

---

# De Geneesheer-Specialist

---

Orgaan van het Verbond der Belgische  
Beroepsverenigingen van  
Geneesheren-Specialisten

Verantwoordelijke uitgever : Dr M. MOENS  
Redactiesecretariaat : J. Van den Nieuwenhof  
Kroonlaan 20 - 1050 Brussel  
Tel. : 02-649.21.47 - Fax : 02-649.26.90  
E-mail : [info@VBS-GBS.org](mailto:info@VBS-GBS.org)

ISSN 0770-8130 - MAANDBLAD

**N° 2 / FEBRUARI 2004**

Afgifte Kantoor : BRUSSEL 5

---

## RICHTLIJNEN VOOR VERWIJZING NAAR BEELDVORMEND ONDERZOEK

De Richtlijnen voor verwijzing naar beeldvormend onderzoek werden als bijlage 1 bij het akkoord geneesheren-ziekenfondsen 2004-2005 gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 21 januari 2004. Elke arts heeft vanwege het RIZIV dit document per post ontvangen.

Dit document is eveneens beschikbaar op de website [www.vbs-gbs.org](http://www.vbs-gbs.org). Leden van het VBS kunnen op eenvoudige aanvraag een kopij van dit document bekomen op het secretariaat 02/649.21.47.

Richtlijnen zijn geen strenge inperking van het klinisch handelen, maar een aanwijzing voor goed handelen waaraan de behoeften van elke afzonderlijke patiënt kunnen worden getoetst. Het is echter ten stelligste aan te raden om, telkens wordt afgeweken van richtlijnen, de nodige aantekeningen te maken in het patiëntendossier. Het is immers voorspelbaar dat in het kader van Riziv-controles door de DGEC een bijzondere aandacht van de inspecteurs zal gaan naar de wijze waarop deze richtlijnen opgevolgd worden door de voorschrijvers.

Richtlijnen dienen in elke discipline aan een permanente evaluatie onderworpen te worden, zij moeten getoetst worden aan de dagelijkse praktijk en aangepast aan de recentste evoluties legis artis. U kunt steeds uw opmerkingen en suggesties overmaken aan het VBS of aan uw beroepsvereniging.

“Richtlijnen voor verwijzing naar beeldvormend onderzoek voorgesteld door het Consilium Radiologicum.

Deze richtlijnen voor verwijzing naar beeldvormend onderzoek werden uitgewerkt vertrekkende van de « Guideline Summary Tables, Draft for consultation, 18th July », versie 18 juli 2002 voorgesteld door de European Association of Radiology. Zij zijn bewerkt door diverse groepen deskundigen uit verscheidene landen, rekening houdend met opmerkingen van diverse verenigingen voor radiologie en klinische specialiteiten van de lidstaten. De richtlijnen werden aangepast aan de Belgische situatie door experts, afgevaardigd vanuit de verschillende componenten van de Belgische radiologie, de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie en de Nationale Unie der Radiologen. Deze richtlijnen zijn bedoeld om verwijzende artsen te helpen optimaal gebruik te maken van een radiologieafdeling. Naarmate het gebruik van dergelijke aanbevelingen meer en meer ingang vindt, zal het aantal verwijzingen voor onderzoek dalen en zal de blootstelling aan straling om medische redenen verminderen. Het hoofddoel van deze publicatie is echter het verbeteren van de klinische praktijk. In tegenstelling tot de Europese richtlijnen bevat dit document geen richtlijnen aangaande het voorschrijven van nucleaire geneeskunde, buiten enkele klassieke indicaties. De aanbevelingen werden voorgesteld verwijzend naar een vrije

toegang tot de beeldvormingstechnieken (MRI, CT, Echo-Doppler...). In het dagelijkse gebruik moet men zich vanzelfsprekend aanpassen aan de lokale omstandigheden aangezien de verschillende technieken niet overal beschikbaar zijn. Onder 'richtlijnen' verstaat men volgens de beschrijving van *Field & Lohr (1992, 15)* :

*"...systematisch opgestelde aanwijzingen om artsen en patiënten te helpen in specifieke klinische situaties de juiste beslissingen met betrekking tot de gezondheidszorg te nemen..."*

Zoals het woord al zegt is een richtlijn geen strenge inperking van het klinisch handelen, maar een aanwijzing voor goed handelen waaraan de behoeften van elke afzonderlijke patiënt kunnen worden getoetst." ...

