associatie geen bewijzen zijn van een meerwaarde op harde eindpunten ten opzichte van een statine alleen. Voor simvastatine + ezetimibe is er beperkte meerwaarde op de cardiovasculaire morbiditeit ten opzichte van een statine alleen, maar geen winst in cardiovasculaire en totale mortaliteit.

Het RIZIV publiceert jaarlijks de **top 25 van werkzame bestanddelen** afgeleverd in de openbare apotheken op basis van hun kosten. Hun laatste top 25 gaat over het jaar 2024.¹

- Totaal van de RIZIV-uitgaven voor deze top 25: **ongeveer 1,26 miljard euro**. Deze totaal kost neemt elk jaar toe (stijging met ongeveer 10% t.o.v. 2023, met ongeveer 22% t.o.v. 2022 en met ongeveer 31% t.o.v. 2021).
- De top 25 is goed voor 35% van de totale RIZIV-uitgaven voor de ruim 700 terugbetaalde werkzame bestanddelen in de ambulante sector (totale RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in openbare apotheken in 2024: ongeveer 3,6 miljard euro). [NB: de hier vermelde bedragen houden geen rekening met eventuele compensaties die het RIZIV krijgt van de firma's voor zogenaamde *geneesmiddelen onder contract* (zie verder)]
- De top 25 is goed voor ongeveer 18% van het behandelingsvolume (in DDD of Defined Daily Dose).

Commentaren van het BCFI bij de top 25

De top 25 van het RIZIV gaat enkel over geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken. De (sterk toenemende) groep dure geneesmiddelen afgeleverd in ziekenhuismilieus zijn dus niet inbegrepen. 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.

Apixaban staat voor de derde keer op rij op de 1^{ste} plaats. Met edoxaban op de 4^{de} plaats en rivaroxaban op de 9^{de} plaats staan er ook in 2024 drie DOAC's bovenaan in de top 25. Volgens het RIZIV maken DOAC's 80% van de verbruikte anticoagulantia uit, tegenover slechts 5% voor de vitamine K-antagonisten (berekend op basis van het aantal DDD's). Dat DOAC's verkozen worden boven vitamine K-antagonisten komt overeen met de richtlijnen voor preventie van arteriële trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie en voor de behandeling van diepe veneuze trombo-embolie en longembolie (na de initiële behandelingsfase): zij stellen dat DOAC's en vitamine K-antagonisten even werkzaam zijn maar verkiezen DOAC's omwille van hun gebruiksgemak en lager bloedingsrisico (zie ook Plaatsbepaling in Repertorium 2.1.2.).

NB: Samengeteld werd in 2024 voor ongeveer 243 miljoen euro terugbetaald aan deze 3 DOAC's, voor ongeveer 370 000 patiënten. Dit betekent een toename van 26 000 patiënten ten opzichte van 2023, zonder stijging van het budget. Voor rivaroxaban zijn de RIZIV-uitgaven ten opzichte van 2023 gedaald, mogelijk te wijten aan de generieken die in 2024 op de markt kwamen en de stopzetting van de terugbetaling van Xarelto® 10, 15 en 20 mg (zie Folia augustus 2024).

De **vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe** staat voor het tweede jaar op rij in de top 25 en kent een opvallende stijging: van plaats 23 in 2023 naar plaats 12 in 2024. De associatie werd in 2024 voor ongeveer 41 miljoen euro terugbetaald voor ongeveer 340

000 patiënten (104 000 patiënten meer dan in 2023). Het RIZIV ziet sinds een aantal jaren een sterke toename in het gebruik van combinaties van hypolipemiërende middelen, met vooral een sterke toename van rosuvastatine + ezetimibe. Het RIZIV schrijft daarover het volgende: “*De duidelijke verschuiving richting moderne combinaties bevestigt de trend naar intensievere en meer gepersonaliseerde lipidenverlaging*” (MORSE-rapport 2024). Nochtans geeft het toevoegen van ezetimibe aan een statine (met name simvastatine) slechts beperkte meerwaarde op de cardiovasculaire morbiditeit en geen winst in cardiovasculaire en totale mortaliteit, en specifiek voor de associatie rosuvastatine + ezetimibe bestaan geen studies met harde eindpunten (zie Repertorium 1.12.4. (Ezetimibe) en Repertorium 1.12.9. (Combinatiepreparaten).

Er zijn 5 antidiabetica in de top 25 (semaglutide, empagliflozine, dapagliflozine, metformine, insuline glargine). Empagliflozine en dapagliflozine kregen vóór 2024 een uitbreiding van de indicaties naar hartfalen en chronische nierschade, wat hun hoge gebruik mogelijk mee verklaart.