"De richtlijnen zijn geklasseerd per gedefinieerde stelsels, hetzij per lokalisatie, hetzij per functie, hetzij per situatie :

- A. Hoofd
- B. Hals
- C. Wervelkolom
- D. Bewegingsapparaat
- E. Cardiovasculair stelsel
- F. Thorax
- G. Gastro-intestinaal stelsel
- H. Urogenitaal stelsel en bijnieren
- I. Verloskunde en Gynaecologie
- J. Mamma
- K. Trauma
- L. Kanker
- M. Pediatrie"

---

### **MOTIE VANWEGE HET BELGISCH VERBOND TER BEVORDERING VAN DE VRIJ GEVESTIGDE GENEESKUNDE**

Het Belgisch Verbond ter Bevordering van de Vrij Gevestigde Geneeskunde protesteert ten stelligste tegen de stellingname van Minister Demotte, gepubliceerd in Artsenkrant dd. vrijdag 23.01.04 in een artikel betrekking hebbende op de contingentering : we citeren "ons beleid moet zijn dat we de geneesheer-specialisten aanmoedigen om in de ziekenhuizen te werken in plaats van de huisartsen te beconcurreren in de ambulante zorg".

Of anders gezegd, de extramurale specialisten moeten maar verdwijnen. In ziekenhuizen? Bijkomende ziekenhuizen met nu al een financieringstekort van 16 miljard oude BF? Bijkomende afbouw, via fusies of opsorping vermoedelijk wel. Waar wil Demotte ons naartoe? In een luchtbel op Mars?

Het verbond reageert tegen de uitspraak van Professor J. Heyrman, op een goed bijgewoonde vergadering, ingericht door de artsenkring Halle, zeggende dat de Vrij Gevestigde Specialisten de gemakkelijke en profitabele pathologie naar hun privé-praktijk verplaatsen en de moeilijke en minder rendabele pathologie naar het ziekenhuis oriënteren, hiermede het deficit van de ziekenhuizen in de hand werkende.

Uit een eerder gevoerde enquête blijkt dat niet minder dan ongeveer 7.500 van de ongeveer 20.000 erkende specialisten buiten het ziekenhuis praktijk houden, tot groot genoegen van de bevolking die dit aanbod van specialistische geneeskunde bijzonder apprecieert.

Indien er toch "concurrentie" tussen specialisten en huisartsen zou bestaan, dan is deze ten eerste toch beperkt tot een tweetal van de 29 erkende specialismen, en ten tweede, is die het natuurlijk gevolg van een rechtmatige vraag vanwege de patiënt. Trouwens, is gezonde concurrentie een kwaal? Of is ze een waarborg voor de kwaliteit en de dienstbaarheid aan de patiënt? Als er dan concurrentie bestaat, dan is ze ook rechtstreeks het gevolg van de plethora, die door de politici en inzonderheid door de PS werd nagestreefd in de zestiger jaren, conferatur de beruchte uitspraak

van de toenmalige minister Leburton ("*Nous les aurons par leur nombre*"). Heel wat van de specialisten kunnen heel wat van de pathologie perfect diagnostisch en therapeutisch benaderen buiten het ziekenhuis wat een belangrijke factor kan zijn van kostenbesparing. De buiten het ziekenhuis gevestigde arts is uiteraard genoopt uitstekende kwaliteit te bieden, reden waarom patiënten zich ook naar hem begeven of naar hem verwezen worden. In de meeste gevallen is er geen concurrentie met de omni-practici die ook de kwaliteit van de buiten het ziekenhuis gepresteerde specialistische geneeskunde appreciëren en ook niet in onbelangrijke mate patiënten hierheen verwijzen, zich bewust zijnde van een meer gepersonaliseerde approach van de patiënt in een minder hoog technologische omgeving, gepaard gaande met een snellere debriefing.

Het negeren van het bestaan van een belangrijk potentieel van medische specialistische activiteit buiten het ziekenhuis is niet realistisch, getuigt van een georchestreerde actie vanuit een ziekelijk hospitalocentrische aanzuigingsdrang vanwege de ziekenhuizen en de zuilen, waarbij men poogt de vrij gevestigde specialistische geneeskunde uit het medische landschap te verbannen. De verantwoordelijke instanties zouden zich bewust moeten zijn van de terughoudendheid van de patiënt om naar het ziekenhuis te gaan, waar hij vreest als een nummer behandeld te worden, en beducht is om talrijke technologische onderzoeken te ondergaan met hoge kosten voor de gemeenschap.

Het Belgisch Verbond ter Bevordering van de Vrij Gevestigde Geneeskunde acht het ook onrechtvaardig dat het evenmin als het Belgisch Verbond van Geneesheren-Specialisten, gesprekspartner kan zijn van de overheid en dit door de restrictieve wetgeving over de representativiteitsvoorwaarden van de artsengroeperingen, waarin bepaald wordt dat een artsengroepering moet bestaan zowel uit omni-practici als specialisten. Dit leidt er ook toe dat de omni-practici een onevenredig hoge vertegenwoordiging hebben in alle overlegstructuren. Deze discordantie werd recentelijk nog door Professor Gruwez, Voorzitter van het Belgisch Verbond van Geneesheren-Specialisten, ter gelegenheid van de Gezondheidsdialogen duidelijk naar voor gebracht.

Dr. P. VAN DURME  
Secretaris

Dr. E. BUNTINX  
Voorzitter

## **ECHELONNERING – ALSEMBERG 21.01.2004**

*Op initiatief van de artsenkring van Halle discussieerden een aantal tenoren uit de artsenwereld over de echelonnering. Hierbij de standpunten van onze voorzitter, Prof. J. Gruwez.*

Er bestaat geen enkele patiënt-gerichte reden om echelonnering in te voeren. Wij hoeven niets te leren van Groot-Brittannië of Nederland wiens 50 jaar oude systemen we kunnen missen als kiespijn. De patiënt is H.A-gericht: 90 à 95% hebben er een, maar 84% willen rechtstreeks de specialist kunnen raadplegen (enquête CM).

Terecht omwille van:

1) de vrijheid van keuze (rechten van de patiënt), 2) de bewuste patiënt (dixit Vandenbroucke), 3) de duidelijkheid van de symptomatologie, 4) de omweg of mogelijks tijdverlies, 5) de niet bewezen besparing (zou trouwens gelijk staan met rantsoenering!), 6) het is een niet te miskennen stap in de richting van een geneeskunde met twee snelheden. Dr. Ph. Vandermeeren (voorzitter GBO) is aanmatigend wanneer hij zegt: "zeggen dat men zich rechtstreeks tot de specialist mag wenden is een miskennen van mijn bekwaamheid (Trends - Tendances 24.7.03)". Beter zou zijn: "het recht ontzeggen rechtstreeks de specialist te raadplegen is minachtend voor de patiënt en berooft hem van een essentiële vrijheid!"

Welke punten aan het bod laten komen?

- 1) De ervaring leert hoe moeilijk het huisartsen beroep is. Specialisten begrijpen volledig hun verlangen naar erkenning en respect en staan een remunerering van hoog niveau en een optimale samenwerking voor tussen de algemene practicus en de specialist, maar wijzen categorisch elke predominantie, hegemonie van één groep zorgenverstrekkers af. De specialisten wensen harmonieus samen te werken maar op voet van gelijkheid!

- 2) De patiënt staat centraal! Moet echelonnering omwille van de patiënt of omwille van de (huis-) arts?
- 3) Waarom zwijgt men halsstarrig over de mogelijke gevaren van echelonnering?
- 4) Waarom wenst men kost wat kost (en waarschijnlijk tevergeefs) tegen de actuele tendensen in te gaan? Men heeft eveneens gepoogd tegen de specialisatie in te gaan, tevergeefs!
- 5) “De spil rond dewelke de geneeskundige zorg draait!”..... Is dit niet aanmatigend? Wie mag dit opeisen?

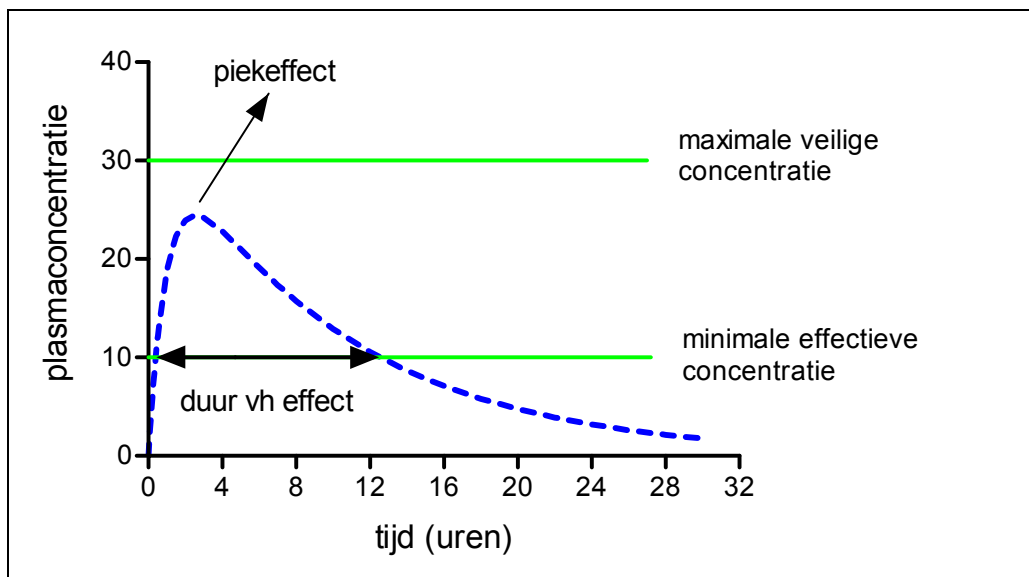
Prof. Dr. J. Gruwez  
Voorzitter VBS-GBS

### BIO-EQUIVALENTIE\*

PROF. ROGER K. VERBEECK  
ECOLE DE PHARMACIE, UCL – BRUXELLES

*Ter gelegenheid van het VBS-bestuurscomité van 18.12.2003 hield Prof. Verbeeck een toelichting over bio-equivalentie en generieken. Hij stelde ons zijn tekst ter hand voor publicatie.*