De top 25 bevat een aantal (heel) dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt, bijvoorbeeld emicizumab (plaats 2, met 261 patiënten), ustekinumab, de associatie emtricitabine + tenofovir + bictegrovir, risankizumab. Deze geneesmiddelen worden door specialisten gestart, en hun aandeel in de top 25 neemt steeds toe. Ook de geneesmiddelen die nieuw zijn in de top 25 van 2024, zijn allemaal specialistische geneesmiddelen: risankizumab (plaats 13, IL-23 inhibitor), dupilumab (plaats 15, IL-4/IL-13 inhibitor), upadacitinib (plaats 18, JAK1-inhibitor).

De top 25 bevat ook een aantal minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt. Daaronder zijn er de “oude bekenden”: atorvastatine, metformine en pantoprazol. Pantoprazol (opnieuw op plaats 6) kende meer dan 1,7 miljoen gebruikers in 2024 (zeer gelijkaardig aan 2023). PPI's worden op grote schaal gebruikt, vaak langdurig zonder dat dit nog nodig is. Het RIZIV evalueert daarom het voorschrijven van PPI's bij huisartsen: zie Folia januari 2025. Voor de plaatsbepaling van de PPI's zie Repertorium 3.1.

Nota: MORSE-rapport 2024

Het RIZIV publiceerde recent ook het **MORSE (Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses)-rapport** voor 2024² dat hun uitgaven voor geneesmiddelen in openbare apotheken én ziekenhuizen analyseert. Het is duidelijk: de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen nemen jaar na jaar toe. Het jaar 2024 brak een nieuw record: de bruto-uitgaven bedroegen ongeveer 7,9 miljard euro, een stijging van 9,6% ten opzichte van 2023. De reële-uitgaven (na aftrek van de bijdragen van de farmaceutische industrie en de compensaties van firma's in de context van zogenaamde *geneesmiddelen onder contract*) bedroegen ongeveer 5,6 miljard euro, een stijging van 6,6% ten opzichte van 2023. Vijftien geneesmiddelenklassen (van de 164 klassen in totaal) vertegenwoordigen 68% van de totale kosten: het gaat onder andere om monoklonale en geconjugeerde antilichamen, proteïne-kinase-inhibitoren, nieuwere antidiabetica, hypolipemiërende middelen (PCSK9-inhibitoren, inclisiran, bempedoïnezuur, combinaties zoals statine + ezetimibe). De stijging is het grootst in de ziekenhuissector, vooral door de zogenaamde *geneesmiddelen onder contract*.

NB: De *geneesmiddelen onder contract* (art. 81/111) zijn geneesmiddelen met een tijdelijke terugbetaling, gebaseerd op een vertrouwelijke overeenkomst tussen het farmaceutisch bedrijf en de overheid over de kostprijs, met voorwaarden voor het bedrijf (NB: deze geneesmiddelen hebben symbool T op onze website). Het gaat daarbij om nieuwe, specialistische geneesmiddelen (in 2024: 60% ervan gebruikt in de oncologie) waarvan de toegevoegde waarde en/of budgettaire impact nog als te onzeker worden beschouwd om een definitieve terugbetaling te verstrekken. Er is de laatste jaren een belangrijke toename van het aantal vertrouwelijke overeenkomsten, en van de RIZIV-uitgaven voor dergelijke geneesmiddelen ondanks de compensaties van de firma's.

Conclusie van het BCFI

Het is voor de overheid een uitdaging om de geneesmiddelenkosten onder controle te houden. Er moet blijvend ingezet worden op **rationeel voorschrijven**: dit 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 in de eerste plaats naar de gezondheidswinst (afgewogen tegen de risico's) voor de patiënt. De kosten voor patiënt én gemeenschap mogen echter niet vergeten worden. Bij de sterke stijging in het gebruik van de vaste associatie rosuvastatine + ezetimibe moet de kanttekening worden gemaakt dat er voor deze associatie geen bewijzen zijn van een meerwaarde op harde eindpunten ten opzichte van een statine alleen. Voor simvastatine + ezetimibe is er beperkte meerwaarde op de cardiovasculaire morbiditeit ten opzichte van statine alleen, maar geen winst in cardiovasculaire en totale mortaliteit.