Voor een optimale farmacotherapie is het noodzakelijk dat de juiste concentratie van het actieve bestanddeel - farmacon en/of actieve metaboliet(en) - gedurende de vereiste periode bij de aangrijpingspunten (biofase) aanwezig is. Het aspect van de farmacologie dat de veranderingen van de farmacon- en metaboliet-concentraties in het lichaam met de tijd bestudeert - in casu de mate en snelheid van de processen absorptie, verdeling en eliminatie - wordt farmacokinetiek genoemd<sup>1</sup>. Omdat de concentraties van het actieve bestanddeel in de algemene circulatie (bloed, plasma) en in de biofase in evenwicht zijn, wordt over het algemeen aangenomen dat de intensiteit en de duur van het farmacologisch effect bepaald worden door de grootte en het tijdsverloop van de concentraties van het actieve bestanddeel in bloed of plasma. Met andere woorden, farmacokinetische processen bepalen – in combinatie met de dosis – de grootte en het tijdsverloop van de intensiteit en de werkingsduur van het farmacologisch effect alsook van de ongewenste effecten (figuur 1).



*Figuur 1.* De intensiteit en de duur van het therapeutisch effect en van de ongewenste (toxische) effecten worden bepaald door de grootte en het tijdsverloop van de concentraties in de bloedbaan (plasma).

\* Deze tekst bespreekt de problematiek van de bio-equivalentie in verband met orale geneesmiddel-produkten met een systemisch effect.

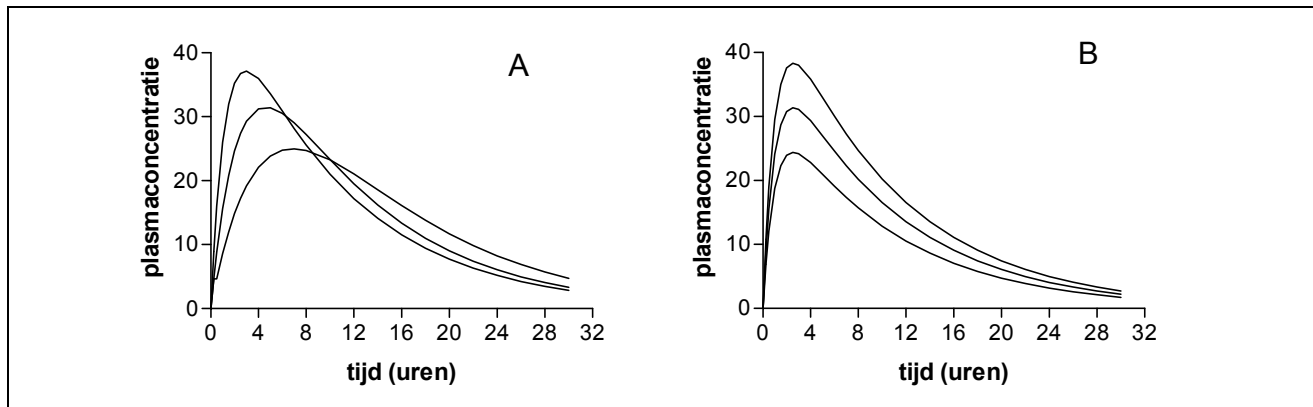
<sup>1</sup> J.M. van Ree en D.D. Breimer (red.): ALGEMENE FARMACOLOGIE, Elsevier/Bunge, Maarssen (1999).

Twee chemisch equivalente farmaceutische producten worden als biologisch gelijkwaardig beschouwd (bio-equivalent) als hun absorptiepatronen met betrekking tot mate én snelheid van absorptie zodanig overeenkomen dat aangenomen kan worden dat hun werking gelijkwaardig zal zijn. Voor de beoordeling hiervan is in de meeste gevallen een in vivo studie naar de biologische beschikbaarheid noodzakelijk. Hierbij wordt op basis van plasmaconcentratie-tijdscurves de biologische beschikbaarheid van twee farmaceutische producten bij een aantal gezonde proefpersonen vergeleken.

Onderzoek van bio-equivalentie op conventionele farmaceutische doseringsvormen voor oraal gebruik gebeurt op basis van éénmalige toediening van een testpreparaat en een referentiepreparaat aan een aantal gezonde proefpersonen in een gekruiste proefopzet. Het benodigde aantal proefpersonen wordt bepaald op basis van statistische beschouwingen en moet volgens de huidige richtlijnen van de EU minimum 12 bedragen<sup>2</sup>. In de praktijk echter blijkt dat voor het overgrote gedeelte van de farmaca tussen 18 en 36 proefpersonen nodig zijn voor het uitvoeren van een degelijke bio-equivalentiestudie. Voor het vergelijken van de biologische beschikbaarheid van twee of meerdere farmaceutische producten worden de volgende farmacokinetische variabelen gemeten:

- (1) de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC of 'area under the curve') van het werkzame bestanddeel,
- (2)  $C_{max}$  of maximum plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel, en
- (3)  $t_{max}$  of het tijdstip na toediening waarop  $C_{max}$  wordt waargenomen.

Deze variabelen worden rechtstreeks afgeleid uit de plasmaconcentratie-tijdscurves van het werkzame bestanddeel. De mate van absorptie van het werkzame bestanddeel uit de farmaceutische doseringsvorm wordt bepaald door de AUC terwijl  $t_{max}$  een maat is voor de absorptiesnelheid.  $C_{max}$  daarentegen wordt zowel beïnvloed door de mate als door de snelheid van absorptie (figuur 2).



**Figuur 2. Plasmaconcentratiecurven van het werkzame bestanddeel na orale toediening van chemisch equivalente producten.**

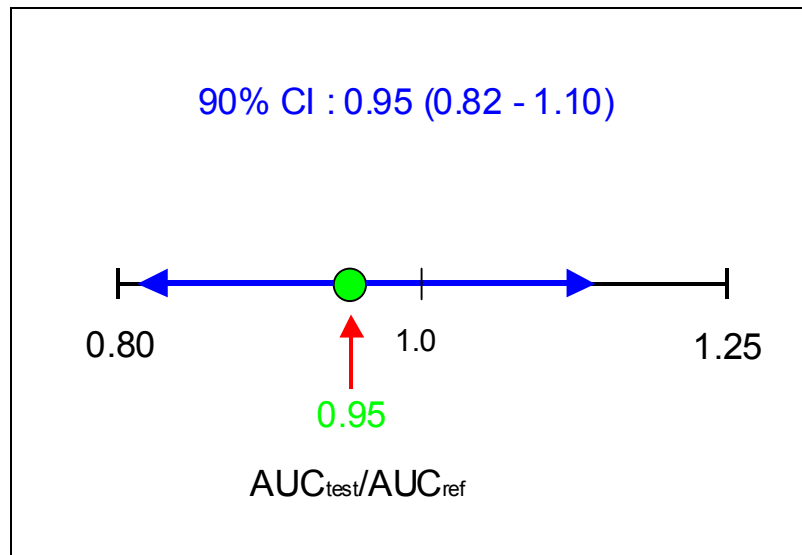
**A: de mate van absorptie is dezelfde voor de 3 producten (AUC is gelijk) maar de absorptiesnelheid is verschillend ( $t_{max}$  verschilt);**

**B: de absorptiesnelheid is dezelfde voor de 3 producten ( $t_{max}$  is gelijk) maar de mate van absorptie is verschillend (AUC verschilt).  $C_{max}$  wordt zowel beïnvloed door de mate als door de snelheid van absorptie.**

Het doel van een vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie is niet het aantonen van een verschil in de farmacokinetische parameters van de te vergelijken preparaten, maar het aantonen van gelijkwaardigheid nl. bio- equivalentie. Statistici zijn het erover eens dat dit best gebeurt door

<sup>2</sup> Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, Committee for Proprietary Medicinal Products, Committee for Proprietary, Medicinal Products (CPMP), EMEA, London (<http://www.eudra.org/emea.html>).

het berekenen van een confidentie-interval (CI)<sup>3</sup>. De huidige richtlijnen met betrekking tot bio-equivalentie, en dit zowel in o.a. Canada, de Europese Unie, Japan en de Verenigde Staten, vereisen de berekening van het 90% CI rond de verhouding van de gemiddelde waarden van AUC en  $C_{max}$  voor test- en referentiepreparaat, het zogenaamde *point estimate*, bekomen aan de hand van een vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie bij een aantal gezonde proefpersonen. Op basis van de resultaten berekent men het 90% CI rond dit *point estimate* (figuur 3). Het aldus bekomen 90% CI moet gelegen zijn tussen 0.80 en 1.25<sup>4</sup>. Dit is evenwel niet hetzelfde als verklaren dat de gemiddelde AUC- of  $C_{max}$ -waarden van twee preparaten een afwijking mogen vertonen van -20% tot +25%! In het overgrote gedeelte van de gevallen zal bio-equivalentie tussen twee preparaten slechts kunnen worden aangetoond indien de gemiddelde waarden voor AUC of  $C_{max}$  een afwijking vertonen van minder dan 10%<sup>5</sup>.



Figuur 3. Het 90% confidentie-interval wordt aangegeven rond de verhouding  $AUC_{test}/AUC_{ref}$  waarin  $AUC_{test}$  en  $AUC_{ref}$  de gemiddelde waarden voorstellen van AUC bekomen na toediening van respectievelijk het test- en referentiepreparaat. Deze verhouding wordt ook het *point estimate* genoemd. Het 90% confidentie-interval rond dit *point estimate* moet tussen 0.80 en 1.25 gelegen zijn<sup>6</sup>.

De EU richtlijnen vermelden tevens dat voor geneesmiddelen met een kleine therapeutische index eventueel strengere normen (zoals bijvoorbeeld nauwere limietwaarden voor het 90% CI) kunnen gesteld worden. Voor bepaalde andere geneesmiddelen, daarentegen, mag de 0.80-1.25 norm, indien klinisch verantwoord, uitgebreid worden<sup>7</sup>.