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 2024. Januari 2026. Zie ook rapport in PDF

2 RIZIV. Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses - Vergoedbare geneesmiddelen - MORSE-rapport – gegevens 2024 (PDF). Zie ook: MORSE-rapport en

Geneesmiddelen: meer innovatie en meer indicaties. Welke kost voor het RIZIV in 2024? (13/01/2026)

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen april 2026**Nieuwe sterktes**

- mirikizumab 200 mg (Omvoh®)

Nieuwe formuleringen

- formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)
- semaglutide oraal (Rybelsus®)

Terugbetalingsmodaliteiten

- sofosbuvir + velpatasvir granulaat (Epclusa®)

Stopzettingen van commercialisatie

- ethanol + propanol (Softa-Man®)
- fluoride voor systemisch gebruik (Z-Fluor®)

: 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/1,73m²).

: 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.

: product dat niet verboden is, maar dat bij dopingcontrole een positief resultaat kan geven.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 maart 2026 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van mei.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 17 april aangepast.

Nieuwe sterktes**mirikizumab 200 mg (Omvoh®)**

Mirikizumab voor subcutaan gebruik (Omvoh®) wordt gecommmercialiseerd in een sterkte van 200 mg in verpakkingen van 3 x 200 mg, voor de onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa (200 mg subcutaan 1x/4 weken).¹

Deze sterkte bestond reeds in verpakkingen met zowel 200 als 100 mg voor de onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn.

De introductie van deze sterkte is gebruiksvriendelijker voor de onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa. Daarvoor waren vroeger 2 injecties van 100 mg nodig.

Kostprijs: € 2849,18 voor 3 x 200 mg/2 ml, terugbetaald in op 1 april 2026 ([zie voorwaarden en formulieren](#))

Nieuwe formuleringen**formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)**

In de dosisaerosol van de associatie **formoterol + glycopyrronium + budesonide** (Trixeo®), die gebruikt wordt bij COPD, werd het **drijfgas** vervangen. Het nieuwe gas HFO-1234ze(E) zou een **veel lagere klimaatimpact hebben** dan het gas dat voorheen werd gebruikt ([zie de mededeling van het EMA](#)). Het is de eerste keer dat een drijfgas van dit type wordt gebruikt in dosisaerosolen voor astma of COPD.

De firma die Trixeo® op de markt brengt, heeft geen wijziging aangekondigd voor de dosisaerosol Symbicort® (budesonide+ formoterol) met het gas HFA227ea, dat een grote CO₂-voetafdruk heeft (Symbicort® bestaat ook als inhalatiepoeder, zonder drijfgas).

Voor meer informatie over de klimaatimpact van inhalatoren bij astma en COPD, [zie Folia juni 2023](#).

semaglutide oraal (Rybelsus®)

Er komt een **nieuwe formulering van oraal semaglutide** (Rybelsus®) op de markt, met een betere biologische beschikbaarheid. De **sterkte van het semaglutide** in deze nieuwe formulering werd dus **verlaagd** om tot dezelfde bio-equivalentie te komen als in de oude formulering. Dat heeft geen effect op de werkzaamheid, de veiligheid of de voorzorgen bij gebruik.

Beide formuleringen zullen echter tijdelijk naast elkaar bestaan, wat een **risico op medicatiefouten en overdosering** kan geven. De tabel hieronder geeft de overeenkomstige sterktes weer voor de oude en nieuwe formulering. Voor meer informatie, zie het [bericht van het FAGG van 16 maart 2026](#).

Oude formulering (ovale tabletten)	Nieuwe formulering (ronde tabletten)
3 mg	1,5 mg
7 mg	4 mg
14 mg	9 mg

Terugbetalingsmodaliteiten

sofosbuvir + velpatasvir granulaat (Epclusa®)

De associaties van **sofosbuvir + velpatasvir** in de sterktes van 150/37,5 mg en 200/50 mg, **gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis C bij kinderen**, worden **niet meer terugbetaald** sinds 1 april 2026. De tabletten van 400/100 mg worden nog steeds terugbetaald, maar zijn enkel geschikt voor de behandeling van volwassenen of van kinderen die minstens 30 kg wegen.

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](#).

ethanol + propanol (Softa-Man®)

De associatie van ethanol + propanol (Softa-Man®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere, niet als geneesmiddel vergunde hydroalcoholische gels beschikbaar om de handen te ontsmetten.

fluoride voor systemisch gebruik (Z-Fluor®)

Fluoride voor systemisch gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. De risico-batenverhouding bij de preventie van cariës is ongunstig. Lokaal toegepast fluoride is voldoende ([zie Folia maart 2022](#) naar aanleiding van [Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad](#)).