Verschillen tussen test- en referentiepreparaat wat betreft  $t_{max}$ , een parameter die de snelheid van absorptie weergeeft, moeten op basis van klinische relevantie geïnterpreteerd worden. Bij incidenteel toe te dienen geneesmiddelen, bijvoorbeeld analgetica bij acute pijn, kan snel intreden van de werking gewenst zijn en wordt bijgevolg gelijkwaardigheid wat  $t_{max}$  betreft vereist. Bij

<sup>3</sup> D.J. Schuirmann: A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 15: 657-680 (1987).

<sup>4</sup> AUC en  $C_{max}$  zijn variabelen die een log-normale distributie vertonen. Bijgevolg worden de statistische berekeningen best uitgevoerd op de logaritmisches getransformeerde AUC- en  $C_{max}$ -waarden. Vandaar dat het 90% confidentie-interval berekend wordt als de verhouding van de geometrische gemiddelden van AUC (of  $C_{max}$ ) voor test- en referentiepreparaat. De limieten van het 90% confidentie-interval, nl. 0.80 en 1.25, zijn asymmetrisch verdeeld rond 1 maar vertonen een symmetrische verdeling (rond 0) op een logaritmische schaal (nl. -0.223 tot +0.223).

<sup>5</sup> -Review of Generic Bioequivalence Studies, *J. Am. Med. Assoc.* December 1, 1995 (1999).

-R.L. Williams: Bioequivalence and therapeutic equivalence. In *PHARMACEUTICAL BIOEQUIVALENCE* (P.G. Welling, F.L.S. Tse, S.V. Dighe, eds.), pp. 1-15, Marcel Dekker Inc., New York (1991).

<sup>6</sup> Zie commentaar voetnoot 4

<sup>7</sup> Zie referentie voetnoot 2

herhaald toe te dienen geneesmiddelen is de snelheid van absorptie vaak een minder kritische parameter.

Voor het aantonen van bio-equivalentie tussen orale farmaceutische doseringsvormen met vertraagde afgifte moet men naast een biologische beschikbaarheidsstudie na éénmalige toediening ook een vergelijkende studie uitvoeren na herhaalde toediening wanneer cumulatieve evenwicht (of steady state) is bereikt. Bovendien moet het effect van een maaltijd op de mate en snelheid van absorptie van het actieve bestanddeel bestudeerd worden. De EU richtlijnen met betrekking tot het uitvoeren van bio-equivalentiestudies op orale farmaceutische doseringsvormen staan beschreven in een apart document<sup>8</sup>.

Het bepalen van de biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie van geneesmiddelen is geen routinewerk maar toegepast wetenschappelijk onderzoek. Dit betekent dat - afhankelijk van de eigenschappen van het werkzame bestanddeel en van de farmaceutische vorm - proefopzet, keuze van variabelen en wijze van verwerken van de resultaten door de onderzoeker moeten worden gekozen. Deze keuze zal echter, waar zij afwijkt van de gebruikelijke methodes, moeten worden toegelicht en verantwoord. Bio-equivalentiestudies vinden plaats in onafhankelijke, gespecialiseerde instellingen die aan strikte kwaliteitsnormen moeten voldoen. Proefopzet, criteria voor de selectie van proefpersonen, toegepaste farmacokinetische en statistische methodes, gebruikte bio-analytische technieken, resultaten, enz. moeten in detail gerapporteerd worden en deze studies moeten, zoals alle andere fase I klinische studies, aan de hoge GCP/GLP eisen voldoen. Wanneer deze studies deel uitmaken van een dossier tot aanvraag van registratie van een geneesmiddel in België, moeten zij uiteraard uitgevoerd zijn volgens de EU richtlijnen<sup>9</sup>.

Voor sommige werkzame bestanddelen (farmaca met een grote veiligheidsmarge, met een snelle dissolutie in het maag-darmkanaal, een vlotte absorptie door de darmwand, en geformuleerd in een conventionele orale doseringsvorm) is het mogelijk aan de hand van de wetenschappelijke literatuur en andere voor te leggen gegevens aan te tonen dat geen biobeschikbaarheidsproblemen te verwachten zijn. Bijgevolg hoeft een bio-equivalentiestudie niet noodzakelijkerwijs deel uit te maken van het registratiedossier van deze farmaca. Farmaca waarvan algemeen aanvaard is dat zij in conventionele farmaceutische doseringsvormen voor oraal gebruik geen aanleiding geven tot biobeschikbaarheidsproblemen zijn opgenomen in een lijst, de zogenaamde Duitse lijst, opgesteld door wetenschappelijke en klinische experts voor het *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*<sup>10</sup>. De principes die aan de grondslag liggen van deze Duitse lijst zijn in grote mate gebaseerd op de EU richtlijnen<sup>11</sup>.