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

mirikizumab

1. Omvoh® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 maart 2026)

Risico van hyponatriëmie door SSRI's en venlafaxine

Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de antidepressiva die behoren tot de SSRI's (selectieve serotonine-heropnameremmers) en SNRI's (serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers) zoals venlafaxine. Hoe groot is het risico en wanneer is het risico het grootst? Een grootschalige observationele Zweedse studie onderzocht het risico van ernstige hyponatriëmie bij nieuwe gebruikers van SSRI's of venlafaxine, met subgroepanalyses in functie van leeftijd en geslacht.

- De Zweedse studie vergeleek de incidentie van **ernstige hyponatriëmie** (gedefinieerd als natriëmie lager dan 125 mmol/l) bij nieuwe gebruikers van SSRI's of venlafaxine **voor en na starten** van het antidepressivum.
- **Leeftijd en geslacht** waren belangrijke risicofactoren voor ernstige hyponatriëmie. In de periode na de start van het antidepressivum bedroeg de incidentie 3% bij personen 65-79 jaar en 4% bij personen \geq 80 jaar (veel lager bij jongere leeftijden). De incidentie bij vrouwen \geq 80 jaar bedroeg 6,5% ten opzichte van 3,4% bij mannen \geq 80 jaar.
- **In de eerste 3 maanden na de start van het antidepressivum** was het risico van ernstige hyponatriëmie **4,3 keer hoger** dan een jaar vóór de start (statistisch significant). Één jaar na de start was het risico bij de personen die antidepressivum verder hadden gezet niet meer verhoogd.
- **Conclusie van het BCFI:** Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de SSRI's en SNRI's. Ernstige hyponatriëmie kan aanleiding geven tot een ernstige ziektebeeld. Hoewel resterende confounding in deze studie niet uitgesloten kan worden, toont de sterke associatie dat het goed is om in de eerste maanden na starten van een SSRI of SNRI, extra alert te zijn op hyponatriëmie, vooral bij oudere, vrouwelijke patiënten.

Waarom is deze studie belangrijk?

Hyponatriëmie wordt gedefinieerd als natriëmie $<$ 135 mmol/L, **ernstige hyponatriëmie** als natriëmie $<$ 125 mmol/L. De belangrijkste symptomen van ernstige hyponatriëmie zijn: nausea, braken, bewustzijnsverlies, vermoeidheid en convulsies, als gevolg van hersenoedeem.

Talrijke geneesmiddelen kunnen hyponatriëmie veroorzaken of bevorderen. Dit risico neemt verder toe in aanwezigheid van **andere risicofactoren**.

Risicofactoren zijn onder andere stoornissen van de nierfunctie, hartfalen, levercirrose, bijnierschorsinsufficiëntie, verhoogde vochtinname (vooral bij warm weer), reeds verlaagde natriumspiegel en gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken. Oudere personen zijn bijzonder gevoelig vanwege hun al verminderde nierfunctie en frequente polyfarmacie.

De **SSRI's en SNRI's** behoren tot de geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen uitlokken [zie Folia juni 2016]. De gegevens over dit risico waren tot op heden gebaseerd op kleinschalige observationele studies. Een grootschalige, recent gepubliceerde cohortstudie onderzocht specifiek dit risico.¹

Opzet van de studie

De studie is gebaseerd op een Zweeds register, de *Stockholm sodium cohort*. Deze databank bevat gegevens van de inwoners van de regio van Stockholm bij wie de natriëmie werd bepaald tussen 2005 en 2018 (n=1 632 249).

De personen bij wie voor de eerste keer een SSRI of venlafaxine was gestart tussen 1 januari 2007 en 30 september 2017 (n=234 217) werden geïdentificeerd.

Elke patiënt was zijn/haar eigen controle. De incidenties van ernstige hyponatriëmie (gedefinieerd als natriëmie $<$ 125 mmol/l) in 4 verschillende periodes van 3 maanden werden vergeleken:

- periode 1 (referentieperiode): ongeveer 1 jaar voor de start van het SSRI of venlafaxine,
- periode 2: juist voor de start van het antidepressivum,
- periode 3: juist na de start van het antidepressivum, met de datum van eerste aflevering als indexdatum, en
- periode 4: ongeveer 1 jaar na de start van het antidepressivum.

In de **primaire analyse** werd de incidentie van ernstige hyponatriëmie vergeleken tussen de referentieperiode en de andere periodes.

Mediaanleeftijd bij de indexdatum: 43 jaar; 64% vrouwen.