Voor de registratie van generische geneesmiddelen in België (of in een ander lidstaat van de EU) is echter meestal een bio-equivalentiestudie vereist. De resultaten van die studie moeten aantonen dat het generisch geneesmiddel bio-equivalent, en bijgevolg therapeutisch equivalent, is met het in België geregistreerde innovator geneesmiddel. De resultaten van bio-equivalentiestudies vormen echter ook een belangrijk onderdeel van het registratiedossier van vele innovator geneesmiddelen zelf. Zo vormden bio-equivalentiestudies een noodzakelijk onderdeel van de registratiedossiers van meer dan de helft van de innovator geneesmiddelen voor orale toediening die tussen begin 1981 en eind 1990 bij de FDA (Verenigde Staten) werden ingediend omdat de farmaceutische doseringsvorm waarmee het klinisch onderzoek werd verricht (de zogenaamde biobatch) verschilde van diegene waarvoor registratie werd aangevraagd (de industriële batch)<sup>12</sup>. Een bio-equivalentiestudie kan ook vereist zijn wanneer een farmaceutisch bedrijf de fabricagemethode

---

<sup>8</sup> Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), EMEA, London (<http://www.eudra.org/emea.html>)

<sup>9</sup> zie referentie voetnoot 2

<sup>10</sup> C.H. Gleiter, U. Klotz, J. Kuhlmann, H. Blume, F. Stanislaus, S. Harder, H. Paulus, C. Poethko-Müller and M. Holz-Slomczyk: When are bioavailability studies required? A German proposal. J. Clin. Pharmacol. 38: 904-91 (1998).

<sup>11</sup> zie referentie voetnoot 2

<sup>12</sup> L.Z. Benet: Understanding bioequivalence testing. Transplantation Proceedings 31 (Suppl 3A): 7S-9S (1999).



en/of samenstelling van een orale doseringsvorm van een geregistreerd geneesmiddel wil wijzigen.

De manier waarop bio-equivalentiestudies worden uitgevoerd heeft een belangrijke evolutie doorgemaakt over de laatste 25 jaar en daarenboven zijn de criteria aanzienlijk verstrengd. Het logische gevolg hiervan is dat er op dit ogenblik slechts uiterst zelden problemen op basis van gedocumenteerde bio-inequivalentie voor geregistreerde farmaceutische producten gemeld worden<sup>13</sup>.

---

## NOMENCLATUURSWIJZIGING IN VOEGE OP 01/03/2004

**31 DECEMBER 2003. - Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen (B.S. d.d. 27.01.2004)**

[...]

**Artikel 1.** In artikel 17 van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, in § 1, 12°, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 25 juli 1994, 7 augustus 1995, 31 augustus 1998, 29 april 1999, 30 mei 2001, 27 februari 2002, 10 juni 2002 en 26 maart 2003, in de toepassingsregelen die op de omschrijving de verstrekking 460670 volgen, in alinea 2, wordt het verstrekkingsnummer 460611 ingevoegd.

**Art. 2.** In artikel 17quater, § 12, van dezelfde bijlage ingevoegd bij het koninklijk besluit van 31 maart 2003, worden in de Nederlandse tekst de woorden « elke zitting » door de woorden « elk onderzoek » vervangen.

**Art. 3.** Dit besluit treedt in werking op de eerste dag van de tweede maand na die waarin het in het Belgisch Staatsblad is bekendgemaakt.

**Art. 4.** Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 31 december 2003.

---

## NOMENCLATUUR PROTHESSEN

**21 JANUARI 2004. - Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen (B.S. d.d. 30.01.2004)**

[...]

**Artikel 1.** In artikel 6 van de bijlage bij hetzelfde besluit, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 7 juni 1991, 19 december 1991, 11 januari 1993, 30 december 1993, 10 juni 1996, 8 augustus 1997, 28 april 1998, 3 februari 1999, 29 maart 2000, 11 december 2000, 15 juni 2001, 23 november 2001, 20 december 2002, wordt de volgende wijziging aangebracht :

« in de rubriek "" wordt in de sub-rubriek "2. Leeftijdsgrenzen" in punt 2.1., het getal "60" vervangen door het getal "50". »

---

<sup>13</sup> -*“Strengthened regulatory requirements have resulted in few, if any, documented cases of nonequivalence between approved products.”* In GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (Tenth Edition), p. 8, McGraw-Hill, New York (2001).

-S.-C. Chow and J.-P. Liu: DESIGN AND ANALYSIS OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES, Marcel Dekker Inc., New York (2000).

-C.H. Gleiter and U. Gundert-Remy: Bioequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done? Drug Safety 11: 1-6 (1994).



**Art. 2.** Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 januari 2004.

**Art. 3.** Onze Minister van Sociale zaken en Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.  
Gegeven te Brussel, 21 januari 2004.

---

## DE PRIJS FRANÇOIS-DE MEURS (25.000 €) STEUNT ONDERZOEK NAAR DIABETES

### PERSBERICHT

Het Fonds Yvonne & Jacques François-de Meurs, beheerd door de Koning Boudewijnstichting, zal vanaf dit jaar afwisselend een driejaarlijkse prijs toekennen aan onderzoek naar diabetes of kanker.

In 2004 zal de Prijs worden toegekend voor onderzoek naar diabetes.

Deze Prijs is bedoeld om het wetenschappelijke en medische onderzoek op dit vlak te ondersteunen, in het bijzonder initiatieven met een creatieve en vernieuwende aanpak en concrete toepassingsperspectieven.

De Prijs 2004 bedraagt 25.000 € en alle onderzoekers, verbonden aan een Belgische instelling, van wie de leeftijd de 40 jaar niet overschrijdt op de uiterste datum van indiening komen in aanmerking voor de Prijs

Kandidaturen moeten **uiterlijk op 15 juni 2004** toekomen op het Secretariaat van het Fonds Yvonne & Jacques François-de Meurs bij de Koning Boudewijnstichting, Brederodestraat 21, B-1000 Brussel.

Het reglement vindt u op [www.kbs-frb.be](http://www.kbs-frb.be).

---

## EVIDENCE-BASED MEDICINE

### 1) **'Op zoek naar de mol in klinische studies'**

Eéndaagse cursus EBM op zaterdag 21 februari 2004 van 9u tot 16u.

Accreditering: 60 punten in rubriek 6 (ethiek en economie)

### 2) **'Evidence-based medicine in de klinische praktijk'**

3 daagse EBM cursus voor artsen en andere zorgverleners op 5-6 en 7 mei 2004

Programma:

Dag 1: 8.30u tot 17.15u : Inleiding in EBM – Kritisch beoordelen van systematische reviews

Dag 2: 8.30u tot 17.15u : Kritisch beoordelen van therapeutische studies – Kritisch beoordelen van diagnostische studies – Zoekstrategieën

Dag 3: 8.30u tot 17.15u : Kritisch beoordelen van epidemiologische studies – Implementatie van EBM: praktijkvoorbeelden – Richtlijnen – Syntheseoefeningen

Accreditering: 180 punten in rubriek 6 (Economie en Ethiek)

### **PLAATS:**

Bremberg vzw, Bremberg 1, 3053 Haasrode, tel: 016/40.19.96

### **INFORMATIE:**

Mevr. Ester Vanachter, Belgisch centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33, blok J, 3000 Leuven, Tel: 016/33.26.93 of 97, Fax: 016/33.74.80, Mail: [ester.vanachter@med.kuleuven.ac.be](mailto:ester.vanachter@med.kuleuven.ac.be), Website: [www.cebam.be](http://www.cebam.be)

## AANKONDIGINGEN

04008 **TE KOOP : LANAKEN : KANTOOR of PRAKT. RUIMTE 116 m<sup>2</sup> en 140 m<sup>2</sup>, ook samenvoegbaar, gelegen op 100 m van stadskern, luxe nieuwbouwrealisatie, veel parkeermogelijkheid, mogelijke combinatie m. bovenliggend appartem. Prijs : vanaf 106.400 € excl. Winddicht 0477/36.23.00.**

04012 **TE HUUR : juli 2004 De Haan – Wenduine : nieuwe villa, rustig gelegen aan bos. 3 slaapkamers, 1 badkamer, kkn, dubbele garage. max 6 personen. Geen huisdieren toegelaten. Prijs: €2450 tel: 050/419922 email: laurenspieters@lycos.nl**

04013 **POLYVALENTE RADIOLOOG** verzorgt uw vervanging in BRU, VL. BRAB., O. VL. en Antw. Tel. : 0486/06.59.73

## Inhoudstafel

• Richtlijnen voor verwijzing naar beeldvormend onderzoek.....	1
• Motie vanwege het Belgisch Verbond ter Bevordering van de Vrij Gevestigde Geneeskunde .....	2
• Echelonnering .....	3
• Bio-equivalentie – Prof. Roger K. Verbeeck .....	4
• Nomenclatuurswijziging in voege op 01/03/2004 .....	8
• Nomenclatuur Prothesen.....	8
• De Prijs François-de Meurs (25.000 €) steunt onderzoek naar diabetes.....	9
• Evidence-Based Medicine .....	9
• Aankondigingen .....	10

## HERINNERING

### Nationaal akkoord geneesheren-ziekenfondsen voor 2004-2005

De geneesheren kunnen tot uiterlijk 20 februari 2004 per aangetekend schrijven hun weigering tot toetreding tot het akkoord of hun gedeeltelijke toetreding tot het akkoord kenbaar maken aan het Riziv.

Een modelbrief voor weigering tot toetreding tot het akkoord of voor gedeeltelijke toetreding is beschikbaar op onze website <http://www.vbs-gbs.org>. Een dergelijke modelbrief kan eveneens telefonisch aangevraagd worden aan het secretariaat 02/649.21.47.