Resultaten in het kort

Tijdens de onderzoeksperiode ontwikkelde 1,7% van de studiepopulatie ten minste één keer ernstige hyponatriëmie. Patiënten met ernstige hyponatriëmie waren mediaan 73 jaar oud en 65% waren vrouwen.

De incidentie van ernstige hyponatriëmie nam toe met hogere leeftijd en was het hoogst bij vrouwen ≥ 80 jaar. De incidenties in de periode na starten van het antidepressivum bedroegen:

- **In functie van leeftijd:** ≥ 80 jaar (4%), tussen 65 en 79 jaar (3%), tussen 45 en 64 jaar (1%), < 45 jaar (0,1%).
- **In functie van geslacht: vrouwen:** ≥ 80 jaar (6,5%), tussen 65 en 79 jaar (3,7%), tussen 45 en 64 jaar (0,94%), > 45 jaar (0,05 à 0,16%) **versus mannen:** ≥ 80 jaar (3,4%), tussen 65 en 79 jaar (3,4%), tussen 45 en 64 jaar (1,6%), < 45 jaar (0,05 à 0,2%).

Risico van ernstige hyponatriëmie ten opzichte van de referentieperiode (periode 1):

- In de **3 maanden na de start** van het antidepressivum (periode 3): **4,3 keer hoger risico** (statistisch significant).

- *adjusted odds ratio* : 4,3 [(95%-BI van 3,3 tot 5,5), statistisch significant].
- Wanneer patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een thiazidediureticum werden uitgesloten, bedroeg de *adjusted odds ratio* 3,7 (95%-BI van 2,8 tot 5).

- **Eén jaar na de start** van het antidepressivum (periode 4), bij de patiënten die het antidepressivum hadden verder gezet (periode 4): **geen** risicotoename.
- **Juist vóór starten** van het antidepressivum (periode 2): **2,8 keer hoger risico** (statistisch significant): zie ook "Beperkingen van de studie".

adjusted odds ratio: 2,8 [95%-BI van 2,2 tot 3,6].

Beperkingen van de studie

Bias en resterende confounding kunnen niet uitgesloten worden. De studie is gebaseerd op een register, waardoor de motivatie voor natriumbepaling niet bekend is.

De resultaten tonen verrassend dat in de periode kort vóór de start van het antidepressivum (periode 2) het risico van ernstige hyponatriëmie al was verhoogd, ook na correctie voor confounders. De auteurs merken op dat hospitalisatie en comorbiditeit (bv. hartfalen, beroerte) vaker voorkwamen in die periode, en dat deze factoren mee het verhoogde risico kunnen verklaren [NB BCFI: bv. door overvulling of gebruik van diuretica].

Commentaar van het BCFI

Deze studie onderzocht binnen de groep van de SNRI's enkel venlafaxine. **Duloxetine** werd niet onderzocht. De auteurs stellen dat het voor duloxetine – op basis van kleinschalige studies – onduidelijk is of er een risico is van hyponatriëmie. Onze bronnen (Martindale, SKP, Kompas) en Folia juni 2016 vermelden ook voor duloxetine een risico van hyponatriëmie.

Deze studie werd ook besproken in *Journal Watch*², met volgende commentaar:

- Deze studie herinnert ons aan het risico op ernstige hyponatriëmie met sommige antidepressiva, vooral bij oudere patiënten. Het risico lijkt het hoogst in het begin van de behandeling, en de drempel om de natriumspiegels te bepalen wordt dus best laag gehouden in die periode (NB BCFI: zeker in aanwezigheid van andere risicofactoren voor hyponatriëmie, zoals de inname van diuretica).
- Bij patiënten die geen hyponatriëmie ontwikkelen in het begin van de behandeling, lijkt het risico op lange termijn gering. Wanneer hyponatriëmie wordt gevonden maanden of jaren na starten van het antidepressivum, moet dan ook naar andere oorzaken gezocht worden.

Conclusie van het BCFI: Hoewel in deze studie resterende confounding niet kan uitgesloten worden, toont de sterke associatie dat het goed is om na starten van een SSRI of SNRI, extra alert te zijn op hyponatriëmie, vooral bij oudere, vrouwelijke patiënten.

Over welke specialiteiten gaat het?

- SSRI's: zie Repertorium

- SNRI's: zie Repertorium

Bronnen

1. Isaa I. et al. The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia *European Journal of Endocrinology* 2025; 193: 179-187 (doi: 10.1093/ejendo/lvaf140)
2. Post SE. Are antidepressants associated with severe hyponatremia ? *Journal Watch* 2025 August 21

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.